

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'2002

2
1753077



2002 №3

Aventis Pharma



Телфаст[®] 30/120/180
фексофенадин

аллергии шансов не даст!

**1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ***



Быстро и эффективно устраняет
симптомы аллергического ринита
и крапивницы

Полное отсутствие седативного
эффекта

Возможно сочетание
с другими лекарственными
и ал



**1-й антигистаминный
препарат третьего поколения**

* Для детей от 6 до 11 лет рекомендованная доза
составляет 30 мг два раза

Подробную информацию о препарате
смотрите в инструкции по применению

www.telfast.ru

Регистрационные номера П-8-242-№ 010711
П № 013768/01-2002

**СПЕЦИАЛЬНАЯ
ДЕТСКАЯ
ДОЗИРОВКА**

30 мг

Aventis

Факс: 926 5710. www.aventis.com

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'2002

Научно-практический журнал

Выходит 5 раз в год

Основан в 1990 году

Пульмонология в Алтайском крае

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин – главный редактор,

Н.А.Дидковский – зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь,

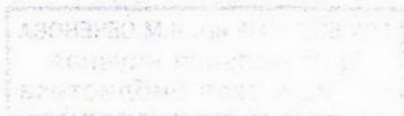
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Гепле, И.С.Гущин,

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. (Ека-
теринбург), 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, 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

<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор *С.Н.Авдеев*
Корректор *Т.Д.Мальшева*

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

Подписано в печать 11.09.2002. Формат 84×108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 17.
Усл. кр.-отт. 19,04. Тираж 2000 (1 завод 1—1300). Заказ 355.

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

ГОУ ВПО ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА
Центральная научная
медицинская библиотека

П53077

© Пульмонология, 2002

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Передовая статья

- Липницкий А.В. Ингаляционный антракс (анализ вспышки, связанной с биотерроризмом в США осенью 2001 г.) . . .

6

Оригинальные исследования

- Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И., Скалозуб Е.А., Корнилова Т.А., Рошчев И.П., Мартыненко В.А. Региональная модель организации пульмонологической помощи населению на примере Алтайского края 12
- Шойхет Я.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого (актовая речь) 18
- Шойхет Я.Н., Колядо В.Б., Трибунский С.И., Мартыненко Т.И. Потери здоровья населения Алтайского края от болезней органов дыхания 27
- Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной легких 36
- Шойхет Я.Н., Сметанин А.Г., Кагаловский Г.М., Семитко А.П., Тимофеев В.В. Эффективность внутрилегочного введения антибиотиков с помощью игольно-струйных инъекций и внутрилегочного электрофореза в комплексном лечении абсцесса легкого 41
- Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Рошчев И.П., Седов В.К., Акулов С.Н., Мордвинов С.А. Коррекция микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом 44
- Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д., Трянкина С.А., Рошчев И.П., Седов В.К., Лиманов А.Е. Локальное лечение острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса 47
- Сметанин А.Г., Кагаловский Г.М., Шойхет Я.Н., Семитко А.П., Коновалов В.К., Тимофеев В.В. Роль методов локального воздействия на стенки полости и паракавитарную зону в повышении эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких 52
- Коновалов В.К., Шойхет Я.Н. Комплексное исследование буллезных полостей легких 56
- Елыкомов В.А., Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Ерин Е.Н., Ерин Д.Н., Шойхет М.Я. Сравнение лечебного эффекта криосупернатанта и свежесзамороженной плазмы у больных с острым абсцессом и гангреной легких 59
- Федченко Г.Г., Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Раннев И.Б. Рентгеноэндоскопическое исследование в диагностике и лечении пневмонии у больных хроническим обструктивным бронхитом 64
- Христолюбова Е.И. Анализ смертельных исходов внебольничных пневмоний 68
- Смоленов И.В., Огородова Л.М., Ребров А.П., Кобыкова О.С., Пунин А.А., Пономарева Ю.В., Стреш Ю.А., Сметаненко Т.В., Кароли Н.А., Машукова Н.Г. Эффективность препарата комбинированной терапии серетид мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования "ADULT-STEP") 70
- Безлепко А.В. Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (сообщение второе) 76
- Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л., Цыпленкова В.Г., Шевелев В.И. Ингаляции ультрамалых доз алкилирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы 82
- Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы 88
- Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Светлаков В.И., Соколов А.С. Эффективность салгима при стационарном лечении бронхиальной астмы 92

Editorial column

Editorial

- Lipnitsky A.V. Inhaled anthrax (an analysis of the outbreak followed to the bioterrorism in the USA in autumn, 2001)

Original studies

- Shoikhet Ya.N., Martynenko T.I., Skalozub E.A., Kornilova T.A., Roshchev I.P., Martynenko V.A. Regional model of pulmonology healthcare organization at the Altai region 12
- Shoikhet Ya.N. A treatment of acute abscess and gangrene of the lung 18
- Shoikhet Ya.N., Kolyado V.B., Tribunsky S.I., Martynenko T.I. Health losses of respiratory diseases in residents of Altai region 27
- Shoikhet Ya.N., Zarembo S.V., Tzeimakh E.A., Malchenko T.D. Correction of phagocytes' function in patients with acute abscess and gangrene of the lung 36
- Shoikhet Ya.N., Smetanin A.G., Kagalovsky G.M., Semitko A.P., Timofeev V.V. Efficacy of intrapulmonary application of antibiotics at the complex therapy of lung abscess using a needle-and-jet injections and intrapulmonary electrophoresis 41
- Tzeimakh E.A., Shoikhet Ya.N., Roshchev I.P., Sedov V.K., Akulov S.N., Mordvinov S.A. Correction of microcirculation disorders in a complex therapy of patients with acute empyema and pyopneumothorax 44
- Shoikhet Ya.N., Tzeimakh E.A., Malchenko T.D., Tryankina S.A., Roshchev I.P., Sedov V.K., Limanov A.E. Local treatment of acute empyema and pyopneumothorax 47
- Smetanin A.G., Kagalovsky G.M., Shoikhet Ya.N., Semitko A.P., Konovalev V.K., Timofeyev V.V. A role of focal influence on cavity walls and near the cavity zone for increase the efficacy of treatment of destructive lung tuberculosis 52
- Konovalev V.K., Shoikhet Ya.N. A complex examination of lung bulle cavities 56
- Elykomov V.A., Shoikhet Ya.N., Barkagan Z.S., Erin E.N., Erin D.N., Shoikhet M.Ya. Comparison of efficacy of cryosupernatant and freshly frozen plasma in patients with acute lung abscess and gangrene 59
- Fedchenko G.G., Chernekhouskaya N.E., Andreev V.G., Rannev I.B. Radiological and endoscopic examination if diagnosis and therapy of chronic obstructive bronchitis patients 64
- Khrichtolyubova E.I. Analysis of mortality of community-acquired pneumonia 68
- Smolenov I.V., Ogorodova L.M., Rebrov A.P., Kobayakova O.S., Punin A.A., Ponomareva Yu.V., Strezh Yu.A., Smetanenko T.V., Karoli N.A., Mashukova N.G. Efficacy of Seretide Multidisk combination therapy in patients with moderate asthma (the results of open comparative randomized multicenter study "ADULT-STEP") 70
- Bezlepko A.V. Experience of long-term use of Erespal in patients with chronic obstructive bronchitis (report II) 76
- Sokolov E.I., Zykov K.A., Pukhalsky A.L., Tsyplenkova V.G., Shevelev V.I. Inhalations of ultra-low doses of alkylating drugs in the treatment of asthma 82
- Tsoy A.N., Arzhakova L.S., Arkhipov V.V. Pharmacodynamics and clinical efficacy of inhaled glucocorticosteroids in patients with bronchial asthma exacerbation 88
- Uteshev D.B., Karabinenko A.A., Svetlakov V.I., Sokolov A.S. Salgim efficacy in inpatients therapy of bronchial asthma 92

Дробизhev M.Ю., Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н., Вишневская О.В., Батуриh К.А., Токарева Н.А. Пароксетин при лечении депрессивных и тревожно-фобических состояний у больных бронхиальной астмой (пилотное исследование)
Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е., Лакишина Н.А., Воронова О.О. Эффективность и безопасность терапии атроVENTом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

97

102

Обзоры

Зайцева О.В. Антигистаминные препараты в повседневной практике врача
Авдеев С.Н. Форадил (формотерола фумарат): значение и место в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких
Яковлев С.В. Моксифлоксацин при тяжелой внебольничной пневмонии: первая возможность монотерапии?

107

111

123

Drobizhev M.Yu., Ovcharenko S.I., Ishchenko E.N., Vishnevskaya O.V., Baturin K.A., Tokareva N.A. Paroxetine in the treatment of depressive and anxiety disorders in bronchial asthma patients
Tsvetkova O.A., Belov A.A., Buyanova O.E., Lakshina N.A., Voronova O.O. An efficacy and a safety of a therapy with Atrovent and Berodual in patients with COPD accompanied by ischaemic heart disease

Reviews

Zaitseva O.V. Anti-histamine drugs in a doctor's daily practice
Avdeev S.N. Foradil (formoterol fumarate): a significance and a place in the therapy of asthma and COPD
Yakovlev S.V. Moxifloxacin in the treatment of severe community-acquired pneumonia: is it the first opportunity for monotherapy?

НА ОБЛОЖКЕ

ЧУДОТВОРНЫЙ ОБРАЗ БОЖИЕЙ МАТЕРИ «ВСЕЦАРИЦА»

Чудотворная икона Божией Матери «Всецарица» находится на святой горе Афон в Греции, в Ватопедском монастыре. В XVII веке ее принес в монастырь старец-келиот. Согласно древнему монастырскому преданию, однажды к иконе подошел юноша. В этот момент лик Богоматери воссиял дивным светом и невидимая сила отбросила юношу на пол. В страхе он выбежал из храма и со слезами признался старцам, что вел нечестивую жизнь и занимался колдовством. Так Пресвятая Богородица, Царица Неба и Земли, отвратила этого юношу от колдовства и наставила на путь покаяния.

Чудотворный образ Богоматери Всецарицы почитается на Афоне и далеко за его пределами. Через него Сама Матерь Божия подает исцеления всем, прибегающим к ее заступлению.

В Москве известны два чудотворных списка с афонской иконы Всецарицы, написанные в Ватопедском монастыре. Первый список, пришедший в Россию в августе 1995 г., находится в храме Всех Святых в Красном Селе, другой — в Новоспасском монастыре. Эти иконы прославились исцелениями от многих болезней, особенно онкологических.

Тропарь, глас 4

Образом радостотворным честная Всецарицы желанием теплым взыскающим благодати Твоя спаси, Владычице, избави от обстояний к Тебе прибегающих, от всякия напасти огради стадо Твое, к заступлению Твоему взывающих присно.

Т.Л.Гончарова

Период развития российской пульмонологической службы насчитывает около 40 лет. За этот исторически короткий срок она развивалась достаточно динамично, чему способствовало в первую очередь создание региональных пульмонологических центров.

Уважаемые коллеги, вы держите в руках номер, посвященный одному из наших лучших пульмонологических центров в России, который был создан и развивался по инициативе члена-корреспондента РАМН профессора Я.Н.Шойхета. Выход этого номера приурочен к его юбилею, который недавно широко отмечался научной общественностью страны.

С деятельностью Якова Наумовича Шойхета сегодня связано развитие не только высоких технологий в медицине, диагностических и лечебных программ, но и социально-ориентированных проектов, которые, будучи вице-губернатором Алтайского края, он успешно претворяет в жизнь. Сегодня социально-ориентированное здравоохранение, как никогда, востребовано обществом. Алтайский край в этом отношении существенно отличается от других российских регионов: там достаточно высок уровень обеспечения больных бесплатными лекарственными препаратами, хорошо поставлено оказание медицинской помощи пациентам с легочной патологией. Это, конечно, связано с высоким профессиональным уровнем ведущих пульмонологов края, который достигнут благодаря внедрению современных подходов к лечению заболеваний органов дыхания.

Мне очень приятно отметить, что барнаульский центр стал одним из первых в нашей стране, где проводится астма-школа, обеспечивающая обучение больных бронхиальной астмой.

Нужно отметить, что на Алтае внедрены современные международные подходы к лечению больных бронхиальной астмой, респираторными инфекциями, раком легкого. В отличие от многих других регионов России пульмонология Алтайского края представлена как цельная медицинская специальность, достаточно высок профессионализм коллег, сталкивающихся с легочной патологией, — морфологов, хирургов, пульмонологов, аллергологов. На мой взгляд, модель организации пульмонологической службы в Алтайском крае заслуживает внимания на федеральном уровне.

Сегодня, когда мы подводим итоги определенного этапа жизни и деятельности ученого, профессора Якова Наумовича Шойхета, я хотел бы особенно отметить его вклад в развитие программ, связанных с отдаленными последствиями испытаний ядерного оружия на полигоне в Семипалатинске и их влиянием на органы дыхания. В этой области были достигнуты впечатляющие организационные и научные успехи. Установлены достаточно интересный факт депонирования радионуклидов в легочной ткани и прямая связь присутствия последних с возникновением рака легкого.

Результаты большой организационной деятельности профессора Якова Наумовича Шойхета, ориентированной в первую очередь на интеграцию в российское и международные пульмонологические общества, блестящие научные исследования и успешная работа в области подготовки молодых пульмонологов, по достоинству оценены Российской академией медицинских наук, избравшей Я.Н.Шойхета членом-корреспондентом.

Редакционный совет журнала "Пульмонология" искренне поздравляет Якова Наумовича с его юбилеем. Наш подарок к его юбилею — специальный выпуск журнала "Пульмонология", посвященный барнаульскому пульмонологическому центру. Мы полагаем, что региональный опыт пульмонологической службы Алтайского края послужит хорошим примером для других российских центров.

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

© ЛИПНИЦКИЙ А.В., 2002

УДК [616.98:579.843.98]–022.32–036.22(73)

А.В.Липницкий

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ АНТРАКС

(анализ вспышки, связанной с биотерроризмом, в США осенью 2001 г.)

Научно-исследовательский противочумный институт Минздрава РФ, Волгоград

Сибирская язва (антракс) — болезнь, приобретаемая людьми после контакта с травоядными животными или продуктами животноводства, инфицированными спорами возбудителя (*Bacillus anthracis*).

Обычно болеет крупный и мелкий рогатый скот, который заражается при поедании травы со спорами сибиреязвенного микроба. Несмотря на то что вакцинация животных радикально снижает их заболеваемость и смертность от этой болезни [21], споры *B.anthraxis* обнаруживают в почве во многих странах мира [5,12,24], где они сохраняются десятилетиями. Так, на острове Грюнгард, вблизи побережья Шотландии, споры *B.anthraxis* оставались жизнеспособными в течение 36 лет после окончания экспериментов, связанных с испытанием их в качестве биологического оружия. Начиная с 1979 по 1987 г., проводилась деконтаминация острова от сибирской язвы. Лишь после нескольких этапов обработки, потребовавшей применения 280 т формальдегида и 2000 т морской воды, было заявлено о полном обезвреживании спор возбудителя антракса [18,24,26].

У людей описаны 3 формы антракса: кожная, желудочно-кишечная и ингаляционная. Кожный антракс встречается наиболее часто. Самая крупная в последние 10-летия эпидемия произошла в Зимбабве между 1979 и 1985 г. с включением более 10 000 случаев заболеваний людей, преимущественно кожной формой [20].

В России ежегодно регистрируются до нескольких десятков случаев сибирской язвы у людей. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в регионе Северного Кавказа, Краснодарском и Ставропольском краях, Астраханской, Саратовской, Воронежской областях. В последние годы небольшие вспышки антракса были зарегистрированы в Бурятии и Новосибирской области.

Желудочно-кишечный антракс описывается очень редко [23]. Он возникает после употребления в пищу недостаточно термически обработанного мяса больных животных. При этой форме отмечают 2 четко

разграниченных синдромы — орально-фарингеальный и желудочный [13,22,23].

Ингаляционный антракс, ранее встречавшийся на предприятиях, связанных с обработкой шерсти или шкур сельскохозяйственных животных, теперь редкая форма сибирской язвы человека [4]. В то же время именно аэрогенный путь распространения спор *B.anthraxis* обуславливает высокую смертность и наиболее реален при использовании возбудителя сибирской язвы в качестве биологического оружия [16]. Полагают, что случайное аэрозолирование спор *B.anthraxis* в Свердловске в 1979 г. привело по меньшей мере к 79 случаям сибирской язвы, из которых 68 закончились летально [18]. Патолого-анатомическое исследование выявило геморрагический лимфаденит и медиастинит у всех подвергнутых аутопсии от антракса. Ни у одного из них не обнаружен пневмонический процесс, хотя у 11 из 42 подвергнутых аутопсии наблюдались фокальные геморрагические некротические поражения в легких, аналогичные очагу Гона при туберкулезе [1].

После подписания в 1972 г. ведущими государствами мира Конвенции о запрещении разработки и применения биологического и токсического оружия угроза его широкомасштабного распространения значительно снизилась, однако и до биотеррористической атаки в США осенью 2001 г. вероятность использования спор возбудителя сибирской язвы террористами казалась весьма высокой [16]. При этом большинство специалистов считают, что накопление массы спор *B.anthraxis* для последующего распыления — вне пределов возможностей индивидуумов или групп, не располагающих современным биотехнологическим оборудованием. В то же время хорошо финансируемые автономные группы в состоянии приобрести необходимые материалы для успешной биотеррористической атаки. Так, известная японская секта "Аум Синрикё", применившая ядовитый газ зарин в Токио на станции метро в 1995 г., несколько раз пыталась распространить аэрозоль

возбудителя сибирской язвы и ботулинический токсин, однако заболеваний людей по неясным причинам не произошло [15].

Ингаляционный антракс возникает после проникновения и осаднения в альвеолярном пространстве легких спорных элементов *B.anthraxis* размером от 1 до 5 мкм [14]. Инфицирующая доза для человека составляет 10 000–20 000 микроорганизмов [11]. Споры поглощаются макрофагами, но часть выживших спор через лимфу поступает в лимфоузлы средостения, где прорастает, как правило, в течение нескольких дней. Однако в опытах на обезьянах (*Macaca rhesus*) живые споры были обнаружены в медиастинальных лимфоузлах через 100 дней после заражения [15]. Считается, что в Свердловске в 1979 г. отдельные случаи антракса, связанные с первичной аэролизацией спор *B.anthraxis*, отмечались в течение 43 дней после заражения [19].

Патогенез ингаляционного антракса характеризуется тем, что вслед за прорастанием спор происходит быстрое размножение вегетативных клеток, которые образуют основные факторы вирулентности *B.anthraxis* — антифагоцитарную капсулу и трехкомпонентный токсин, состоящий из протективного антигена, летального и отекогенного компонентов [27]. Токсины возбудителя обуславливают развитие геморрагии, отека и некроза тканей [25]. Продукция токсинов происходит параллельно проникновению бацилл в кровь уже через 2–3 дня после заражения [3].

В октябре–ноябре 2001 г. в США были выявлены случаи сибирской язвы у людей, которые были результатом биотеррористической атаки. Всего зарегистрированы 22 клинически выраженных случая болезни, из которых у 11 больных подтвержден диагноз ингаляционной формы и у 11 — кожной. Ингаляционный антракс выявлен в штатах Флорида (2), Нью-Джерси (2), Коннектикут (1), в Нью-Йорке (1) и округе Колумбия (5). В 9 случаях обнаружена непосредственная связь болезни с почтовыми отправлениями, содержащими споры вирулентных штаммов *B.anthraxis*. В 2 случаях (Нью-Йорк и Оксфорд штат Коннектикут) источник заражения пока остается невыясненным. Какого-либо контакта с конвертами, содержащими порошок со спорами *B.anthraxis*, в этих случаях не было зафиксировано. Однако нельзя исключить возможность передачи инфекции через почтовые отправления, случайно загрязненные с внешней стороны спорами из умышленно контаминированных конвертов [6]. Таким "перекрестным" заражением можно объяснить наличие спор *B.anthraxis* на оборудовании почтовых помещений, в которых не проводилась машинная обработка конвертов, загрязненных спорами *B.anthraxis*, но находились письма, подвергшиеся ранее сортировке вместе с контаминированными конвертами. И хотя риск заражения после вторичного "загрязнения" конвертов низок в связи с невысокой концентрацией спор, однако теоретически он существует. Приблизительно 85 млн почтовых отправлений было подвергнуто ма-

шинной сортировке в тех же почтовых учреждениях штата Нью-Джерси и округа Колумбия, в которых в эти же сроки обрабатывались письма, контаминированные *B.anthraxis* [9].

Первые случаи ингаляционного антракса в США были отмечены среди людей, непосредственно контактировавших с открытыми конвертами, внутри которых находился порошок из спор *B.anthraxis*. Впоследствии было обнаружено, что заражение почтовых работников возможно и при контакте с закрытыми конвертами, проходящими машинную сортировку, по-видимому, при этом происходило повреждение конвертов и высвобождение спор *B.anthraxis* в окружающую среду.

Средний возраст заболевших составил 56 лет (от 43 до 94 лет). 7 из 11 заболевших были мужчины. Инкубационный период при известном по времени факте заражения (открытие почтовых конвертов, содержащих споры *B.anthraxis*, сортировка контаминированных писем и т.д.) — 4 дня (от 4 до 6 дней). У большинства заболевших начальные симптомы характеризовались повышением температуры (до 39°C), ознобом, потом (часто пролившимся), выраженной утомляемостью, слабым кашлем без выделения мокроты или с небольшим ее количеством, одышкой, тошнотой и рвотой. Наблюдались боли в груди. Редкими симптомами были насморк и продуктивный кашель. Основные клинические симптомы 10 больных (не представлены данные последней больной — 94-летней женщины из Оксфорда, штат Коннектикут, умершей от антракса в ноябре 2001 г.) отраже-

Таблица 1
Клинические симптомы больных с ингаляционным антраксом, связанным с биотерроризмом

Симптомы	Число больных
Лихорадка, озноб	10
Утомляемость, слабость, сонливость	10
Кашель (без выделения или с небольшим количеством мокроты)	9
Тошнота или рвота	9
Одышка	8
Пот, часто проливной	7
Боли в груди или плевре	7
Миалгия	6
Головная боль	5
Обмороки (потеря сознания)	4
Боли в животе	3
Боль в горле	2
Насморк	1

Таблица 2

Начальные клинические показатели у больных ингаляционным антраксом, связанным с биотерроризмом

Клинические показатели	Пациенты
Физикальные данные:	
температура (> 37,8°C)	7/10
тахикардия (пульс > 100 в 1 мин)	8/10
гипотензия (систолическое давление < 110 мм рт.ст.)	1/10
Лабораторные данные:	
общее количество лейкоцитов (средний показатель)	9,8 · 10 ³ в 1 мм ³
нейтрофилия (> 70%)	7/10
сегменто-ядерные нейтрофилы (> 5%)	4/10
повышенный уровень сывороточных трансаминаз	9/10
гипоксемия	6/10
метаболический ацидоз	2/10
повышенный уровень креатинина (> 1,5% мг/дл)	1/10
Показатели рентгенографии грудной клетки:	
любые отклонения от нормы	10/10
расширение средостения	7/10
инфильтрат/уплотнение	7/10
плевральный выпот	8/10
Данные компьютерной томографии грудной клетки:	
любые отклонения от нормы	8/8
медиастинальная лимфоаденопатия, расширение	7/8
плевральный выпот	8/8
инфильтрат/уплотнение	6/8

ны в табл.1, результаты лабораторных и рентгенологических исследований — в табл.2 [17].

Клиническая характеристика больных ингаляционным антраксом, обусловленным биотерроризмом, выявила как общие черты с ранее описанными в литературе случаями, так и определенные отличия.

Двухфазность болезни, отмеченная при ингаляционной форме сибирской язвы, не связанной с биотерроризмом [4], проявилась и во время вспышки в США, хотя описанного кратковременного улучшения после первой, более доброкачественной фазы, болезни не наблюдалось. Возможно, это обусловлено высокой концентрацией спор *B.anthraxis*, поступивших в дыхательные пути. Следует отметить, что 8 из 11

больных, впервые обратившихся за медицинской помощью, находились в начальной фазе болезни.

При этом 6 больным немедленно было назначено лечение антибиотиками, активными в отношении возбудителя сибирской язвы. Двоим не был своевременно поставлен диагноз антракса и не была проведена антибиотикотерапия. При последующем их обращении к врачам во второй период — злокачественной формы болезни — введение комплекса антибиотиков и интенсивная поддерживающая терапия оказались неэффективными. Оба больных умерли. Смерть остальных также была связана с поздней обращаемостью за медицинской помощью, что обусловило задержку в проведении антибиотикотерапии на фоне выраженной bacteriemia и поражения сибирезавязным токсином.

При рентгенографии грудной клетки больных ингаляционным антраксом уже в начальном периоде у всех обнаружены те или иные изменения (расширение средостения, плевральные выпоты, инфильтраты). Однако у некоторых больных они были слабо выражены. Расширение средостения, считающееся патогномоничным для этой формы, было выявлено вначале у 7 из 10 больных. В то же время у всех больных по данным компьютерной томографии грудной клетки обнаружены плевральные выпоты, которые по мере прогрессирования болезни становились более выраженными. Это потребовало дренирования плевральной полости у 7 больных. Плевральная жидкость характеризовалась наличием эритроцитов и высокой концентрацией белка.

В отличие от вспышки в Свердловске, когда у 55% умерших от ингаляционного антракса при вскрытии были обнаружены поражения оболочек мозга, менингеальные симптомы, у больных в США они не наблюдались (лишь у четырех были жалобы, связанные с кратковременной потерей сознания). Возможно, это объясняется ранним началом антибиотикотерапии.

В целом значительно более высокий процент выживших (около 55%) от ингаляционного антракса в США по сравнению с приведенным в литературе [5,19] может быть объяснен ранней комбинированной антибиотикотерапией с применением различных групп современных высокоэффективных препаратов, а также интенсивной поддерживающей терапией.

Дифференциальная диагностика первой фазы ингаляционного антракса весьма сложна. Респираторные вирусы, включая вирус гриппа, — наиболее распространенная причина болезней верхних дыхательных путей, которые имеют тенденцию к циркуляции в зимний период. Однако в отличие от сибирской язвы, которая не передается от человека человеку, они весьма контагиозны. Кроме того, по сравнению с больными ингаляционным антраксом при гриппе или других гриппоподобных респираторных инфекциях у взрослых не наблюдается укорочения дыхания, значительно чаще отмечаются насморк и боль в горле.

Одним из ключевых симптомов первой фазы антракса при вспышке 2001 г. в США явилось интен-

сивное потоотделение ("проливной пот"), которое не выделяли в числе основных симптомов при ранее описанных случаях болезни.

Частые признаки начального периода болезни при биотеррористической атаке — тошнота и рвота подчеркивают раннее поражение возбудителем желудочно-кишечного тракта, хотя в классическом виде эта форма сибирской язвы не наблюдалась. Подобные же симптомы были отмечены в 39 из 42 случаев смертельного ингаляционного антракса, связанного со вспышкой в Свердловске [1].

Классические признаки ингаляционного антракса при рентгенографии грудной клетки (расширение средостения, плевральные выпоты) могут быть слабо выражены при первичном обследовании, а также иногда наблюдаются и при других заболеваниях (гистоплазмоз, саркоидоз, туберкулез, лимфома). Полезной для диагностики ингаляционного антракса при биотеррористической атаке оказалась компьютерная томография грудной клетки, которая помогала выявить геморрагический медиастиальный лимфаденит, а также отек, увеличение перибронхиальных лимфоузлов и плевральный выпот. Медиастиальная аденопатия плюс отек средостения указывают на ингаляционный антракс.

Лабораторное подтверждение ингаляционного антракса включало получение культуры *B.anthraxis* из крови, а также выявление ДНК возбудителя с помощью специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стерильных биологических жидкостях (кровь, плевральный экссудат). Использовали и серологические методы, прежде всего твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА), для выявления иммуноглобулинов (IgG к протективному антигену). Этот метод обладал высокой чувствительностью — 98,6%, но его специфичность составила 80% [2]. Специфические анти-ПА IgG могли быть выявлены уже через 10 дней после начала болезни, но пик антител отмечался через 30–40 дней после первых симптомов антракса.

Хорошо зарекомендовал себя метод иммуногистохимического анализа плевральной жидкости или образцов трансбронхиальной биопсии при помощи антител к клеточной стенке и капсуле *B.anthraxis*. Он был особенно полезен в тех случаях, когда после лечения выделить культуру возбудителя из крови не удавалось.

Наиболее надежным был культуральный метод диагностики, поскольку рост *B.anthraxis* при посеве крови отмечался даже в ранней фазе болезни у всех пациентов, не получавших до этого антибиотиков. Однако кровь быстро становилась стерильной после начала антибиотикотерапии. Это указывает на то, что лечение существенно снижает возможности культурального метода как диагностического теста при ингаляционном антраксе.

Лечение больных ингаляционным антраксом после биотеррористической атаки в США соответствовало рекомендациям, разработанным ранее в результате

ограниченных экспериментов на обезьянах [15], и данным по чувствительности штаммов *B.anthraxis in vivo*. Все штаммы, выделенные во время вспышки, были чувствительны к фторхинолонам, рифампицину, тетрациклину, ванкомицину, имипенему, меропенему, хлорамфениколу, клиндамицину и аминогликозидам. Штаммы имели средний уровень чувствительности к макролидам и были резистентны к цефалоспорином широкого спектра, включая препараты третьего поколения (например, цефтриаксон), и к триметапимсульфаметаксозолу [6]. Хотя исторически для лечения и профилактики сибирской язвы широко рекомендуются пенициллины, однако при исследовании штаммов *B.anthraxis*, выделенных во время биотеррористической атаки в США, было показано наличие в них на низком уровне β -лактамазной активности. При секвенировании их генома выявлены 2 β -лактамазы: потенциальная пенициллиназа (класс А) и цефалоспориноаза (класс В). Учитывая, что индуцибельная пенициллиназа может быть активирована при лечении β -лактамами, особенно при высокой концентрации микробных клеток в организме, наблюдаемой при ингаляционном антраксе, самостоятельное применение β -лактамов антибиотиков не рекомендовано.

Применение цiproфлоксацина обосновывалось данными по его эффективности при сибирской язве, полученными в опытах *in vivo*. Другие фторхинолоны на модели животных не изучались. Известный препарат широкого спектра действия из группы тетрациклинов доксициклин имеет ограничения лишь при сибиреязвенном менингите, поскольку недостаточно проникает в центральную нервную систему.

При ранней бактериемии, характерной для ингаляционного антракса, необходимо комбинированное лечение несколькими препаратами, к которым чувствительна бацилла. Основные рекомендации по лечению (табл.3) сводятся к применению цiproфлоксацина или доксициклина вместе с одним или несколькими препаратами, эффективными против *B.anthraxis*. После выделения от больного культуры возбудителя и проверки ее чувствительности к антибиотикам в схему лечения могут быть внесены изменения.

Рекомендуемые сроки лечения как ингаляционной, так и кожной формы антракса при биотеррористической атаке составляют 60 дней.

Схема профилактического лечения людей, подвергшихся угрозе аэрогенного инфицирования спорами *B.anthraxis* во время биотеррористической атаки, также включает цiproфлоксацин или доксициклин. Чтобы избежать токсичности антибиотиков из групп фторхинолонов и тетрациклинов, в качестве препарата для детей, беременных и кормящих матерей рекомендуют амоксициллин при условии использования террористами штаммов *B.anthraxis*, чувствительных к пенициллину [8]. Поскольку оптимальная схема профилактики людей, подвергшихся биотеррористической атаке с использованием *B.anthraxis*, неизвестна, то первоначальными рекомендациями был определен срок в 60 дней для всех пациентов. Мне-

Лечение ингаляционного антракса в случаях, связанных с биотерроризмом

Начальное лечение (внутривенное)	Курс лечения
Взрослые	
Ципрофлоксацин — 400 мг каждые 12 ч или доксциклин — 100 мг каждые 12 ч и один или два дополнительных антибиотика *	Начало лечения внутривенно. При клиническом улучшении переход к пероральному введению: ципрофлоксацин — 500 мг дважды в день или доксциклин по 100 мг дважды в день. Курс лечения — 60 дней
Дети	
Ципрофлоксацин — 10–15 мг/кг каждые 12 ч или доксциклин > 8 лет и > 45 кг: 100 мг каждые 12 ч; > 8 лет и > 45 кг: 2,2 мг/кг каждые 12 ч; > 8 лет: 2,2 мг/кг каждые 12 ч и один или два дополнительных антибиотика	Начало лечения внутривенно. Переход к пероральному введению при клиническом улучшении: ципрофлоксацин 10–15 мг/кг каждые 12 ч (не более 1 г/сут) или доксциклин > 8 лет и > 45 кг: 100 мг дважды в день; > 8 лет и > 45 кг: 2,2 мг/кг дважды в день; > 8 лет: 2,2 мг/кг дважды в день. Курс лечения — 60 дней

Примечание. * — в качестве дополнительных препаратов могут быть использованы рифампицин, ванкомицин, пенициллин, ампициллин, хлорамфеникол, имипенем, клиндамицин и кларитромицин. Пенициллин и ампициллин не должны использоваться самостоятельно.

ние о необходимости более длительного периода антибиотикотерапии и введения вакцинации потенциально инфицированным основывалось на том, что в эксперименте после аэрогенного заражения обезьян незначительная часть спор *B.anthraxis* (0,5–1%) оставалась в организме животных в течение 75 дней, а отдельные находки отмечены и позднее (до 100 дней). Задержка профилактического лечения до 20 дней, хотя и удлиняла инкубационный период, однако риск возникновения клинически выраженного ингаляционного антракса не снижался [15].

Поэтому в декабре 2001 г. специалисты США предложили дополнить схему профилактики ингаляционного антракса для людей с повышенным риском инфицирования при биотеррористической атаке, включив в нее 3 варианта: 1) 60 дней профилактики антибиотиками; 2) 100 дней профилактики антибиотиками; 3) 100 дней профилактики антибиотиками плюс иммунизация через 60 дней химической сибирезавенной вакциной (протективный антиген) — 3 дозы в течение 4 нед [10]. Подчеркивается, что два последних варианта должны быть предложены лишь для людей, находившихся в воздушном пространстве, загрязненном аэрозолированными спорами *B.anthraxis*, но не для профилактики кожной формы сибирской язвы [7].

Одно из требований к применяемым для лечения или профилактики антибиотикам — отсутствие клинически выраженных побочных эффектов. Полученные в настоящее время данные о последствиях применения в США антибиотикотерапии с целью профилактики ингаляционного антракса, хотя и не являются окончательными, однако достаточно корректны. Прежде всего следует отметить, что, несмо-

тря на небольшое количество клинически выраженных случаев, рекомендации по профилактике антракса были даны почти 10 000 человек, которые предположительно могли быть аэрогенно инфицированы *B.anthraxis* [10]. Мониторинг состояния здоровья людей, подвергнутых профилактике антибиотиками, проводился как путем непосредственного медицинского наблюдения, так и с помощью их анкетирования. Через 30 дней после начала профилактики доля людей, продолжающих лечение по полной схеме, составила около 65% и в дальнейшем продолжала снижаться. Тем не менее лишь у 3% поводом для временного или окончательного прекращения курса лечения являлось наличие тех или иных отрицательных эффектов, связанных с приемом антибиотиков. Хотя побочные реакции не были сильно выражены и не требовали госпитализации, однако они оказались достаточно распространенными. Наиболее выраженные побочные реакции отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта (13–19%); в 7–13% наблюдались обмороки, головокружения, головные боли, реже — боли в области сердца, сыпь, кожный зуд.

В целом вопросы профилактики антракса у людей, подвергшихся биотеррористической атаке, еще требуют дальнейшей разработки, включая оценку эффективности ряда новых антибиотиков, оптимизации схем их применения с характеристикой безопасности длительных курсов лечения; сочетание лечения с введением вакцин и антибиотиков; более четких определений высокого риска заражения и др.

Таким образом, анализ источников и путей заражения, клинических особенностей, лечения и профилактики людей, инфицированных аэрогенно спорами возбудителя сибирской язвы осенью 2001 г. в США

во время биотеррористической атаки, свидетельствует о том, что даже ограниченное и малоэффективное (контаминация писем в конвертах) применение спор *B.anthraxis* террористами обусловило возникновение тяжелых случаев ингаляционной формы антракса. Лишь при раннем применении комплекса современных антибиотиков и интенсивной поддерживающей терапии удалось добиться выздоровления 6 (55%) из 11 заболевших.

Длительный (до 60 дней) курс лечения и еще более продолжительный (до 100 дней) курс профилактики потенциально инфицированных людей, приводящий к отрицательным побочным реакциям, требуют дальнейших усилий специалистов по разработке эффективных мер противодействия биотерроризму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramova F.A., Grinberg L.M., Yampolskaja O., Walker D.H. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 2291-2294.
2. Bell D.M., Kozarsky P.E., Stevens D.S. Meeting summary. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis and treatment of anthrax. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 16-18.
3. Biological warfare and terrorism. Medical issues and response. U.S.A. Army medical research institute Fort Detrick, Maryland. 2000. 48-50.
4. Branchman P.S. Inhalational anthrax. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1980; 353: 83-93.
5. Branchman P.S., Friedlander A., Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. Anthrax vaccines. 3-rd ed. Philadelphia; 1999. 629-637.
6. CDC. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2001; 50: 909-919.
7. CDC. Interim guidelines for investigation of response to B.anthraxis exposures. Ibid. 987-990.
8. CDC. Update interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children with anthrax. Ibid. 1014-1016.
9. CDC. Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax. Ibid. 1077-1079.
10. CDC. Additional options for preventive treatment for persons exposed to inhalational anthrax. Ibid. 1142-1151.
11. Clarke R.R. Containment facilities for pathological material. Environ. Int. 1983; 8: 387-394.
12. Dragon D.C., Rennie R.P. The ecology of anthrax spores. Canad. Vet. J. 1995; 36:295-301.
13. Dutz W., Saidi F., Kouhout K. Gastric anthrax with massive ascities. Gut 1970; 11: 352-354.
14. Hatch T.F. Distribution and deposition of inhaled particles in respiratory tract. Bacteriol. Rev. 1961; 25: 237-240.
15. Henderson D.W., Peacock S., Belton F. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey J. Hyg. (Lond.) 1956; 54: 28-36.
16. Inglesby J.V., Henderson D.A., Barlett I.G. et al. Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. J.A.M.A. 1999; 281: 1735-1745.
17. Jernigan J.A., Stephens D.S., Ashford D.A. et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7: 933-944.
18. Manchel R.J., Stewart W.D. The decontamination of Gruinard Island. Chem. Br. 1988. 690-691.
19. Meselson M., Guillemin J., Hugh-Jones M. et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 1994; 266: 1202-1208.
20. Myenye K.S., Siziya S., Peterson D. Factors associated with human anthrax outbreak in the Chikupo and Ngandu villages on Mureva district in Mashonaland East Province, Zimbabwe. Cent. Afr. J. Med. 1996; 42: 312-315.
21. Pienaar U.V. Epidemiology of anthrax in wild animals and the control of anthrax epizootics in the Kruger National Park, South Africa. Fed. Proc. 1967; 26: 1496-1501.
22. Sirisanthana T., Nelson K.E., Ezzell J.W., Abshire T.G. Serologic studies of patients with cutaneous and oral-pharyngeal anthrax from Northern Thailand. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1988; 39: 575-581.
23. Tekin A., Bulut N., Unal T. Acute abdomen due to anthrax. Br. J. Surg. 1997; 84: 813-815.
24. Titball R.W., Turnbull P.C., Hutson R.A. The monitoring and detection of Bacillus anthracis in the environment. J. Appl. Bacteriol. 1991; 70 (suppl.): 95-185.
25. Turnbull P.C., Smith G.R., Easman C.R., eds. Bacterial diseases. Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity. Sevenoaks, England; 1990; vol.3: 342-364.
26. Turnbull P.C. Definitive identification of Bacillus anthracis — a review. J. Appl. Microbiol. 1999; 87: 237-250.
27. Williams R.P. Bacillus anthracis and other spore forming bacilli. In: Broude A.L., Davis L.E., Fierer J., eds. Infection diseases and medical microbiology. Philadelphia; 1986. 270-278.

Поступила 01.03.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [614:616.24-082] (571.15)

*Я.Н.Шойхет, Т.И.Мартыненко, Е.А.Скалозуб, Т.А.Корнилова,
И.П.Роцев, В.А.Мартыненко*

РЕГИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ НА ПРИМЕРЕ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Алтайский государственный медицинский университет,
Алтайский пульмонологический центр

REGIONAL MODEL OF PULMONOLOGY HEALTHCARE ORGANIZATION AT THE ALTAI REGION

Ya.N.Shoikhet, T.I.Martynenko, E.A.Skalozub, T.A.Kornilova, I.P.Roshchev, V.A.Martynenko

Summary

A pulmonologic healthcare system was organized at the Altai region including a regional pulmonology center, pulmonology department of city hospitals, referable pulmonology wards and asthma-schools working as outpatient departments for asthmatic patients. A new structure of a regional pulmonology center was created which involves an intensive care unit for pulmonary pathology and respiratory support and a regional asthma-center with ambulatory working mode providing oxygen therapy at home.

Due to this, early-stage detection of respiratory pathologies was improved, a number of admissions to hospitals was reduced for certain diseases and a mortality of severe lung pathologies was decreased.

Резюме

В Алтайском крае сформирована система пульмонологической помощи населению, включающая краевой пульмонологический центр, пульмонологические отделения городских больниц, консультативные пульмонологические кабинеты и сеть астма-школ, функционирующих по типу астма-диспансеров. Отработана новая структура краевого пульмонологического центра, в состав которого вошли блок интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки (на стационарном этапе) и краевой астма-центр с диспансерной технологией работы и осуществлением кислородотерапии на дому.

Достигнуто увеличение выявляемости ранних форм заболеваний органов дыхания, снижение частоты госпитализаций отдельных заболеваний, летальности при тяжелых формах процесса в легких.

Пульмонологическая служба России получила существенное развитие за последние годы, несмотря на социальные и экономические трудности. Ведущую координирующую роль в развитии пульмонологии играют ежегодные национальные конгрессы по болезням органов дыхания, организуемые обществом пульмологов России под руководством акад. *А.Г.Чучалина*. Улучшению пульмонологической помощи в регионах способствовали:

- интеграция русскоговорящих пульмологов и зарубежных коллег в рамках Европейского респираторного общества, что дало новый импульс глобализации пульмонологии;
- принятие национальных консенсусов по астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии, муковисцидозу, что обеспе-

чило единое информационное и образовательное пространство для врачей различных специальностей различных регионов страны;

- издание целого ряда приказов и методических писем Минздрава РФ в области пульмонологии, являющихся регламентирующими документами для формирования, развития или реструктуризации пульмонологической службы на местах;
- внедрение в практику принципов доказательной медицины и формулярной системы.

В то же время ряд проблем требуют неотложного решения:

1. Реализация приказа Минздрава РФ № 307 от 20.10.97 "О мерах по совершенствованию организации пульмонологической помощи населению Российской Федерации";

2. Изучение истинной эпидемиологической ситуации в области болезней органов дыхания (БОД) в регионах;
3. Возрастающая стоимость лечения легочных заболеваний, а порой и просто недоступность специализированной помощи предъявляют дополнительные требования к анализу и учету фармакоэкономических показателей деятельности службы.

Одним из путей интенсификации и повышения качества деятельности пульмонологической службы является совершенствование ее организации.

Алтайский край является одним из крупных регионов России. Организация пульмонологической помощи на территории с низкой плотностью населения, большим удельным весом сельского населения, недостаточно развитыми транспортными коммуникациями, малой мощностью и отдаленностью районных больниц от специализированных центров представляет особую задачу. Актуальность поиска особой региональной организационной технологии пульмонологической помощи населению обусловлена также постоянным ростом заболеваемости практически всех нозологических форм, высоким уровнем временной и стойкой нетрудоспособности при БОД не снижающимися показателями летальности и смертности при них. Так, патология легких среди классов болезней по показателям распространенности и заболеваемости на Алтае традиционно занимает 1-е место и составляет 23,8 и 37% соответственно. Острая и хроническая бронхолегочная патология лидирует в структуре временной нетрудоспособности: в случаях на 100 работающих — 11,83, в днях на 100 работающих — 105,2, на 1 случай — 8,9. В терапевтических отделениях пульмонологические больные занимают 40% коечного фонда. Смертность от БОД прочно занимает 4-ю позицию после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и травм. Качество жизни пациентов, страдающих ХОБЛ и астмой, значительно снижено. Крайне проблематичным сегодня является льготное и бесплатное обеспечение медикаментами больных в соответствии с действующим законодательством.

На сегодняшний день пульмонологическая служба в Алтайском крае представлена краевым пульмонологическим центром (АКПЦ), пятью пульмонологическими отделениями в крупных городах общей мощностью 260 коек, 19 пульмонологическими кабинетами, 63 астма-школами, которые функционируют по типу астма-диспансеров в 52 из 60 районов края и 5 городах (11 школ). В краевом центре с населением около 700 000 человек постоянно действует 7 астма-школ в 5 районах города.

АКПЦ, созданный в 1983 г., динамично развивается в настоящее время, объединяет и координирует все этапы оказания медицинской помощи: госпитальный, поликлинический, этап скорой помощи и, наконец, новую технологию домашней пульмонологической помощи — длительную кислородотерапию на дому (рис.1).

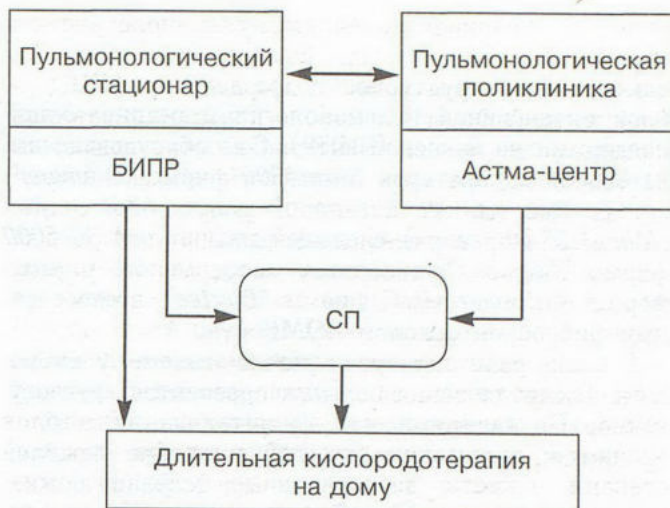


Рис.1. Алтайский краевой пульмонологический центр.

Пульмонологический стационар включает 3 пульмонологических отделения в общей сложности на 140 коек и отделение легочной хирургии на 50 коек (рис.2). В каждом отделении имеется кабинет небулизации, кислородотерапии и респираторной поддержки, санационный кабинет и астма-школа. Во всех палатах имеются пикфлоуметры для мониторинга пиковой скорости выдоха и ведения дневников самоконтроля. Вспомогательными диагностическими подразделениями пульмонологического центра являются: рентгенологическое отделение, оборудованное компьютерным томографом фирмы "Siemens", отделение функциональной диагностики, обеспечивающее контроль функции внешнего дыхания (лаборатория Мастерлаб, "Erich Jaeger"), системной и легочной гемодинамики. Все более широко в практике пульмонолога применяется ультразвуковая диагностика (аппаратура фирмы "Siemens"),

В отделении эндоскопии широко применяется фибробронхоскопия как диагностическая, так и лечебная. Помимо традиционной визуальной оценки, проводится сбор бронхиального содержимого для цитологического, морфологического, бактериологического исследований, выполняются различные биопсии, бронхоальвеолярный лаваж. Ежедневные бронхоскопические санации с использованием антибиотиков, диоксида, гипохлорита натрия являются обязательным компонентом терапии гнойно-деструктивных заболеваний легких. Активно внедряются методы эндобронхиальной хирургии с применением лазера.

Диагностическая торакоскопия и торакоскопические операции, выполняемые торакальными хирургами, значительно расширили возможности "малой хирургии".

Лабораторная служба пульмонологического центра представлена рядом лабораторий, позволяющих диагностировать, мониторировать и контролировать практически все показатели гемостаза и патологические реакции организма.

В 2000 г., согласно приказу № 200 от 14.07.99 Комитета здравоохранения Администрации Алтайского

края "О совершенствовании пульмонологической службы Алтайского края", было создано принципиально новое структурное подразделение АКПЦ — блок интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки на 6 коек (БИПР). Оно оборудовано дыхательной аппаратурой *Servo-300* фирмы "Siemens", аппаратами для неинвазивной вентиляции легких "Monal D" (Франция), следящей аппаратурой *SC 6000* фирмы "Siemens", аппаратом непрерывного плазмафереза *Autopheresis-C* фирмы "Baxter", отечественным фибробронхоскопом ЛОМО.

В блоке работают врачи реаниматологи-пульмонологи. Госпитализация больных проводится круглосуточно. Показаниями для госпитализации в блок являются: пневмонии тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести; деструктивные болезни легких, осложненные дыхательной и полиорганной недостаточностью; астматический статус; инфекционно-токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность (ОДН),

хроническая дыхательная недостаточность. За первые 6 мес работы в блоке пролечено 150 больных. Внедрение современных методик диагностики и респираторной терапии позволило значительно уменьшить потребность в инвазивных способах лечения ОДН (интубация трахеи, ИВЛ) и число связанных с ними осложнений, снизить летальность у некоторых категорий больных. Летальность в БИПР за 6 мес 2000 г. составила 16%.

Главная функция амбулаторно-поликлинического звена любой медицинской отрасли в условиях социально-ориентированной медицины — охрана здоровья населения.

Пульмонологическая поликлиника — относительно новый вариант лечебно-профилактического учреждения в России, но она является неотъемлемой частью пульмонологического центра. В Алтайском крае процесс создания пульмонологической поликлиники носит динамичный характер и гармонично вошел в общую концепцию реструктуризации пуль-



Рис.2. Пульмонологический стационар.

монологической службы (рис.2). Ключевая позиция в поликлинике принадлежит консультативным приемам пульмонолога, торакального хирурга, аллерголога. Помимо лечебно-диагностического процесса врачи консультативных кабинетов занимаются организационно-методической, научно-исследовательской работой. Важным звеном поликлиники является дневной стационар, в котором ежедневно лечатся более 15 человек. Объем лечебно-диагностической помощи дневного стационара позволяет выполнять весь лечебно-диагностический стандарт обострения астмы, ХОБЛ, пневмонии легкой степени тяжести.

Ведущим структурным подразделением пульмонологической поликлиники является астма-центр, с которого собственно и начиналось становление поликлиники. В 1998 г. разработано положение о краевом астма-центре, определены штатное расписание, и функциональные обязанности сотрудников. В настоящее время на базе астма-центра, помимо консультативного приема больных бронхиальной астмой, действуют школы для больных, врачей, медицинских сестер, детей и родителей. Астма-центр является координирующим организационно-методическим центром, возглавляющим деятельность всех астма-школ края. Бесплатная "легочная" аптека обеспечивает централизованное целенаправленное распределение лекарственных препаратов по астма-школам края в соответствии с числом состоящих на учете больных.

В 2000 г. началась организация новой лечебной технологии — длительная кислородотерапия на дому. Приказ Минздрава РФ № 307 от 20.10.97 был

адаптирован к региональным особенностям организации здравоохранения. В частности, была учтена уже существующая в крае с 1986 г. многоэтапность оказания медицинской помощи. Разработана перспективная программа реструктуризации пульмонологической службы Алтайского края на 1998–2000 гг., определены стратегические и тактические цели и задачи, источники финансирования конкретных мероприятий по развитию научной и практической пульмонологии. Единая концепция развития пульмонологической службы края, базирующаяся на принципах социально-ориентированной медицины, предполагает выделение двух равнозначных приоритетов:

- развитие интенсивной пульмонологии — создание блока интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки,
- совершенствование амбулаторно-поликлинического и домашнего этапа — пульмонологическая поликлиника, длительная кислородотерапия на дому.

Первым этапом реализации концепции развития пульмонологической службы в крае явилась разработка и реализация с 1998 г. целевой программы "Бронхиальная астма". Программа утверждена Администрацией Алтайского края, отдельной строкой прописана в бюджете и ее финансовое исполнение гарантировано краевым законом о бюджете. Она не подменяет, но дополняет, бюджетные статьи расходов на жизненно необходимые и льготные лекарственные средства. Это создает относительную стабильность обеспечения лекарственными препаратами больных и условия для внедрения в практику тера-

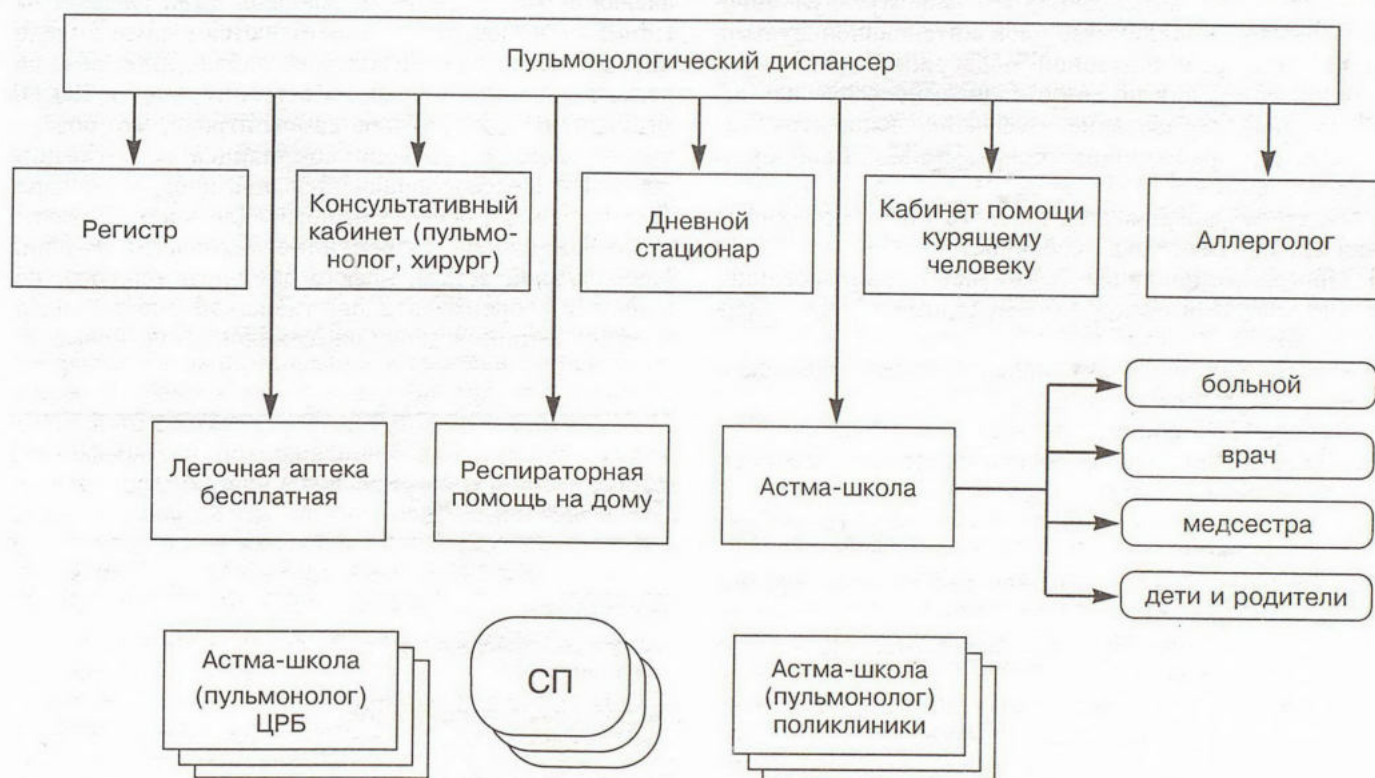


Рис.3. Пульмонологический диспансер.

пекта новых современных технологий лечения, диагностики и контроля при БОД.

Целью программы явилось улучшение качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой на основе раннего выявления, обучения, адекватного лечения, наблюдения, обеспечения необходимыми лекарствами и оборудованием.

Задачами программы, сформулированными в 1998 г., большинство из которых к настоящему времени уже решены, были следующие.

1. Образование и просвещение пациентов, врачей, организаторов здравоохранения, медицинских сестер по вопросам астмологии;
2. Внедрение в практику терапевта базисной ступенчатой астма-терапии и зональной системы контроля симптомов болезни;
3. Оптимизация методов фармакотерапии астмы и ее мониторинга (пикфлоуметрии);
4. Гарантированное бесплатное обеспечение пациентов препаратами базисной терапии и средствами самоконтроля;
5. Перевод астмы в "амбулаторную патологию";
6. Реструктуризация пульмонологического центра с целью внедрения новых современных технологий лечения астмы, ХОБЛ, ОДН и хронической дыхательной недостаточности, синдрома ночного апноэ.

Исходя из поставленных задач, целевая программа "Бронхиальная астма" обеспечила финансирование медикаментозного и аппаратного обеспечения, создание и внедрение новых технологий в пульмонологии (сеть астма-школ, астма-центр, пульмонологическая поликлиника, блок интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки, длительная кислородотерапия на дому, полисомнологическая лаборатория), образование и обучение пациентов, медицинских работников современным проблемам пульмонологии.

Целевая программа Алтайского края "Бронхиальная астма" имеет ряд особенностей:

1. Программа получила бюджетное финансирование;
2. Разработан и внедрен формулярный список лекарственных средств;
3. Программа включает лекарственные препараты всех фирм-производителей;
4. Тендерная (конкурсная) основа закупок;
5. Централизованное и целенаправленное распределение медикаментов;
6. Создание сети районных астма-школ (в каждом районе края);
7. Выделение штатных должностей врача и медсестры астма-школы;
8. Не только обучение, но и длительное наблюдение в астма-школах;
9. Система бесплатного обеспечения обученных пациентов при высоком комплайнсе;
10. Преодоление инертности врачебного мышления через централизованное распределение препаратов базисной терапии, средств контроля и доставки.

Обучение через обеспечение

С целью приближения специализированной пульмонологической помощи к населению Алтайского края, обеспечения ее доступности на всей территории с низкой плотностью населения в крае поэтапно формировалась система оказания помощи больным бронхиальной астмой: организационно-методический и консультативный астма-центры для взрослых (на базе краевого пульмонологического центра) и детей (Алтайская краевая клиническая больница), астма-школы в городах края, межрайонные и районные астма-школы. Принципиальной особенностью новой сформированной организационной технологии является соблюдение преемственности между детской и взрослой пульмонологической службой и единые технологические подходы ведения больных бронхиальной астмой.

На базе пульмонологического центра Алтайского медицинского университета непрерывно ведется обучение врачей астма-школ с выдачей сертификата. За 1998—2000 г. подготовлены 154 врача-терапевта, 28 педиатров, которые возглавили астма-школы на местах. Приказом краевого комитета здравоохранения утверждены функциональные обязанности и штатное расписание районной астма-школы из расчета 0,5 ставки врача и 0,5 ставки медицинской сестры.

Накопленный опыт работы первых астма-школ края (1995—1997 гг.) свидетельствует о недостаточной эффективности обучения только пациентов. В 1998 г. в рамках разработанной программы "Бронхиальная астма" функции астма-школ были расширены. Помимо образования осуществляются раннее выявление, динамическое многолетнее наблюдение, лечение легкого и среднетяжелого обострения, учет и выдача медикаментов и приборов самоконтроля, что обеспечивает высокий уровень комплайнса и мотивации обучения. Целевое финансирование программы наряду с льготными рецептами позволило внедрить почти в каждом районе современные технологии ведения бронхиальной астмы: информационную терапию, небулизацию бронхолитиков, глюкокортикостероидов, пикфлоуметрию и дневники самоконтроля, новые ле-

Таблица 1
Эффективность краевой целевой программы
"Бронхиальная астма"

Показатель	До обучения	После обучения
Частота обострений в год на 1 больного	2,0	0,8
Частота госпитализаций в год на 1 больного	0,5	0,1
Частота вызовов скорой помощи в год на 1 больного	1,7	0,4

Эффективность наблюдения в астма-школе в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Степень тяжести	Частота госпитализаций в год на 1-го больного		Частота вызовов скорой помощи в год на 1-го больного		Частота обострений в год на 1-го больного, купированных амбулаторно	
	до обучения	после обучения	до обучения	после обучения	до обучения	после обучения
Легкая	0,3	0,0	0,6	0,0	1,4	0,4
Средняя	0,8	0,1	5,4	1,4	3,9	1,4
Тяжелая	1,6	0,4	6,7	2,0	5,0	2,6

карственные препараты, формы и средства доставки (оксис турбухалер, бенакорт циклохалер, небулы вентолина, серетид мультидиск).

Процесс создания новых астма-школ в крае является непрерывным и динамичным: за 1998–2000 г. в крае, кроме 63 астма-школ для взрослых, были организованы 18 астма-школ для детей. Количество обученных и наблюдаемых пациентов прогрессивно увеличивается: в 1998 г. обучено 1016 взрослых пациентов, на диспансерный учет взято 1880 больных, в 2000 г. обучено 3870 пациентов (25% от зарегистрированных в крае), на диспансерный учет взято 5165 больных (32% от зарегистрированных в крае).

Среди обученных 124 пациентов отмечается снижение частоты обострений в 2,5 раза, госпитализаций и вызовов скорой помощи более, чем в 4 раза (табл.1).

Помимо этого, происходит достоверное снижение (в 2,4 раза) суточной потребности в β_2 -агонистах и в 3,6 раза суточной дозы системных глюкокортикостероидов.

Была проанализирована эффективность информационной терапии в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы (табл.2). Под наблюдением находились 272 пациента: 46 легкой, 167 средней и 59 тяжелой степени тяжести. Оценивались частота обострений, госпитализаций и вызовов скорой помощи в течение года до и после обучения в астма-школе. При легкой бронхиальной астме после обучения не наблюдалось госпитализаций и вызовов скорой помощи, в то время как в предыдущий год их частота на 1 больного составляла 0,3 и 0,6 соответственно. Число обострений, купированных амбулаторно, уменьшилось в 3,3 раза. При среднетяжелом течении бронхиальной астмы частота обострений снижалась в 2,8 раза, госпитализаций — в 8 раз, вызовов скорой помощи — в 3,8 раза. При тяжелой астме частота обострений снизилась в 1,9 раза, госпитализаций — в 4 раза, вызовов скорой помощи — в 3,4 раза.

Таким образом, комплексная работа с пациентами в астма-школах позволяет улучшить, стабилизировать течение бронхиальной астмы. Созданная система астма-школ является моделью организации специализированной помощи больным ХОБЛ.

Результатами реализации программы "Бронхиальная астма" 1998–2000 гг. явились:

1. Создание краевого астма-центра, который в настоящее время преобразуется в пульмонологическую поликлинику;
2. Открытие 63 астма-школ для взрослых и 18 для детей и родителей;
3. Обучение 179 врачей — руководителей астма-школ: 154 терапевтов и 25 педиатров;
4. В астма-школах обучались 3870 (25%) взрослых пациентов и 1650 (45%) детей и родителей;
5. Динамическое наблюдение в астма-школах среди взрослых — 5165 (32%), среди детей — 1300 (30%);
6. Программные бесплатные медикаменты получили 75% больных бронхиальной астмой;
7. Среди обученных пациентов отмечено снижение обострений в 3,6 раза, вызовов скорой помощи в 3,6 раза, госпитализаций в 4,1 раза;
8. Экономическая эффективность от реализации программы "Бронхиальная астма" в 1998 г. в 3 раза превысила затраты на нее.

Следствием реализации программы "Бронхиальная астма" на территории Алтайского края явилось улучшение основных показателей качества медицинской помощи: на протяжении последних 4 лет отмечается неуклонный рост выявляемости бронхиальной астмы с 0,6 в 1997 г. до 1,2 в 2000 г., в результате чего распространенность бронхиальной астмы достигла 8,4 на 1000 населения. Вместе с тем отмечается неуклонное снижение уровня госпитализации — с 45% в 1997 г. до 34% в 2000 г., средней длительности пребывания в стационаре — с 15,6 до 12,5 дня и летальности — с 0,8 до 0,5%.

Таким образом, созданная сеть астма-школ с расширенными функциями (астма-диспансеров) позволила приблизить специализированную пульмонологическую помощь к больным на территории Алтайского края, характеризующиеся низкой плотностью населения, сделать ее доступной для взрослого и детского, городского и сельского населения. Обучение и наблюдение в астма-школах способствуют снижению частоты госпитализаций, уменьшению числа вызовов скорой помощи и переводу астмы в "амбулаторную патологию".

Я.Н.Шойхет

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АБСЦЕССА И ГАНГРЕНЫ ЛЕГКОГО (актовая речь)

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Проблема лечения острого абсцесса и гангрены легкого остается актуальной вследствие относительно высокой ее частоты и неудовлетворительных исходов (Б.В.Медвенский, 1999; Л.Н.Бисенков, 2000; Н.В.Пухов, 2000; К.Н.Сазонов и соавт., 2000 и др.).

В течение 1965–1982 гг. в клинике факультетской хирургии Алтайского медицинского университета под руководством проф. И.И.Неймарка разрабатывались методы повышения эффективности антибиотикотерапии с использованием внутрисосудистых (в легочную артерию, в бронхиальную артерию) и внутриполостных (катетеризация полости через прокол в трахее или через грудную стенку) путей введения лекарственных препаратов (А.Я.Коломиец, Ю.К.Норкайтис).

В последующие годы исследования были сосредоточены на следующих проблемах:

- выделение среди больных пневмонией групп риска развития гнойно-некротической деструкции и разработка более эффективных подходов к их лечению;
- эмпирическая антибиотикотерапия с учетом клинико-патологических особенностей процесса;
- обеспечение доступности зоны гнойно-некротической деструкции в легочной ткани для лекарственных препаратов;
- обеспечение эвакуации гнойного содержимого из полостей легкого и плевральной полости;
- выбор методов консервативного и оперативного лечения в зависимости от течения процесса;
- разработка эффективных методов по лечению дыхательной, полиорганной недостаточности, шока;
- определение сущности процесса при эмпиеме плевры и разработка методов ее лечения;
- лечение гнойно-некротических процессов интравенозного генеза;
- переход в лечебной тактике от противовоспалительного принципа к системной коррекции иммунопатологического статуса;
- дифференциальная диагностика малых закрытых абсцессов, больших гнойно-некротических деструкций (первичных и вторичных).

В ходе поисков путей решения поставленных задач сформировался ряд научных направлений:

- I. Дифференциальная диагностика абсцесса и гангрены легкого со злокачественными опухолями и туберкулезом:

1. Определение дифференциально-диагностического значения комплексной относительной диэлектрической проницаемости и проводимости компонентов крови в полях сверхвысокой частоты (Е.А.Цеймах, 1987);
2. Оптимизация рентгено-бронхологической и лучевой диагностики (В.К.Коновалов, 1997);
3. Сравнительные аспекты диагностики заболеваний легких в фазе малого затемнения (Н.Я.Лукьяненко, 1998);
- II. Лечение синдрома "тяжелой пневмонии" (Т.И.Мартыненко, 1997);
- III. Деблокирование микроциркуляции и обеспечение доступности очага деструкции для лекарственных препаратов:
 1. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса (И.П.Рощев, 1988);
 2. Применение криосупернатантной фракции плазмы (В.А.Елыкомов, Е.Н.Ерин, 1997);
 3. Плазмаферез в сочетании с криоплазменно-антиферментным комплексом (В.А.Мартыненко, 1995; Т.И.Мартыненко, 1997);
 4. Патоморфологические изменения под влиянием криоплазменно-антиферментной терапии (А.В.Лепилов, 1994).
- IV. Коррекция функции фагоцитов в очаге поражения (С.В.Заремба, 1990).
- V. Новые подходы к лечению эмпиемы плевры:
 1. Оценка функциональных изменений фагоцитов в очаге поражения и крови (С.А.Трянкина, 1996);
 2. Коррекция протеиназно-ингибиторного дисбаланса (Т.Д.Мальченко, 1994);
 3. Оценка функционального состояния и коррекция изменений в очаге поражения и крови в системах коагуляции и фибринолиза, калликреин-кининовой, протеиназно-ингибиторной, а также фагоцитарной активности (Е.А.Цеймах, 1995).
- VI. Разработка методов локального воздействия на стенку полости (А.Г.Сметанин, 1999).
- VII. Хирургическое лечение:
 1. Прогнозирование объема операции и органосохраняющая технология на основе определения регионарной (сегментарной) функции легкого (Ю.Г.Горбашенко, 1994);
 2. Обеспечение оптимальной функции кардиорес-

пираторной системы на основе параневральной межреберной лазеротерапии (А.В.Беднаряевская, 1991).

Исследования проводились в тесном сотрудничестве с кафедрами пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. З.С.Баркаган), нормальной физиологии (зав. — проф. В.И.Киселев), терапии ФУВ (зав. — проф. Л.Г.Дуков), туберкулеза (зав. — доктор медицинских наук А.Г.Сметанин, проф. кафедры Г.М.Кагаловский), лучевой диагностики (зав. — проф. В.В.Федоров).

Сознавая, что предупреждение развития острого абсцесса и гангрены легкого зависит от эффективности лечения пневмонии, была проведена работа по разработке более эффективных методов ее лечения (Т.И.Мартыненко). В ходе исследования по этой проблеме уточнены осложнения пневмонии, выделена начальная фаза гнойной деструкции легкого — очаговая инфекционная гнойно-некротическая деструкция (множественные гнойно-некротические очаги бактериального или аутолитического протеолиза без четкой демаркации от жизнеспособной легочной ткани, осложняющие течение пневмонии) и разработана классификация тяжести пневмонии:

- А — легкая: превалирование местных клинических симптомов болезни (локальная инфекция).
- Б — среднетяжелая: сочетание местных симптомов с общей воспалительной реакцией.
- В — тяжелая (генерализованный инфекционный процесс):
 - 1. С дыхательной недостаточностью: корригируемой кислородотерапией, некорригируемой кислородотерапией.
 - 2. Шоковая пневмония (преобладание гемодинамических и гемореологических нарушений): ранний шок, функциональная последовательная или симультанная полиорганная недостаточность.
- Г — крайне тяжелая:
 - 1. Рефрактерная гипотензия (поздний шок).
 - 2. Полиорганная недостаточность с органическими изменениями в органах и тканях.

Приоритетные направления в лечении пневмонии: при легкой и среднетяжелой — этиологическое с научно обоснованной эмпирической антибиотикотерапией; при тяжелой и крайне тяжелой — патогенетическое.

Тяжелое и крайне тяжелое течение пневмонии объединено в понятие «синдром "тяжелой пневмонии"» и разработана методика применения при нем криоплазменно-антиферментного комплекса с плазмаферезом. Последнее способствовало более быстрому купированию тяжести процесса, интоксикации, более полной и быстрой ликвидации пневмонической инфильтрации, сокращению сроков лечения и снижению летальности на 7,2%.

Методы лечения острого абсцесса и гангрены легкого разработаны на основе наблюдения 1362 больных с этой патологией. Среди них было 1233 паци-

ента с острым абсцессом (у 1135 больных — без секвестрации, у 98 — с секвестрацией) и 129 больных — с гангреной легкого.

При разработке проблем острого абсцесса и гангрены легкого прежде всего мы отказались от понятий "гнойный абсцесс", "гангренозный абсцесс", заменив их понятиями "абсцесс без секвестрации" и "абсцесс с секвестрацией".

Абсцесс без секвестрации — гнойно-некротическое воспаление легкого с бактериальным и(или) аутолитическим протеолизом некроза по мере его формирования с образованием одиночной (или множественной) полости с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани.

Абсцесс с секвестрацией — некроз участка легкого с последующим протеолизом его по периферии с формированием полости с демаркацией от жизнеспособной легочной ткани с секвестрацией зоны некроза.

Гангрена легкого — бурно прогрессирующий гнойно-гнилостный некроз всего легкого или отделенной плеврой анатомической структуры (доли), в которой перемежаются зоны гнойного распада, не отторгнутого и секвестрированного некроза.

Вопросы классификации острого абсцесса и гангрены легкого на протяжении 3 десятилетий не находят в литературе однозначного ответа. Меняются взгляды на каждую из этих форм заболевания, их различие. Разработка методов лечения острого абсцесса и гангрены легкого также предъявляет свои требования к классификации, делает необходимым адаптацию ее к современной лечебной тактике.

В 1967 г. В.И.Стручков рассматривал абсцесс как ограниченное скопление гноя, имеющее полость, стенки и содержимое (гной, секвестры), а гангрену как некроз легочной ткани под воздействием токсинов и нарушения кровообращения, который не имеет четких границ и сопровождается тяжелым состоянием больного. По его мнению, между абсцессом и гангреной нет четких границ. Не трудно заметить, что понятие абсцесса объединяло применявшиеся в последующем понятия "гнойный абсцесс" и "гангренозный абсцесс".

В 1973 г. И.С.Колесников и Б.С.Вихриев разделили острые нагноения с распадом легочной ткани на одиночные абсцессы, множественные абсцессы и гангрену легкого. Б.П.Федоров и Г.Л.Воль-Эпштейн (1976) классифицировали острые абсцессы вместе с хроническими по числу полостей, происхождению (постпневмонический, травматический и т.д.), общему состоянию (наличие интоксикации, достаточной компенсации), рентгенологической картине (распространение, наличие перифокальной инфильтрации, секвестров), клиническому течению (склонность к излечению, хроническому течению, прогрессированию). Ряд предложенных формулировок не имеют четких критериев, а другие не востребованы клинической практикой.

В 1984 г. Н.В.Путов и соавт. предложили классифицировать острые инфекционные деструкции легкого по этиологии, патогенезу, виду патологического про-

цесса, отношению к анатомическим элементам легкого (периферический, центральный, распространенность, численность, сторона поражения), тяжести течения (легкая, средняя и тяжелая), наличию осложнений. Авторы выделили 3 вида деструкции легкого:

- абсцесс — более или менее ограниченная полость, формирующаяся в результате гнойного расплавления легочной паренхимы;
 - гангрена легкого — значительно более тяжелое патологическое состояние, отличающееся обширным некрозом и ихорозным распадом пораженной ткани легкого, не склонным к четкому ограничению и быстрому гнойному расплавлению;
 - гангренозный абсцесс — промежуточная форма: некроз и гнойно-ихорозный распад имеют менее распространенный характер, в процессе отграничения формируется полость, содержащая медленно-расплавляющиеся и отторгающиеся секвестры.
- Наличие этих видов острой гнойной деструкции подтверждено *Н.В.Путовым и соавт.* в 2000 г. В 1988 г. *И.С.Колесников и соавт.* также разделили острые деструкции легкого на абсцесс, гангренозный абсцесс и гангрену легкого.

Развитие методов консервативного лечения (деблокирования микроциркуляции, детоксикации, ингибции протеолиза и др.), появление возможности снижения активности гнойно-некротического процесса, проведения операции в более благоприятных условиях и необходимость более объективной оценки исходов лечения потребовали пересмотра отношения к отдельным видам острой деструкции легкого.

Нами разработана следующая классификация острого абсцесса и гангрены легкого:

А. Клинико-морфологические формы:

- I. Острый абсцесс:
 - без секвестрации;
 - с секвестрацией;
 - II. Гангрена.
- Б. По этиологии:**
- I. Грамположительные кокки:
 - стафилококки;
 - стрептококки.
 - II. Грамотрицательные палочки:
 - Enterobacteriaceae*;
 - синегнойные палочки.
 - III. Неклостридиальные анаэробные микроорганизмы.
 - IV. *Haemophilus influenzae*.
 - V. Патогенные микоплазмы.
 - VI. Грибы.
- В. По механизму проникновения повреждающего агента в легкое:**
- I. Эндобронхиальный:
 - ингаляционный;
 - аспирационный;
 - обтурационный.
 - II. Гематогенный:
 - тромбоэмболический (постинфарктный);
 - септический.
 - III. Травматический.

IV. Из пограничных тканей и органов:

- контактный;
- лимфогенный.

Г. По предрасполагающим к развитию гнойно-деструктивного процесса факторам:

- I. Респираторная вирусная инфекция.
- II. Пневмония.
- III. Другие неблагоприятные факторы (бессознательное состояние, алкоголизм, иммунодефицитные состояния, черепно-мозговая травма, осложнения наркоза и т.д.).

Д. По распространению:

- I. Абсцессы:
 - одиночные;
 - множественные.
- II. Гангрена:
 - лобарная;
 - субтотальная;
 - тотальная.

- III. Двусторонние поражения:
 - абсцессы множественные;
 - гангрена обоих легких;
 - абсцессы одного легкого и гангрена другого,
 - абсцесс или гангрена одного легкого и пневмония другого.

Е. Осложнения:

- I. Вовлечение в процесс плевральной полости:
 1. Плеврит:
 - серозный;
 - эмпиема.
 2. Пиопневмоторакс.
 3. Пневмоторакс.
- II. Флегмона грудной стенки.
- III. Наружные торакальные свищи:
 - плевроторакальный;
 - бронхопульмонально-плевроторакальный.

IV. Аспирация гнойного отделяемого.

V. Кровотечения.

VI. Пневмония противоположного легкого.

VII. Шок.

VIII. Респираторный дистресс-синдром.

IX. Гнойные метастазы в другие органы и ткани.

X. Перикардиты:

- серозный;
- гнойный.

XI. Другие вторичные токсические и септические осложнения (энцефалопатия, миокардит, анемия, ДВС-синдром, гепатит, почечная недостаточность и др.)

Ж. Тяжесть течения:

- I. Легкая: бронхолегочная симптоматика без признаков дыхательной недостаточности.
- II. Средней тяжести: бронхолегочная симптоматика с дыхательной недостаточностью; сочетание бронхолегочной симптоматики, дыхательной недостаточности с сепсисом (системным ответом на воспаление инфекционного генеза).
- III. Тяжелое: сочетание бронхолегочной симптоматики, дыхательной недостаточности с тяжелым

сепсисом, сопровождающимся дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией.

IV. Крайне тяжелое:

1. Септический шок, сохраняющийся несмотря на адекватную инфузионную терапию:
 - с превалированием гипотензии,
 - со снижением перфузии органов при отсутствии гипотензии.
2. Синдром полиорганной недостаточности:
 - последовательной,
 - симультанной.

При разработке и оценке методов дифференциальной диагностики абсцесса легкого были получены следующие основные результаты:

1. Определение комплексной относительной диэлектрической проницаемости и проводимости сыворотки, плазмы эритроцитов и гранулоцитов в полях сверхвысокой частоты у больных раком, с нагноительными процессами и туберкулезом легких благодаря различию их показателей при этих заболеваниях может быть использовано с дифференциально-диагностической целью, что позволяет повысить точность диагностики до 94,4% (Е.А.Цеймах, 1987).
2. Комплексное обследование больных в фазе малого затемнения с использованием традиционных и стратификационных лучевых методов на основе алгоритма, учитывающего их диагностические возможности, позволяет уменьшить сроки установления диагноза у больных с воспалительными заболеваниями на 2,6 дня; туберкулезом легких на 21 день; злокачественными новообразованиями на 6,5 дня; количеством лучевых методов исследования — соответственно на 0,9; 5,9; 4,3; лучевую нагрузку — соответственно на 1,02, 4,08, 2,29 мЗв (Н.Я.Лукьяненко, 1998).
3. Усовершенствование традиционных, интервенционных рентгенобронхологических, реконструктивных методов лучевой диагностики, направленных на их комплексное применение, прицельность и селективность исследования, устранение фоновых затемнений, компьютеризация управления, учет внутренней структуры легких, позволяет расширить возможности диагностики заболеваний легких и их лечения при дифференцированном минимальном применении методов и снижении лучевой нагрузки (В.К.Коновалов, 1997).

При разработке методов лечения важное значение имело комплексное исследование крови, плеврально-гематогенного экссудата, бронхоальвеолярного лаважа:

- системы гемостаза и фибринолиза,
- протеолитической и ингибиторной активности,
- калликреин-кининовой системы,
- функциональных свойств фагоцитов (поглотительной, метаболической, протеолитической, миграционной активности и т.д.),
- системы иммунитета,
- показателей токсемии.

Основными принципами лечения острых инфекци-

онных деструктивных заболеваний легких остается комплексная санация гнойных полостей и трахеобронхиального дерева, антибиотикотерапия.

Комплексная санация гнойных полостей легких, плевральной полости и трахеобронхиального дерева включает:

- постуральный дренаж,
- ингаляции антисептических препаратов и ферментов,
- санационные лечебные бронхоскопии с применением антисептиков, антибиотиков и протеолитических ферментов,
- селективную катетеризацию бронхов через микро-трахеостому с последующим введением лекарственных препаратов,
- трансторакальную пункцию гнойников, их катетеризацию, дренирование и санацию антибиотиками и антисептиками,
- применение бронхолитических препаратов и отхаркивающих средств.

Однако рост числа антибиотикоустойчивой микрофлоры, блокада микроциркуляции в пораженном легком и связанная с этим низкая концентрация антибиотиков в очаге поражения обуславливают недостаточную эффективность терапии.

Стало очевидным, что главное внимание должно быть обращено на интенсивность кровотока в пораженном легком, от которого зависит уровень накопления антибиотиков в легочной ткани. В генезе микроциркуляторных расстройств в пораженном легком важную роль играет развитие при остром абсцессе и гангрене легкого (как при сепсисе) тяжелого эндотелиоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови с активацией и последующим истощением факторов свертывания, антитромбина III (АТIII), прекалликреина, плазминогена и других компонентов этой системы.

В патогенезе нарушений гемостаза при гнойно-септических процессах решающую роль играет ДВС-синдром. Его возникновению способствуют бактериемия, эндотоксемия, активация комплемента и фактора контакта с выпадением в кровь тканевого тромбопластина из поврежденного эндотелия и клеток крови, адгезия и агрегация тромбоцитов, гемолиз эритроцитов, активация всех плазменных протеолитических систем, включая калликреин-кининовую, комплементарную, фибринолитическую.

Септицемия, ДВС-синдром, блокада микроциркуляции и снижение перфузии легкого ведут к резкому усилению протеолиза и деструктивного процесса в органах-мишенях, к которым относятся, как известно, легкие. В результате этого в пораженном легком усиливается гипоксия, тканевая дезорганизация, ухудшается диффузия газов, что ведет к нарастанию интоксикации, расширению зоны деструкции, препятствует проникновению в нее антибиотиков.

Блокада микроциркуляции в зоне поражения и интенсивное отложение фибрина как в микрососудах органа, так и в окружающей межлунгочной ткани лег-

кого четко подтверждаются радионуклидными исследованиями с помощью меченых фибриногена и макроагрегатов альбумина, а общие нарушения микроциркуляции — бульбарной микроангиоскопией, развитием гипоксемии и гипоксии, лабораторными и клиническими признаками нарушения микроциркуляции в мозге, почках, печени и других органах (энцефалопатия, акроцианоз, изменения в моче, признаками гепаторенальной недостаточности и т.д.). Крайняя степень выраженности этих нарушений характеризуется тромбгеморрагическими явлениями и инфекционно-токсическим шоком.

О развитии ДВС-синдрома и тяжелого эндотелиоза у больных с острыми инфекционными деструктивными заболеваниями легких свидетельствуют следующие изменения в системе гемостаза:

1. Разнонаправленные сдвиги показателей общих коагуляционных тестов (силиконового, активированного парциального тромбопластинового, тромбинового времени);
2. Положительные паракоагуляционные тесты (этаноловый, протаминосульфатный), выявляющие в плазме образующиеся под влиянием тромбина растворимые фибрин-мономерные комплексы, являющиеся признаками внутрисосудистого свертывания;
3. Снижение уровня в плазме фибринстабилизирующего фактора;
4. Увеличение содержания фибриногена в плазме большинства больных, а в крайне тяжелых случаях — его снижение;
5. Снижение уровня АТIII;
6. Увеличение содержания в плазме продуктов деградации фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов по показаниям теста склеивания стафилококков;
7. Снижение чувствительности плазмы к гепарину по показателям индекса активации антитромбина и антикоагулянтного резерва плазмы, что обусловлено как дефицитом АТIII, так и нарастанием содержания в плазме белков острой фазы;
8. Ослабление эуглобулинового лизиса и XIIa-зависимого фибринолиза вследствие гиперактивации и последующего истощения фибринолитической и калликреин-кининовой систем;
9. Резкое повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, убыль наиболее активных клеток в микротромбы, умеренная тромбоцитопения (менее 150 000/мкл);
10. Увеличение уровня в плазме фактора Виллебранда — свидетельство повреждения эндотелия бактериальными токсинами, эндогенными аутоксинами и продуктами протеолиза.

При наличии хотя бы 5 из перечисленных 10 лабораторных признаков диагностики ДВС-синдрома может считаться верифицированной с вероятностью 89% (З.С.Баркаган).

Установление развития ДВС-синдрома, превышение зоны нарушения микроциркуляции в легком при

остром абсцессе и гангрене, рентгенологически выявляемого затемнения послужили мотивацией к разработке схемы нарушения микроциркуляции при гнойно-деструктивных процессах в легком (рис.1, 2).

Учет нарушений в основных системах организма у больных острым абсцессом и гангреной легкого позволил разработать алгоритм их лечения (рис.3).

При поступлении больных в стационар проводилась интенсивная терапия и реанимация, которая включала:

1. Восстановление основных гемодинамических параметров (приведение ОЦК к емкости сосудистого русла);
2. Стабилизацию гемодинамики;
3. Плазмаферез, плазмоцитаферез.
4. Криоплазменно-антиферментный комплекс;
5. Парентеральную антибиотикотерапию;
6. Дренажирование гнойников в легком, плевральной полости, грудной стенке;
7. Коррекция волевических, электролитных, реологических нарушений, кислотно-щелочного равновесия;
8. Устранение нарушений функции сердца, печени, почек;
9. Устранение тканевой гипоксии;
10. Экстракорпоральную иммунокоррекцию;
11. Дезинтоксикационную терапию;
12. Симптоматическую терапию.

Одним из важнейших принципов в этой фазе является антибиотикотерапия, которая имеет ряд особенностей: длительный предшествующий период неэффективной антибиотикотерапии; большую частоту осложнений в течение болезни; грибы *Candida*; микробные ассоциации, а также необходимость обеспечения поступления антибиотиков в зону на границе "живой" и "мертвой" ткани; формирования программы антибиотикотерапии, включающей курсы комбинированной антибиотикотерапии; локального введения антимикробных препаратов.

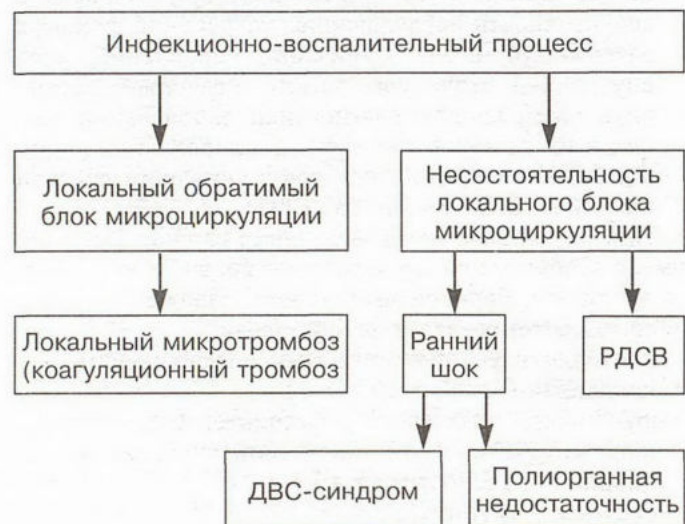


Рис.1. Нарушения микроциркуляции при гнойно-деструктивных процессах в легком.



Рис.2. Нарушения микроциркуляции при гнойно-деструктивных процессах в легком.

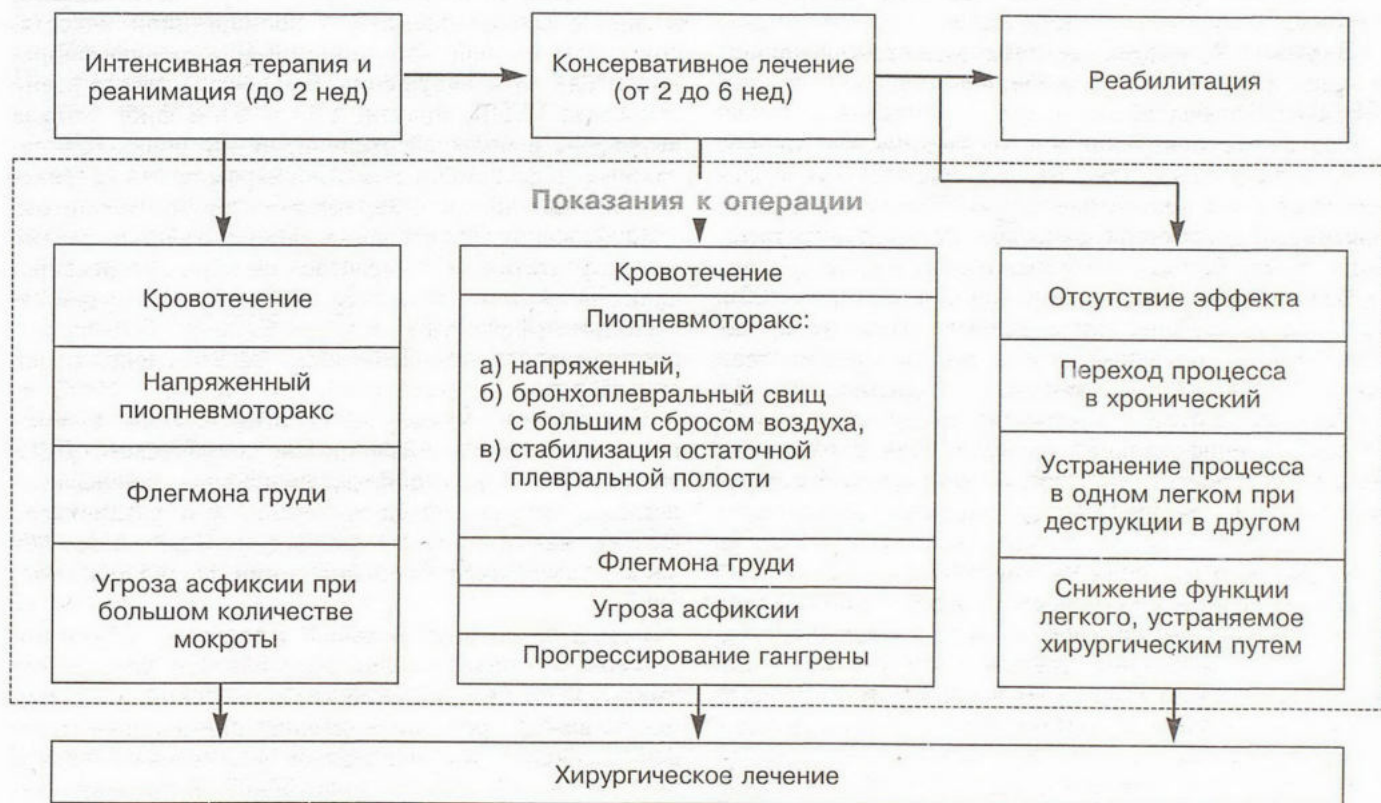


Рис.3. Алгоритм лечения острого абсцесса и гангрены легкого.

Обеспечение эффективности антибиотикотерапии при локальном микротромбозе, ориентировочным тестом которого является тромбинемия (Ха-активность), достигается сочетанием антибиотикотерапии с противотромботической терапией (анти-Ха-активность), включающей введение низкомолекулярных гепаринов: нордапарин, клексан, фрагмин.

Обеспечение эффективности антибиотикотерапии при ДВС-синдроме, проявлениями которого является коагуляционная тромбинемия (активация фактора Па), активация агрегации тромбоцитов, достигается сочетанием антибиотикотерапии с антитромбоцитарным и антикоагулянтным воздействием (анти-Па-активность).

Для деблокирования микроциркуляции у больных острым абсцессом и гангреной легких разработаны 3 варианта криоплазменно-антиферментного комплекса (КПАК):

Вариант 1: а) большие дозы свежезамороженной плазмы (600–1000 мл) и малые или средние дозы гепарина (до 2000 ЕД).

Показания: прогрессирование деструкции легкого без бурной клинической картины; умеренные геморагии; выраженное истощение противосвертывающих факторов; резкий дефицит АТIII, активаторов фибринолиза; увеличение XIIa калликреин-зависимого фибринолиза; гиперкоагуляция; разнонаправленные сдвиги в различных тестах;

б) дополнительное введение больших доз ингибиторов протеаз.

Показания: резкое прогрессирование деструкции легкого.

Вариант 2: умеренные дозы свежезамороженной плазмы (300–450 мл) и большие дозы гепарина (30 000 ЕД и более).

Показания: появление множественных затемнений в легких с образованием мелких полостей; образование абсцесса с секвестрацией; умеренное истощение противосвертывающих факторов; дефицит антитромбина III, активаторов фибринолиза; гиперкоагуляция.

Вариант 3: свежезамороженная плазма (300–1000 мл) с малыми или средними дозами гепарина (20 000 ЕД) и большими дозами ингибиторов протеаз (100 000–200 000 ЕД в течение 3–6 дней).

Показания: бурное прогрессирование клинической картины; перифокальная инфильтрация с распространением процесса, дальнейшей деструкцией, некрозом легкого; геморрагический синдром; превалирование гиперфибринолиза, гипокоагуляция; увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов.

При оценке эффективности разработанного криоплазменно-антиферментного комплекса установлено, что при его применении удельный вес больных с выздоровлением был выше, чем в контрольной группе, в среднем на 8,3% ($p < 0,001$). В то же время летальность была ниже на 4,5% ($p < 0,05$).

Результаты диссертационной работы *И.П.Рощева* (1988) свидетельствуют о том, что лечение острого абсцесса и гангрены легкого с использованием

КПАК, направленного на деблокирование микроциркуляции и устранение нарушений гемостаза, препятствует прогрессированию деструктивного процесса в легких и улучшает исходы лечения.

Комплексное лечение больных с тяжелыми формами абсцессов и гангрены легких с применением плазмафереза и криоплазменно-антиферментной терапии позволяет улучшить исходы лечения, уменьшить необходимость применения оперативных вмешательств, длительность пребывания больных в стационаре (*В.А.Мартыненко*).

При применении плазмафереза с криоплазменно-антиферментной терапией по сравнению с применением только криоплазменно-антиферментной терапии у больных гангреной легкого уменьшается летальность на 14,3% ($p < 0,001$), переход в хронический процесс — на 3,6% ($p < 0,001$). Удельный вес больших операций уменьшается на 7,9% ($p < 0,02$).

Замена свежезамороженной плазмы криосупернатантной фракцией плазмы уменьшила число тромботических осложнений на 4,6% ($p < 0,01$).

По данным *Е.Н.Ерина*, применение криосупернатантной фракции плазмы в комплексном лечении больных острым абсцессом и гангреной легкого по сравнению с применением свежезамороженной плазмы в большей степени способствует уменьшению тяжести заболевания, предотвращению тромботических осложнений и улучшению показателей выздоровления на 14,5% при снижении летальности на 11,7%.

У больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких с септикопиемией и полиорганной недостаточностью степень тромбинемии (по уровню фибринопептида А) и нарушения антикоагулянтного звена гемостаза (АТIII, протеины С и S) и фибринолиза выражены в большей степени, чем у больных с тяжелым инфекционным ДВС-синдромом без септикопиемии, для которого характерен гипертромбоцитоз.

Содержание производных фибриногена в плазме (по результатам ФТ) нарастает по мере прогрессирования острого и подострого ДВС-синдрома и снижается при эффективном лечении больных. При инфекционно-септическом ДВС-синдроме эти сдвиги более значительны.

Применение криосупернатанта плазмы в комплексной терапии инфекционно-септического ДВС-синдрома на фоне гнойно-деструктивных заболеваний легких улучшает исход заболевания и увеличивает число больных с полным выздоровлением, уменьшает риск тромботических осложнений (*В.А.Елыкомов*, 1998).

Одной из проблем в лечении больных острым абсцессом и гангреной легкого является устранение дыхательной недостаточности. В решении этой проблемы важная роль принадлежит применению методов респираторной поддержки. Последовательность применения методов респираторной поддержки следующая:

1. Дозируемая, контролируемая оксигенотерапия;

2. СРАР-терапия (непрерывное положительное давление в дыхательных путях при спонтанном дыхании);
3. Неинвазивная масочная вентиляция;
4. Инвазивная вентиляция: принудительная, управляемая, контролируемая (контролируемая по объему (*Volume Control*) и по давлению (*Pressure Control*)); режимы вспомогательной инвазивной вентиляции легких (ВИВЛ);
5. Спонтанное дыхание: Т-трубка, оксигенотерапия, дыхание атмосферным воздухом;

После решения проблем реанимационной терапии проводится консервативное лечение.

1. Антибиотикотерапия, включая внутритканевую;
2. Дренаж гноевых;
3. Поддерживающая криоплазменно-антиферментная терапия;
4. Лечебная бронхоскопия;
5. Селективная катетеризация бронхов;
6. Интракорпоральная иммунокоррекция;
7. Транспозиция экстракорпорально стимулированных фагоцитов;
8. Коррекция волевых нарушений;
9. Улучшение реологии крови, нормализация гомеостаза;
10. Устранение анемии;
11. Восполнение энергетических затрат и белковых потерь;
12. Десенсибилизирующая терапия;
13. Общеукрепляющая терапия (анаболические гормоны, витаминотерапия);
14. Физиотерапия;
15. Лечебная физкультура;
16. Симптоматическая терапия (средства улучшающие аппетит, сон и т.д.).

Эффективность комплексного лечения абсцесса легких в этой фазе может быть повышена при введении антибактериальных препаратов с помощью игло-струйных инъекций и внутрилегочного ионофореза в зону активного воспалительного процесса — паракавитарное пространство (А.Г.Сметанин, 1999).

По данным С.В.Зарембы (1990), коррекция метаболической, прокоагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в очаге деструкции у больных острыми абсцессами и гангреной легких увеличивает число радикально оперируемых больных при одновременном росте удельного веса органосохраняющих операций, уменьшает частоту послеоперационных бронхолегочных осложнений, продолжительность стационарного лечения, летальность и улучшает отдаленные исходы.

У больных острыми абсцессами и гангреной легких количество полиморфно-ядерных лейкоцитов в бронхоальвеолярных пространствах резко возрастает, а легочных макрофагов уменьшается, что сопровождается значительным увеличением протеолитической активности лейкоцитов за счет полинуклеаров и снижением кислородзависимой метаболической активности легочных макрофагов. Протеолитическая

активность фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости из пораженного легкого взаимосвязана с активностью гнойно-деструктивного процесса. Проконгулянтная активность макрофагов не изменяется.

Протеолитическая активность лейкоцитов крови у больных острыми абсцессами и гангреной легких под влиянием лекарственной стимуляции возрастает, а лейкоцитов лаважной жидкости из пораженного легкого не изменяется. Применение эpsilon-аминокапроновой кислоты блокирует рост протеолитической активности лейкоцитов под влиянием активаторов, но не изменяет уровень протеолитической активности супернатанта лаважной жидкости.

Применение активаторов и ингибиторов функциональной активности фагоцитов и введение экстракорпорально стимулированных аутологических моноцитов целесообразно осуществлять с учетом активности гнойно-деструктивного процесса в легких, уровня протеолитической, прокоагулянтной и кислородзависимой метаболической активности фагоцитов, их ответной реакции на активатор (таблица). Комплексное лечение с местным применением ингибиторов и активаторов фагоцитов у больных острым абсцессом и гангреной легкого привело к снижению летальности на 4% ($p < 0,05$), числа послеоперационных бронхолегочных осложнений на 34,5% ($p < 0,001$), увеличению удельного веса ограниченных по объему резекций легкого на 24% ($p < 0,05$).

Важная роль в улучшении исходов острого абсцесса и гангрены легкого принадлежит лечению осложнений.

Работа Т.Д.Мальченко (1994) показала, что при острой эмпиеме плевры течение заболевания в определенной степени обусловлено протеиназно-ингибиторным дисбалансом в периферической крови и плевральном экссудате, устранение которого улучшает исходы заболевания.

С.А.Трянкина (1996) доказала, что дифференцированная коррекция функциональных изменений фагоцитов крови и плеврального экссудата у больных острой эмпиемой плевры путем дренирования плевральной полости, проведения курса плазмафереза, использования антиферментных препаратов и транспозиции периферических лейкоцитов в плевральную полость позволяет увеличить число выздоровевших больных на 23,6% и уменьшает переход в хронический процесс на 28,5%.

По данным Е.А.Цеймаха (1995), комплексное лечение острой эмпиемы плевры с использованием коррекции функциональной активности протеолитических систем и фагоцитов в крови и в плевральной полости, устранение ДВС-синдрома крови позволяет повысить эффективность терапии и уменьшить летальность в 2,2 раза, необходимость применения оперативных вмешательств — в 9 раз, частоту послеоперационных осложнений — на 11,6% и хронизацию процесса — в 3 раза.

Контроль в динамике в процессе лечения больных острыми эмпиемами плевры состояния коагуляционного, фибринолитического, общего протеолитического

Применение активаторов и ингибиторов функциональной активности фагоцитов при острых абсцессах и гангрене легких

Активность	Ингибиторы	Применение активаторов	
		интракорпорально	экстракорпорально
Высокая	Высокая протеолитическая активность лейкоцитов и супернатанта лаважной жидкости из пораженного легкого	—	Рост кислородзависимой метаболической прокоагулянтной активности моноцитов крови после воздействия активаторов
Умеренная	Параллельное возрастание протеолитической активности лаважной лейкоцитов и супернатанта жидкости после воздействия активаторов	Рост метаболической и протеолитической активности лейкоцитов лаважной жидкости после воздействия активаторов при отсутствии параллельного возрастания протеолитической активности супернатанта	Низкая протеолитическая и метаболическая активность легочных макрофагов, резистентная к воздействию активаторов
Низкая	—	Рост прокоагулянтной активности легочных макрофагов	Рост прокоагулянтной и метаболической активности моноцитов крови после воздействия активаторов

и ингибиторного потенциала в крови и плевральном экссудате, а также функциональной активности поли- и мононуклеарных фагоцитов позволяет дифференцированно включать в патогенетическое лечение эмпиемы плевры в разные фазы течения заболевания криоплазменно-антиферментный комплекс, введение ингибиторов и(или) активаторов протеолиза в сочетании с плазмолейкаферезом и внутриплевральным введением экстракорпорально стимулированных моноцитов, аутолейкоцитов в случае сохранения ими протеолитической активности или свежемороженой плазмы со стрептокиназой.

В результате внедрения новых технологий при лечении осложнений острого абсцесса и гангрены легкого было достигнуто снижение летальности при легочных кровотечениях в 1,6 раза, при эмпиеме плевры в 2,2 раза, при пиопневмотораксе в 2,7 раза, при септическом шоке в 9,6 раза, при сепсисе в 3,2 раза, при медиастините в 2,6 раза.

Консервативное лечение острого абсцесса и гангрены легкого позволило достигнуть выздоровления у 60,2%. Переход в хронический процесс наблюдался у 25,7%, умерли 3,5%. 11,3% больных выполнено хирургическое лечение.

По мнению Ю.Г.Горбаченко (1994), прогнозированию объема операции при абсцессе легкого способствует дифференцированная оценка кровообращения и воздухонаполнения в пораженных, пограничных и контралатеральных симметричных отделах легких с помощью трансбронхиальной регионарной электроплетизмографии.

Разработанная А.В.Беднаржевской (1991) параневральная межреберная лазеротерапия позволяет в ближайший послеоперационный период уменьшить в

8 раз интенсивность болевого синдрома, повысить порог боли в 1,3 раза и порог толерантности к боли в 1,2 раза, позитивно изменить биоэлектрическую активность головного мозга.

При хирургическом лечении у 154 больных острым абсцессом и гангреной легкого летальность составила 7,8%. Полное выздоровление было достигнуто у 84,4%, клиническое выздоровление — у 3,9%. Хронизация процесса была у 3,9% больных.

С учетом результатов хирургического лечения выздоровели 69,5% больных. Переход процесса в хронический отмечен у 26,1% больных, умерли 4,4% пациентов.

Учитывая, что, по литературным данным, летальность в целом при гнойных деструкциях легких колеблется от 11,7 до 28,5% (В.И.Кукош, 1987; Н.В.Путтов, 1988; Ю.Н.Левашов, 1989; С.А.Шалаев, 1990; А.Н.Бельских, 1994), можно говорить об определенной эффективности разработанных методов. Это подтверждается также при анализе результатов лечения гангрены легкого. По данным В.И.Попова (1987), она составила 33,8%, И.С.Колесникова (1987) — 28,8%, Э.П.Рудина (1990) — 28,5%, Д.Б.Гиллера и соавт. (1997) — 50%, Б.В.Медвенского (1990) — 30%, нашим данным — 19,3%.

Аналогичная ситуация возникает при сравнении наших данных с литературными при лечении острого абсцесса.

По данным I.C.Alexander (1980), она составила 54%, В.И.Попова (1987) — 5,1%, Е.Г.Григорьева (1988) — 11%, Ю.А.Муромского (1988) — 7,1%, Я.Э.Ламма (1988) — 6,9%, Д.Г.Мустафина (1989) — 23,3%, В.И.Булынина (1990) — 4,5–1,8%, Э.П.Рудина (1990) — 6,5%, нашим данным (1997) — 2,9%.

Все вышесказанное свидетельствует, что разработанные технологии лечения острого абсцесса и гангрены легкого эффективны. Дальнейшее их совершен-

ствование и поиск новых решений проблемы лечения острого абсцесса и гангрены легкого позволят улучшить исходы заболевания.

Поступила 23.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24-06(571.15)

Я.Н.Шойхет, В.Б.Колядо, С.И.Трибунский, Т.И.Мартыненко

ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

HEALTH LOSSES OF RESPIRATORY DISEASES IN RESIDENTS OF ALTAI REGION

Ya.N.Shoikhet, V.B.Kolyado, S.I.Tribunsky, T.I.Martynenko

Summary

Health losses of respiratory diseases in residents of the Altai region was studied and assessed as a part of social-and-hygienic certificate of the Altai region. They included primary morbidity (incidence) in children, adolescents and adults, and mortality rate. Based on historical analysis a conclusion was made regarding an increase in the environmental (social, natural and consume) influence and a reduction in a human's biological compensatory abilities. A favorable dynamics of irrevocable losses (mortality) confirms the efficacy of pulmonology service at the region. Monitoring of main parameters characterized the health losses of respiratory pathologies should be included to a healthcare quality control system.

Резюме

В рамках социально-гигиенического паспорта Алтайского края изучены и оценены потери здоровья населения Алтая от болезней органов дыхания: первичная заболеваемость среди детей, подростков, взрослых и смертность населения. На основании ретроспективного анализа сделан вывод о нарастании прессинга окружающей (социальной, природной и бытовой) среды и о снижении биологических компенсаторных возможностей человека. Благоприятная динамика безвозвратных потерь (смертность) указывает на эффективность работы пульмонологической службы края. Мониторинг основных показателей, характеризующих потери здоровья населения от болезней органов дыхания, должен быть составляющей частью системы контроля качества медицинской помощи этому контингенту больных на территории.

В начале 80-х годов в Алтайском крае создан его социально-гигиенический паспорт, который используется в качестве инструмента для планирования комплексного развития территории, где главным критерием является состояние здоровья населения. В рамках социально-гигиенического паспорта Алтайского края изучены и оценены основные причины потерь здоровья населения Алтая [1,4-7], в том числе и от болезней органов дыхания.

В структуре основных причин потерь общественного здоровья болезни органов дыхания стабильно удерживают негативное, 4-е ранговое место. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены среди детского населения (70496,‰ в 1999 г.) с тенденцией роста в последние годы (табл.1). Увеличивается частота заболеваний хроническим фарингитом,

назофарингитом, синуситом (до 77,3‰), аллергическим ринитом (53,0‰), пневмониями (до 599,8‰) и особенно бронхиальной астмой — до 156,1 случаев на 100 000 детей (относительно 1996 г. рост в 2,27 раза). Среди подростков 15-17 лет также отмечается тенденция к росту первичной заболеваемости болезнями органов дыхания (до 49799,0‰, рост в 1,43 раза), в том числе увеличивается частота хронических болезней миндалин и аденоидов, пневмоний, бронхиальной астмы. Меньшие уровни заболеваемости, но с той же тенденцией к росту зафиксированы среди взрослого (18 лет и старше) населения — 21103,3‰, также растет заболеваемость хроническим фарингитом, назофарингитом и синуситом (в 1,28 раза с 1996 по 1999 г.), хроническими болезнями миндалин и аденоидов (в

Таблица 1

Первичная заболеваемость болезнями органов дыхания населения Алтайского края в 1996–1999 гг.
(на 100 000 соответствующего населения) ¹

Болезни органов дыхания	Возраст											
	0–14 лет				15–17 лет				18 лет и старше			
	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Хронический фарингит, назофарингит, синусит	64,2	68,0	53,5	77,3	341,8	350,2	312,1	263,9	268,7	262,7	255,8	342,9
Хронические болезни миндалин и аденоидов	1154,3	1198,9	1063,3	1171,7	1235,4	1178,2	1408,4	1567,8	131,7	133,3	134,9	186,3
Аллергический ринит	42,3	80,5	40,9	53,0	196,1	121,5	114,7	121,5	99,2	71,3	67,9	81,5
Пневмонии	393,3	403,6	326,0	599,8	290,6	287,9	246,1	384,6	518,7	473,0	441,5	500,2
Хронический бронхит, эмфизема	56,3	49,7	50,1	34,1	189,9	212,7	185,1	206,6	478,6	519,8	577,7	726,4
Бронхиальная астма	68,9	103,1	131,5	156,1	76,0	100,3	100,9	133,3	50,2	56,2	75,1	95,6
Всего ...	59836,9	62048,0	61803,2	70496,1	34868,2	36499,7	38738,0	49799,0	18329,0	19424,6	18126,2	21103,3

¹ По данным бюро медицинской статистики и информатики Комитета администрации Алтайского края по здравоохранению.

Таблица 2

Показатели наглядности первичной заболеваемости болезнями органов дыхания населения Алтайского края
в 1996–1999 гг. (Россия – 100%)

Болезни органов дыхания	Возраст											
	0–14 лет				15–17 лет				18 лет и старше			
	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.
Хронический фарингит, назофарингит, синусит	44,2	49,5	36,8	39,4	108,5	123,0	98,1	78,1	188,8	182,6	168,1	204,7
Прирост, %	Россия +11,8; Алтай +9,7				Россия +2,8; Алтай – 8,0				Россия +5,6; Алтай +9,7			
Хронические болезни миндалин и аденоидов	123,6	125,4	101,6	108,2	199,1	195,1	209,0	241,8	174,7	175,4	182,1	192,7
Прирост, %	Россия +5,1; Алтай +0,9				Россия +1,7; Алтай +8,7				Россия +9,6; Алтай +13,5			
Аллергический ринит	42,0	71,1	31,9	37,3	158,9	101,2	80,3	82,3	178,1	122,3	116,5	143,5
Прирост, %	Россия +12,2; Алтай +23,6				Россия +6,6; Алтай – 12,6				Россия +0,7; Алтай – 4,3			
Пневмонии	74,1	66,0	40,7	77,2	123,6	105,7	54,8	90,3	149,3	134,2	114,2	126,1
Прирост, %	Россия +14,4; Алтай +22,5				Россия +25,2; Алтай +13,6				Россия +4,6; Алтай – 0,7			
Хронический бронхит, эмфизема	54,2	47,8	53,7	40,9	146,5	159,4	132,5	114,6	352,4	373,7	398,1	390,5
Прирост, %	Россия – 6,9; Алтай – 14,3				Россия +12,2; Алтай +3,5				Россия +11,6; Алтай +15,2			
Бронхиальная астма	67,3	83,5	94,3	101,9	103,0	118,0	104,8	124,9	155,9	157,0	188,7	234,9
Прирост, %	Россия +14,5; Алтай +32,0				Россия +13,1; Алтай +21,6				Россия +8,2; Алтай +24,3			
Всего ...	88,3	81,8	81,0	87,2	111,7	102,3	103,3	117,9	121,8	113,1	120,6	124,6
Прирост, %	Россия +6,1; Алтай +5,8				Россия +10,7; Алтай +13,1				Россия +4,2; Алтай +5,3			

1,41 раза), хроническим бронхитом и эмфиземой (в 1,52 раза), бронхиальной астмой (в 1,9 раза). Поскольку заболеваемость является индикаторным показателем, характеризующим взаимоотношение окружающей среды и человека, можно сделать вывод о нарастании прессинга окружающей (социальной, природной и бытовой) среды и о снижении биологических компенсаторных возможностей человека.

Сопоставляя показатели первичной заболеваемости болезнями органов дыхания на Алтае с аналогичными средними в целом по Российской Федерации (табл.2), можно видеть по приведенным показателям наглядности (Россия — 100%), что среди детского населения уровни заболеваемости этой патологией в Алтайском крае существенно ниже как в целом по классу, так и по основным причинам, кроме хронических болезней миндалин и аденоидов. В то же время следует отметить высокие среднегодовые темпы прироста заболеваемости детей Алтая аллергическими ринитами (+23,6%) и особенно бронхиальной астмой (+32,0%, тогда как по России +14,5%). В худшую для Алтая сторону развивается ситуация заболеваемости этой патологией среди подростков. Показатель наглядности первичной заболеваемости всеми болезнями органов дыхания составил 117,9% и это при более высоких среднегодовых темпах прироста

(+13,1%, а по России +10,7%). Особенно следует подчеркнуть постоянно нарастающее превышение уровней заболеваемости бронхиальной астмой (в 1999 г. 124,9%; тренд +21,6%, тогда как по России +13,1%). И как бы в продолжение, еще более ухудшаются относительно среднероссийских показателей уровни заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) Алтайского края. Показатель наглядности первичной заболеваемости всеми болезнями органов дыхания уже достигает 124,6%, среднегодовой темп прироста +5,3%. Показатель наглядности заболеваемости бронхиальной астмой составляет 234,9%, при очень высоких среднегодовых темпах прироста равных +24,3%. И самые негативные показатели заболеваемости взрослого населения Алтая определены для хронических бронхитов и эмфиземы, показатель наглядности достигает 390,5% при более высоких среднегодовых темпах прироста (+15,2%).

Таким образом, сравнительный анализ показателей заболеваемости населения Алтайского края болезнями органов дыхания с аналогичными среднероссийскими еще раз подтверждает ранее высказанное предположение о наличии на территории Алтая большего комплекса факторов риска здоровью населения. Однако в какой мере реализуется эта потенциальная угроза здоровью населения косвенно, но

Таблица 3

Удельный вес смертей (в %) населения Алтайского края от болезней органов дыхания в структуре всех причин

Год	Край			Город			Село		
	ОП	мужчины	женщины	ОП	мужчины	женщины	ОП	мужчины	женщины
1970	11,5	12,6	10,5	11,4	12,1	10,8	11,6	13,0	10,2
1979	8,3	9,7	6,7	7,7	9,0	6,1	8,8	10,3	7,2
1985	8,7	10,6	6,8	7,6	9,5	5,8	9,7	11,8	7,8
1986	8,3	10,2	6,5	6,8	8,7	5,1	9,9	11,9	8,1
1987	8,1	10,2	6,2	6,8	8,4	5,5	9,4	12,3	6,9
1988	7,7	9,6	6,0	6,4	7,8	5,2	9,1	11,5	6,9
1989	7,2	8,8	5,5	6,0	7,4	4,5	8,5	10,4	6,6
1991	5,8	7,5	4,2	5,0	6,5	3,5	6,8	8,6	4,9
1992	6,0	7,7	4,3	5,0	6,3	3,5	7,1	9,1	5,1
1993	6,3	8,4	4,1	5,4	7,2	3,3	7,3	9,6	4,9
1994	6,3	8,4	4,0	5,7	7,4	3,7	7,0	9,5	4,2
1995	6,1	8,2	3,7	5,5	7,3	3,2	6,8	9,2	4,2
1996	6,2	8,3	3,9	5,3	7,2	3,1	7,1	9,5	4,6
1997	5,6	7,5	3,6	4,7	6,2	3,0	6,5	8,7	4,1
1998	5,1	7,0	3,2	4,4	5,9	2,7	5,9	8,1	3,6
1999	5,6	7,5	3,7	4,5	5,9	2,8	6,8	9,1	4,4

Примечание. ОП — здесь и в табл.6 — общие потери.

довольно объективно, можно судить на основании анализа показателей смертности.

Удельный вес смертей населения Алтайского края от болезней органов дыхания в структуре всех причин за 30-летний период наблюдения (1970–1999 г.) был наиболее высоким 1970 г. — 11,5%, среди мужчин, проживавших в сельской местности края, еще выше — 13,0% (табл.3). В последующие годы (1970–1984) уровни показателей постоянно снижались. Некоторое повышение доли смертей от болезней органов дыхания в 1985–1987 г., произошедшее за счет мужчин, связано с относительным ростом вследствие существенного снижения в этот период значения такой ведущей причины смерти, как травмы и отравления при проведении известной антиалкогольной кампании. К 1991 г. доля смертей от болезней органов дыхания снизилась до 5,8% (7,5% среди мужчин и до 4,2% среди женщин края), причем среди городского населения края еще более существенно — соответственно до 5,0, 6,5 и 3,5%. Рост социальной напряженности в обществе в 1992–1996 и в 1999 гг. сопровождался и повышением доли смертей от этого класса причин, однако в этом случае незначительный рост экстенсивного по-

казателя определяется существенным всплеском неестественных причин смерти (несчастные случаи, травмы и отравления, убийства, самоубийства). Поэтому более объективными свойствами в оценке уровней и динамики потерь общественного здоровья обладают интенсивные коэффициенты (см. рисунок).

В динамике смертности всего населения Алтайского края от болезней органов дыхания за 30-летний период (1970–1999 гг.) определена тенденция к снижению уровней со среднегодовым темпом $-0,7\%$. Однако это прирост всего периода, указывающий на общую закономерность. На самом деле процесс имеет флюктуативный характер с наличием существенных как всплесков, так и снижений уровней показателей (см. рисунок). Причем смертность населения проживающего в сельской местности края была всегда и существенно выше, нежели городских жителей. Эти различия составили в 1970 г. 1,2 раза, достигая 1,7 раза в 1987, 1988 и 1999 гг. Необходимо также отметить, что за весь период наблюдения среди селян края имел место положительный среднегодовой темп прироста уровней смертности $+0,5\%$, в то же время прирост показателя среди горожан Алтая благоприятный, т.е. отрицательный $-1,8\%$.

Таблица 4

Количество спасенных жизней вследствие смертности населения Алтайского края от болезней органов дыхания

Годы	Мужчины						Женщины					
	край		город		село		край		город		село	
	Р	%	Р	%	Р	%	Р	%	Р	%	Р	%
1970	2269	6,9	2066	6,7	2446	7,0	453	4,5	437	4,8	477	4,4
1979	2320	5,6	2120	5,6	2490	5,6	442	3,9	456	4,4	432	3,5
1985	2279	6,2	2060	5,8	2486	6,4	501	4,9	450	4,8	562	4,9
1986	1770	5,8	1550	5,1	1996	6,1	453	5,1	402	4,8	515	5,2
1987	1513	5,3	1386	5,0	1624	5,3	446	4,4	233	3,4	526	5,7
1988	1633	5,5	1337	4,6	1950	6,2	331	4,2	288	4,0	386	4,4
1989	1570	5,0	1377	4,5	1796	5,4	365	4,3	293	3,7	470	4,9
1991	1273	3,8	1153	3,6	1404	4,2	228	2,6	166	1,9	322	3,4
1992	1475	4,1	1177	3,3	1777	4,9	407	4,4	282	3,2	580	6,0
1993	1802	4,3	1604	3,7	1984	4,8	330	2,9	251	2,2	435	3,7
1994	2177	4,6	2159	4,4	2178	4,9	406	3,2	404	3,1	410	3,3
1995	2112	4,6	2234	4,6	1943	4,5	446	3,6	403	3,2	511	4,1
1996	1921	4,5	1909	4,3	1927	4,7	367	3,4	327	3,0	425	3,9
1997	1652	4,0	1640	3,9	1658	4,1	333	3,1	335	3,2	333	3,1
1998	1551	4,3	1599	4,3	1473	4,2	227	2,4	179	2,0	296	3,0
1999	1490	3,9	1287	3,4	1713	4,3	274	2,8	199	2,1	368	3,5

Примечание. Р — на 100 000 мужчин и женщин трудоспособного возраста; % — доля среди всех причин.

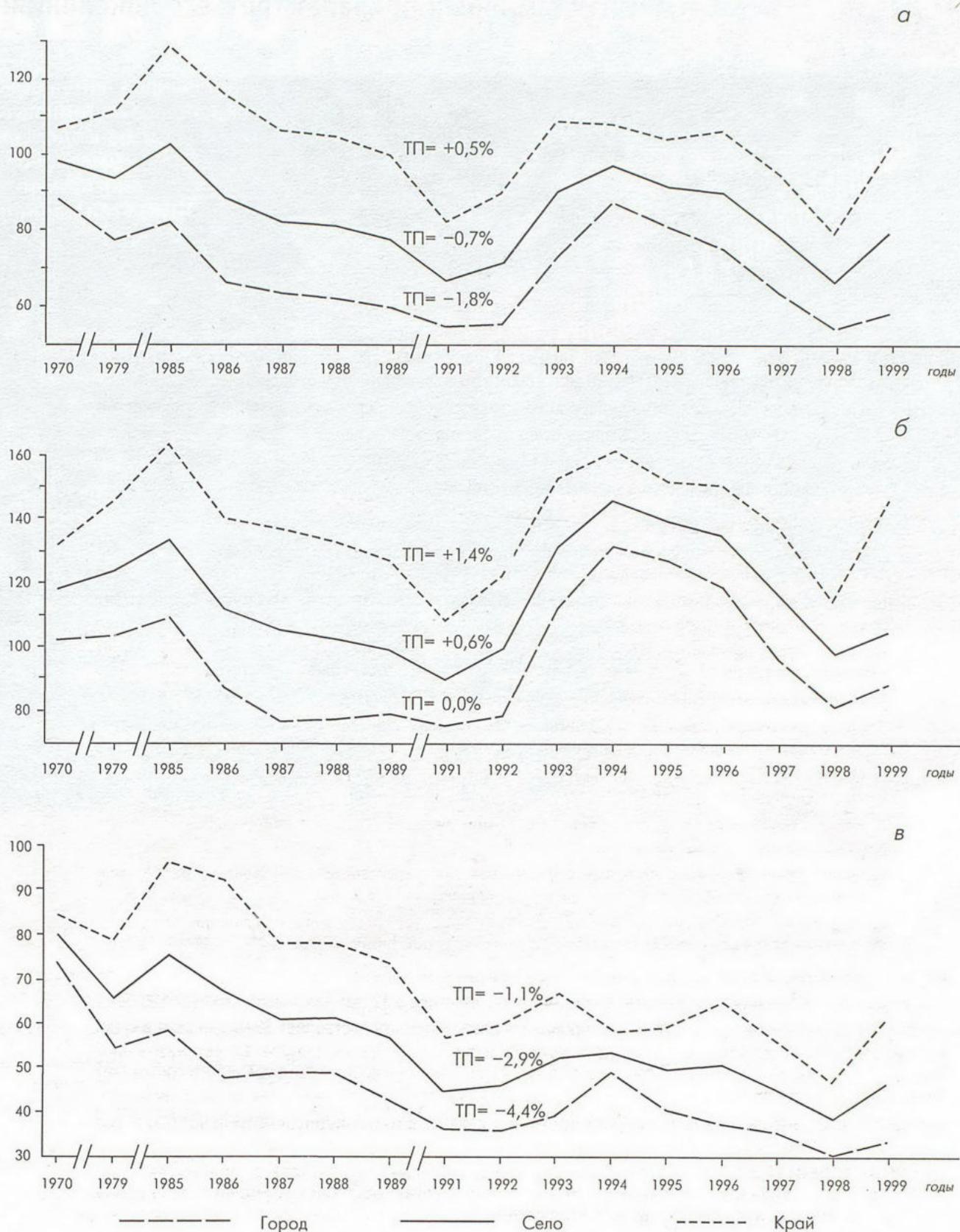


Рис. Динамика показателей смертности населения Алтайского края от болезней органов дыхания.
По осям ординат: а — на 100 000 населения, б — на 100 000 мужчин, в — на 100 000 женщин; ТП — темп прироста.

Телфаст® — 1-й антигистаминный препарат третьего поколения! ^[1]

30/120/180
фексофенадин



СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА: Телфаст 30, Телфаст 120 и Телфаст 180 — таблетки персикового цвета, покрытые оболочкой, содержащие 30 мг, 120 мг и 180 мг фексофенадина гидрохлорида соответственно.

ПОКАЗАНИЯ: Телфаст 30 — для устранения симптомов сезонного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы у детей в возрасте от 6 до 11 лет включительно. Телфаст 120 — для устранения симптомов сезонного аллергического ринита у взрослых и детей старше 12 лет, Телфаст 180 — для устранения симптомов хронической идиопатической крапивницы у взрослых и детей старше 12 лет.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

- Телфаст® — высокоспецифичный антагонист H_1 -рецепторов, не обладающий антихолинергической или антиадренергической активностью.
- Телфаст® не проникает через ГЭБ, поэтому он не обладает седативным действием и не воздействует на психомоторные реакции даже в дозах, превышающих рекомендуемые [7].
- Телфаст® (фексофенадин) не блокирует медленные калиевые токи и, следовательно, не вызывает изменений интервала QT. По проявлению кардиотоксичности его действие сравнимо с «плацебо» [4].
- Телфаст® клинически эффективен в неизменном виде, без предшествующего метаболизма [2].
- Телфаст® не вызывает клинически значимого взаимодействия при совместном назначении с препаратами, метаболизирующимися в печени, например с эритромицином и кетоконазолом [3].
- Телфаст® (фексофенадин) быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в плазме достигается через 1—3 часа.
- Длительность действия Телфаста® (фексофенадина) достигает 24 часов, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.
- Телфаст® (фексофенадин) выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой), период полувыведения составляет 11—15 часов.

Исследования, проведенные на пациентах из группы риска (пожилые, а также больные с нарушениями функции почек или печени), показали, что у них нет необходимости проводить коррекцию дозы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

При сезонном аллергическом рините взрослым и детям старше 12 лет назначают Телфаст 120 один раз в сутки. Для детей от 6 до 11 лет рекомендованная доза препарата составляет 30 мг два раза в сутки. При хронической идиопатической крапивнице взрослым и детям старше 12 лет назначают Телфаст 180 один раз в сутки. Для детей от 6 до 11 лет рекомендованная доза препарата составляет 30 мг два раза в сутки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: прием препарата противопоказан у лиц с гиперчувствительностью к любому из его компонентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: при проведении клинических испытаний частота побочных явлений (головная боль, сонливость, тошнота, головокружение и усталость) при приеме фексофенадина была аналогична их частоте при приеме «плацебо».

Подробную информацию смотрите в инструкции по применению. www.telfast.ru

[1]

Литература: 1) Dean A Hadley, Anthony Magnetty, Alan J Higgins. Drugs 1998; 7 (7): 1045-1054. 2) Lippert C, Ling J, Brown P et al. Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCl in healthy male volunteers. Pharmaceutical Res 1995; 12 (Suppl 9): F390. 3) Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. Adis new drug profile. Drugs 1998; 55: 269-74. 4) Pratt C, Mason J, Russell T, Ahlbrandt R. Effect of fexofenadine HCl on corrected QT interval (QTc). European Academy of Allergy and Clinical Immunology '97, 1-4 June 1997, Rhodes, Greece. Abstract. 5) Stern M., Berth-Jones J. Efficacy, tolerability and optimal dose of fexofenadine in chronic idiopathic urticaria. Annual Meeting of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 1997, Nottingham, UK. 6) Stern M, Bloom M. Fexofenadine HCl versus cetirizine as a once daily treatment of seasonal allergic rhinitis. Annual Meeting of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 4-6 September 1996, Manchester, UK. Abstract 0/05. 7) Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. J. Allergy Clin Immunol 1998; 101:306-11.

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат.
Дозированный аэрозоль для ингаляций:
200 доз по 250 мкг

Сокращение количества ингаляций по сравнению с низкодозными препаратами беклометазона дипропионата (БДП)

- ✓ Удобство применения для пациента
- ✓ Повышение комплаентности
- ✓ Снижение курсовой стоимости лечения по сравнению с низкодозными препаратами БДП
- ✓ Высокая репутация компании производителя – лидера на мировом рынке антиастматических препаратов

Пять доз Бекотида в одной ингаляции



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

Дозированный аэрозоль для ингаляций Беклофорте содержит 200 доз по 250 мкг беклометазона (в форме беклометазона дипропионата) в качестве действующего вещества.

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

Базисная противовоспалительная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей 4 лет и старше.

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – 500 мкг/сут;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – 750 – 1000 мкг/сут;
- бронхиальная астма тяжелой степени – 1000 – 2000 мкг/сут.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – следует использовать ингалятор Бекотид, содержащий 50 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе, так как рекомендуемые дозы ингаляционного беклометазона дипропионата составляют до 400 мкг в сутки;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – по 250 мкг 2 раза в сутки;
- бронхиальная астма тяжелой степени – по 250 мкг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты

У некоторых пациентов могут развиваться кандидоз полости рта и горла, охриплость голоса или раздражение слизистой оболочки глотки, которые могут быть предупреждены полосканием полости рта и горла водой сразу после ингаляции или применением спейсера. В редких случаях возможно возникновение парадоксального бронхоспазма и аллергических реакций. При длительном применении в максимальных дозах возможно снижение функции коры надпочечников.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
При беременности применение Беклофорте возможно, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61, тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901.



GlaxoSmithKline

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

Стационарный спирометр SuperSpiro с широкими возможностями и изысканным дизайном

Спирометр SuperSpiro определяет более 40 показателей до и после приема лекарственных препаратов, визуализирует кривые поток/объем, объем/время в реальном времени. Полученные результаты остаются в памяти прибора с возможностью дальнейшей распечатки на встроенном термопринтере или передачи данных на ПК.

✓ Тесты:

- открытая спирометрия
- закрытая спирометрия
- максимальная произвольная вентиляция
- провокационные тесты
- бронхиальное сопротивление (опция)
- негативное давление выдоха (опция)

✓ Должные значения для детей и взрослых

✓ Детская программа, облегчающая контакт с ребенком (программа с "жевательной резинкой")

✓ Память до 1000 тестов

✓ Специальная программа для передачи данных на ПК

✓ Язык: русский, английский

✓ Небольшие размеры

✓ Цветной хорошо читаемый ЖК дисплей



Гарантийное и постгарантийное сервисное
обслуживание, обучение, ремонт

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

Micro
Medical

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БЕНАКОРТ® БУДЕСОНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции

Per. № 99/382/5

САЛЬБЕН® САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции

Per. № 99/280/9

САЛЬГИМ®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции

Per. № 2000/200/4

порошок для ингаляции
Per. № 2000/201/7

САЛЬТОС®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью

Per. № 99/292/10

ПУЛЬМОТЕСТ®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ПОТОКА
ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ
ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ
РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА
ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ
КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ, БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА
ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ
ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ЦЕНЫ И КАЧЕСТВА



ПУЛЬМОМЕД

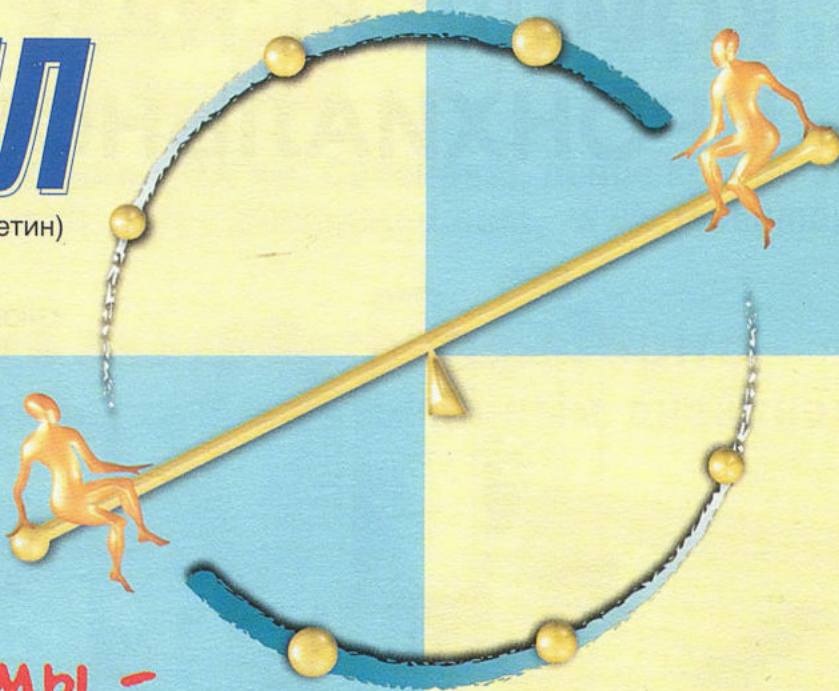
Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.

ПАКСИЛ

(пароксетин)

Депрессия
и тревога:
две проблемы -
одно решение



- **ВЫРАЖЕННОСТЬ
ТИМОАНАЛЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**
- **АКТИВНОСТЬ
ПРИ ДЕПРЕССИЯХ ВСЕХ ТИПОВ**
- **УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ**
- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПАНИЧЕСКИХ
И ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ
РАССТРОЙСТВАХ**



ГлаксоСмитКляйн

Россия, 117418, Москва,
Новочеремушкинская ул, 61
Тел.: (095) 777 8900,
Факс: (095) 777 8901



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

Форадил формотерол®

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

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 обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), 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. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. **Предостережения:** после начала терапии Форадилем 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 подклапаным 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®. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате **ФОРАДИЛ®** можно получить в представительстве компании **Новартис Фарма Сервисес Инк.:**
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.

Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

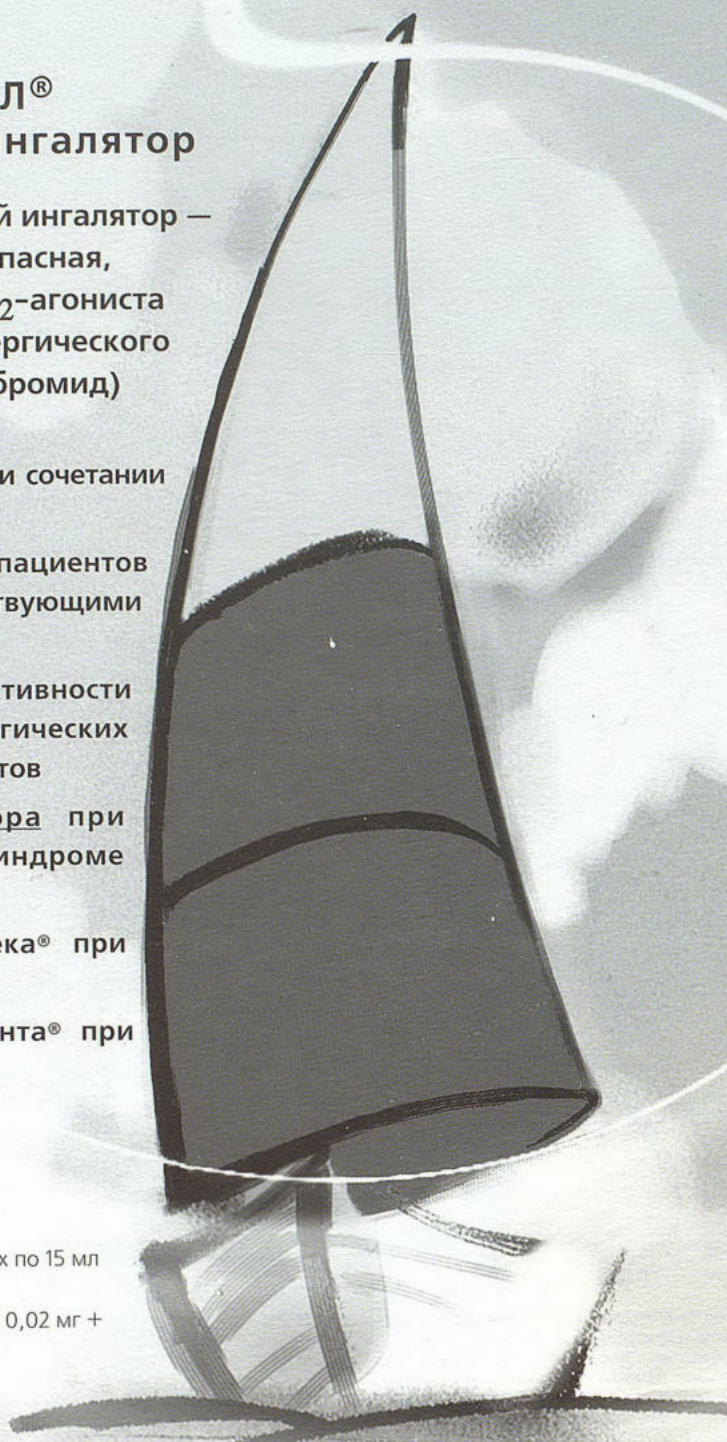
БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинэргического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии антихолинэргических препаратов или бета-агонистов
- ▶ Препарат первого выбора при бронхобструктивном синдроме у детей старше 1 года
- ▶ Второй шаг после Беротека® при лечении астмы
- ▶ Второй шаг после Атровента® при лечении ХОБЛ

Дозированный аэрозоль во флаконах по 15 мл (300 доз)

1 доза содержит ипратропиум бромид 0,02 мг + фенотерола гидробромид 0,05 мг

Регистрационное свидетельство
П № 012123/01.2000 от 19.07.2000



Представительство австрийской фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"
117049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-Mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com



Boehringer
Ingelheim

эреспал®

фенспирид

Новое эффективное
противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ✓ 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

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01

 **SERVIER**

**Авелокс — новый
антибактериальный
препарат широкого
спектра действия**

Авелокс®
Моксифлоксацин

АВЕЛОКС- ФОРМУЛА СКОРОСТИ



БЫСТРО, ПРОСТО, НАДЕЖНО

- быстрое и продолжительное бактерицидное действие
- высокая активность в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных, анаэробных и полирезистентных возбудителей инфекций
- возможность ступенчатой терапии тяжелых инфекций
- хорошая переносимость
- высокая безопасность
- 400 мг — одна дозировка — один прием в сутки

Форма выпуска: в таблетках по 400 мг, покрытых оболочкой, 5 таблеток в упаковке; раствор для внутривенной инфузии 250 мл (400 мг моксифлоксацина).



Байер АГ, Лейпциг, Германия.

За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:

г. Москва 129010, Гроховский пер., дом 13, строение 2, тел: 007-095-2342090, факс: 007-095-2342070.

<http://www.avelox.com>

<http://www.bayerhealthvillage.com>

Уровни показателей смертности населения от болезней органов дыхания зависят не только от территории проживания (город, село), но и существенно от пола. Для динамики показателей среди мужчин края характерна флюктуативность с наличием существенного всплеска уровней в 90-е годы, негативный среднегодовой темп прироста (+0,6%), который определен мужчинами села (+1,4%), среди них уровни смертности были выше в 1,2–1,7 раза. Показатели смертности женщин в городской местности были в 1,6–1,9 раза выше, чем в сельской.

При расчете "синтетических" показателей смертности населения трудоспособного возраста использовалась методика В.В.Паевского [3] в модификации Ю.А.Корчак-Чепурковского [2].

Установлено, что количество спасенных жизней среди сельских жителей (мужчин и женщин) постоянно выше (табл.4). В 70-е годы отмечены самые высокие потери здоровья среди мужчин-селян — 2446, 2490‰, в 1985 г. — 2486‰. Следует подчеркнуть, что за последние 15 лет наблюдения прослеживается тенденция к снижению потерь здоровья мужчин трудоспособного возраста от болезней органов дыхания (до 1490‰ в 1999 г.), последовательно уменьшается и их доля в структуре всех причин смерти от

6,9% в 1970 г. до 3,9% в 1999 г. Аналогичная ситуация прослеживается и в динамике преждевременной смертности женщин: уровни показателей (453‰ в 1970 г.; 274‰ в 1999 г.) и их доля в структуре всех причин смерти (соответственно 4,5 и 2,8%) имеют тенденцию к снижению, хотя в отдельные периоды и наблюдались всплески: 501‰ (4,9%) в 1985 г.; 407‰ (4,4%) в 1992 г.; 446‰ (3,6%) в 1995 г.

Таким образом, динамика показателей количества спасенных жизней вследствие преждевременной смертности населения Алтая от болезней органов дыхания имеет благоприятный характер, но уровни показателей следует оценить как высокие.

Другие 2 взаимодополняющие "синтетические" характеристики смертности населения в рабочем возрасте — средний возраст смерти и среднее число недожитых лет умершими в Алтайском крае от болезней органов дыхания — представлены в табл.5. Показатель среднего возраста смерти рассчитывается как средняя величина возраста смерти из совокупности умерших в трудоспособном возрасте, а среднее число недожитых лет есть разница пенсионного возраста и среднего возраста смерти.

Средний возраст смерти от болезней органов дыхания на Алтае колебался среди мужчин от 48,1 года (в

Таблица 5

Средний возраст умерших (X) и среднее число недожитых лет (Q) среди умерших в Алтайском крае в трудоспособном возрасте от болезней органов дыхания (годы на одного умершего)

Год	Мужчины						Женщины					
	край		город		село		край		город		село	
	X	Q	X	Q	X	Q	X	Q	X	Q	X	Q
1970	49,9	10,1	50,7	9,3	48,6	11,4	43,7	11,3	45,2	10,8	42,2	12,8
1979	49,6	10,4	49,3	10,7	49,7	10,3	44,9	10,1	45,8	9,2	43,6	11,4
1985	50,0	10,0	50,0	10,0	50,0	10,0	42,7	12,3	42,7	12,3	42,0	13,0
1986	50,2	9,8	50,4	9,6	49,7	10,3	43,8	11,2	43,3	11,7	44,0	11,0
1987	50,6	9,4	50,5	9,6	50,4	9,4	41,3	13,7	41,2	13,8	40,7	14,3
1988	51,7	8,3	51,2	8,8	51,9	8,1	43,6	11,4	44,1	10,9	42,9	12,1
1989	51,3	9,2	50,9	9,1	50,7	9,3	44,8	10,2	45,9	9,1	43,8	11,2
1991	50,8	9,2	51,3	9,7	51,3	8,7	43,0	12,0	46,3	8,7	40,1	14,9
1992	51,2	8,8	49,7	10,3	52,3	7,7	43,2	11,8	44,2	10,8	42,4	12,6
1993	50,5	9,5	48,9	11,1	52,0	8,0	43,1	11,9	45,1	9,9	41,4	13,6
1994	49,6	10,4	48,9	11,2	50,4	9,6	42,5	12,5	45,0	10,0	39,3	15,7
1995	49,1	10,9	48,2	11,9	50,4	9,6	43,0	12,0	45,4	9,6	40,3	14,7
1996	48,5	11,5	47,8	12,2	49,3	10,7	43,4	11,7	45,1	9,9	41,5	13,5
1997	48,1	11,9	46,1	13,9	50,4	9,6	40,8	14,2	41,0	14,0	40,3	14,7
1998	49,4	10,6	48,2	11,8	51,0	9,0	43,9	11,1	40,6	14,4	46,6	8,4
1999	51,5	8,5	51,3	8,7	51,6	8,4	43,9	11,1	44,9	10,1	43,2	11,8

Структура экономических потерь от смертности населения Алтайского края в 1999 г. (в %)

Основные причины	Край			Город			Село		
	ОП	муж.	жен.	ОП	муж.	жен.	ОП	муж.	жен.
Инфекционные и паразитарные болезни	4,8	6,6	1,6	5,7	7,5	1,9	3,9	5,4	1,3
Туберкулез	4,3	6,0	1,2	5,1	6,8	1,5	3,5	4,9	1,0
Сахарный диабет	0,6	0,4	1,0	0,5	0,3	0,6	0,7	0,4	1,1
Болезни системы кровообращения	36,7	30,9	46,8	36,9	31,5	47,3	36,4	30,7	46,3
Инфаркт миокарда	1,2	1,3	1,2	1,5	1,5	1,6	1,0	1,1	0,8
Сосудистые поражения мозга	9,3	6,1	14,9	10,6	6,9	17,3	7,9	5,2	12,5
Болезни артерий, артериол и капилляров	3,5	2,3	5,6	3,2	2,1	5,2	3,8	2,5	6,0
Болезни органов дыхания	4,9	5,5	3,7	3,9	4,5	2,8	5,9	6,6	4,7
Пневмонии	1,4	1,6	1,0	1,8	2,2	1,2	0,9	1,0	0,8
Болезни органов пищеварения	2,7	2,7	2,7	2,9	2,9	2,9	2,5	2,4	2,5
Циррозы печени	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	0,7	0,6	0,7
Болезни мочеполовой системы	0,9	0,9	1,0	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,9
Врожденные аномалии развития	0,6	0,5	0,7	0,5	0,4	0,7	0,6	0,6	0,7
Травмы и отравления	26,2	32,9	14,3	27,0	33,2	16,0	25,3	32,6	12,7
Самоубийства	7,1	9,4	2,9	6,6	8,6	3,0	7,5	10,3	2,7
Убийства	4,3	5,2	2,5	5,2	6,3	3,2	3,3	4,1	1,9
Отравления алкоголем	1,8	2,3	1,0	1,7	2,0	1,0	1,9	2,5	0,9
Новообразования	15,1	13,6	17,9	15,7	13,2	20,9	14,6	14,0	15,6
ЗН органов дыхания	4,0	5,3	1,6	3,7	4,6	1,8	4,3	5,9	1,4
ЗН трахеи, бронхов, легких	3,6	4,9	1,4	3,3	4,2	1,5	3,9	5,4	1,2
ЗН органов пищеварения	5,2	4,9	5,8	5,4	4,9	6,3	5,0	4,9	5,3
ЗН желудка	1,9	1,8	2,1	2,0	1,8	2,3	1,8	1,8	1,8
ЗН молочной железы	—	—	3,1	—	—	3,8	—	—	2,5
ЗН половых органов	1,5	0,4	3,4	1,6	0,5	3,8	1,4	0,4	3,0
ЗН крови	0,9	0,8	1,2	1,0	0,9	1,4	0,9	0,8	1,0
ЗН кожи	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2

Примечание. ЗН — злокачественные новообразования.

1997 г. — самый негативный показатель) до 51,7 года (в 1988 г. — самый позитивный показатель), соответствующими в эти годы были и показатели среднего числа недожитых лет (11,9 и 8,3 года). Следует отметить, что по многолетнему наблюдению в более раннем возрасте умирали мужчины города, особенно наглядно эта закономерность сформировалась в 1992–1998 гг. В 1997 г. средний возраст смерти мужчин города падал до самого негативного уровня — 46,1 года, в этом же году было самое высокое недожи-

тие мужчин до пенсионного возраста — 13,9 года (это 30,9% от продолжительности всего рабочего периода). В трудоспособном возрасте в городской местности края умирает меньшее число мужчин, чем в сельской, но умирают они в более раннем возрасте, т.е. качество негативного прессинга факторов окружающей среды на мужчин выше в городе, чем на селе.

Среди женщин края лучшие показатели были зафиксированы в 1979 и 1989 гг., когда средний возраст смерти составил 44,9 и 44,8 года, а недожитие —

соответственно 10,1 и 10,2 года. Худший уровень отмечен в 1997 г.: средний возраст смерти 40,8 года, соответственно очень высокий показатель недовожития — 14,2 года (это 35,5% продолжительности всего рабочего периода). Однако средние показатели в целом по краю скрывают фактические существенные их различия для женщин города и села (см. табл.5). Лучший показатель среднего возраста смерти среди женщин города был отмечен в 1991 г. и составил 46,3 года (недовожитие 8,7 года), хорошие уровни были зафиксированы в 1979 г. (45,8 и 9,2 года) и в 1989 г. (45,9 и 9,1 года). Напротив, в 1998 г. был определен самый ранний средний возраст смерти — 40,6 года и соответственно значительное недовожитие — 14,4 года (это 36,0% длительности всего рабочего периода). Более негативны эти характеристики потерь здоровья среди женщин села. Именно для них в 1994 г. зафиксирован абсолютный рекорд раннего среднего возраста смерти за последние 30 лет — 39,3 года, недовожитие 15,7 года (39,3% длительности всего рабочего периода). Средний возраст смерти ранее 41 года и недовожитие более 14 лет определялись в 1987, 1991, 1995 и 1997 гг.

Таким образом, в трудоспособном возрасте в сельской местности края умирает большее число женщин, чем в городской (на что указывает показатель количества спасенных жизней), и умирают они в более раннем возрасте. По причине преждевременной смерти от болезней органов дыхания в рабочем возрасте женщин умирает меньше, чем мужчин, но доля их недовожития до пенсионного возраста значительно выше. В формировании смертности мужчин социальная компонента факторов риска умереть от болезней органов дыхания имеет большее значение, чем для женщин.

Дополнительное информационное значение имеет расчет экономических потерь вследствие смертности населения. Для этого применена методика, разработанная Е.Н.Репиным в НИИ комплексных проблем гигиены и профзаболеваний СО РАМН (Новокузнецк).

Смертность от болезней органов дыхания в структуре экономических потерь занимает 4-е ранговое место (табл.6) и ее доля в целом по краю составляет 4,9%, не намного опережая такую причину, как инфекционные и паразитарные болезни (4,8%). В показателях видна явная дифференциация по полу и территории проживания (город, село). Хотя и уровень, и доля экономических потерь здоровья мужчин выше (5,5%), нежели женщин (3,7%), но для мужчин есть еще более значимая причина — инфекционные и паразитарные болезни (6,6%), тогда как женщины по этим показателям устойчиво удерживают

это негативное 4-е место. Причем инфекционные и паразитарные болезни существенно опережают по потерям болезни органов дыхания среди мужчин только в городах края (7,5% против 4,5%), но в сельской местности ситуация обратная (5,5 и 6,6%). Высокая доля экономических потерь по этой причине смерти зафиксирована среди женщин края, проживающих в сельской местности (4,7%).

В структуре экономических потерь общества от болезней органов дыхания ведущее значение имеет такая причина, как пневмония (см. табл.6), составляя 1,4% в структуре всех причин потерь (1,6% среди мужчин, 1,0% среди женщин) и 28,6% в структуре этого класса (29,1% — среди мужчин, 27,0% — среди женщин). Однако в городской местности края доля пневмоний в структуре экономических потерь вследствие смертности населения от болезней органов дыхания достигает 46,2% (48,9% среди мужчин и 42,9% среди женщин).

Таким образом, потери здоровья населения Алтайского края от болезней органов дыхания следует определить как высокие, хотя динамика сокращения количества спасенных жизней в рабочем возрасте имеет благоприятный характер.

Мониторинг основных показателей, характеризующих потери здоровья населения от болезней органов дыхания, должен входить составляющей частью системы контроля качества медицинской помощи этому контингенту больных на территории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье городского и сельского населения сельскохозяйственного региона / Колядо В.Б., Пругин С.В., Суржиков В.Д. и др. Новокузнецк; Барнаул; 2000.
2. Корчак-Чепурковский Ю.А. Избранные демографические исследования. М.; 1970.
3. Павский В.В. Вопросы демографической и медицинской статистики. М.: Статистика; 1970.
4. Потери здоровья жителей сельских населенных пунктов Алтайского края в зоне влияния ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне (ретроспективная медико-демографическая оценка) / Колядо В.Б., Шойхет Я.Н., Киселев В.И. и др. Барнаул; 1998.
5. Потери здоровья населения от облучения радиоактивными осадками при ядерных испытаниях (ретроспективная медико-демографическая диагностика и оценка) / Колядо В.Б., Шойхет Я.Н., Киселев В.И. и др. Барнаул; 1998.
6. Ретроспективная медико-демографическая оценка формирования здоровья населения Алтайского края в 1991–1995 годах / Колядо В.Б., Пругин С.В., Суржиков В.Д. и др. Новокузнецк; 1999.
7. Социально-гигиенический паспорт Алтайского края / Колядо В.Б., Дошицин Ю.П., Ветков В.И. и др.: Препринт. Новосибирск; 1988.

Поступила 23.04.01

Я.Н.Шойхет, С.В.Заремба, Е.А.Цеймах, Т.Д.Мальченко

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ АБСЦЕССАМИ И ГАНГРЕНОЙ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет,
городская муниципальная больница №5, Барнаул

CORRECTION OF PHAGOCYTES' FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE ABSCESS AND GANGRENE OF THE LUNG

Ya.N.Shoikhet, S.V.Zaremba, E.A.Tzeimakh, T.D.Malchenko

Summary

Patients with the lung abscess and gangrene demonstrate quantitative disproportion of the polymorphonuclear and mononuclear phagocytes and disorders in their oxygen-dependent metabolic, procoagulant and proteolytic activities in BAL fluid from the injured lung. The phagocytes' reaction to activators and inhibitors can be different depending on the initial status of these cells. The correction of the phagocytes' function requires a prior assessment of the changes in the leukocytes' metabolic activity provided by activators and inhibitors. Sometimes the correction could be performed by extracorporeal methods only followed by transposition of autologous mononuclear phagocytes into the injured lung.

Резюме

У больных с абсцессами и гангреной легких выявлены количественные изменения соотношения полиморфно-ядерных и мононуклеарных фагоцитов в лаважной жидкости из пораженного легкого, а также нарушения кислородзависимой метаболической, прокоагулянтной и протеолитической активности этих клеток. Реакция фагоцитов на активаторы и ингибиторы зависит от исходного состояния клеток и может быть разнонаправленной. Коррекция функций фагоцитов требует предварительной оценки характера изменений метаболической активности лейкоцитов под влиянием активаторов и ингибиторов. В ряде случаев коррекция может быть выполнена только экстракорпорально с последующей транспозицией аутологичных мононуклеарных фагоцитов в пораженное легкое.

Лечение острых гнойных деструктивных заболеваний легких остается сложной задачей.

Высокая летальность, длительные сроки стационарного лечения, частая хронизация процесса, значительный процент послеоперационных осложнений диктуют необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Антибактериальная терапия является важным компонентом комплексного лечения гнойного воспаления, но возможности ее ограничены. Научные достижения последних лет убедительно говорят о том, что характер инфекционно-воспалительного процесса в равной мере зависит как от патогенных свойств микробной клетки, так и от способности макроорганизма давать тот или иной тип ответной реакции на микробную инвазию.

Еще важнее понимание изменений причинно-следственных отношений в процессах поддержания воспаления. Факторы микробного происхождения не остаются неизменно ведущими на протяжении всего заболевания. Многие повреждающие воздействия при гнойной деструкции легких реализуются за счет эндогенных, прежде всего лейкоцитарных факторов.

Микробный киллинг в фагоцитах зависит от окис-

лителей и прежде всего таких, как активные формы кислорода (АФК). АФК изменяют баланс протеиназ и их ингибиторов, что позволяет лейкоцитарным протеиназам переводить структурные элементы микробной клетки в низкомолекулярное состояние создавая тем самым условия для последующей их элиминации. Но окислительный потенциал фагоцитов является не только фактором защиты и регуляции ферментативных реакций. При гнойном воспалении, сопровождающемся разрушением структурных белков стромы легкого, важная роль принадлежит все тем же АФК и лейкоцитарным протеиназам.

Исходя из этих представлений, естественна необходимость разработки таких методов лечения, которые позволили бы сохранить и усилить антимикробную активность фагоцитов, одновременно ослабив или нейтрализовав их потенциал повреждения собственных тканей.

Цель исследования — оценить возможности коррекции функций фагоцитов в лечении больных острыми абсцессами и гангреной легких.

Обследовано 268 больных острыми абсцессами и гангреной легких, у 180 (67%) из них были абсцессы

легких, у 88 (33%) — гангрена и абсцесс легкого с секвестрацией. 147 больных (1-я группа), получавших базисное лечение, составили группу сравнения. У 121 пациента (2-я группа — основная) в лечении дополнительно были использованы активаторы и ингибиторы функциональной активности фагоцитов, а также экстракорпорально стимулированные аутологичные моноциты, вводившиеся местно в очаг деструкции через микрокатетер. Дополнительно было обследовано 27 больных хроническими абсцессами легких.

Исследование системы гемостаза осуществлялось с использованием расширенного объема методик, обеспечивающих эффективную диагностику синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [2]. Кислородзависимая метаболическая активность фагоцитов периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости оценивалась по их способности восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест) [3], а также с помощью люминолзависимой хемилюминесценции (хемилюминометр ХЛМ-ЗМ). Протеолитическая активность лейкоцитов определялась на хромогенных субстратах [4]. Прокоагулянтная активность мононуклеарных фагоцитов изучалась с помощью методики, описанной И.В.Тамариным [5]. Техника выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) была традиционной [1].

Оценка цитограммы БАЛ выявила у больных с высокой активностью гнойно-деструктивного процесса в легком увеличение относительного количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ) — до $93,4 \pm 1,8\%$ и снижение альвеолярных макрофагов (АМ) до $5,0 \pm 0,8\%$. При низкой активности процесса, относительное количество НГ было $53,2 \pm 4,1\%$, а АМ — $41,2 \pm 4,2\%$ (у здоровых лиц в лаважной жидкости АМ $91,0 \pm 3,2\%$, НГ $1,8 \pm 0,6\%$). У больных хроническими абсцессами АМ было в 2,5 раза больше, чем у больных с острыми абсцессами легких. Следовательно, хотя изменение соотношения НГ и АМ в пользу последних — благоприятный признак ближайшего прогноза, но он не исключает хронизации процесса. При гангрене и абсцессах с секвестрацией соотношение АМ и НГ в лаважной жидкости существенно отличалось от такового у больных с острыми абсцессами в фазу высокой активности. У этих больных АМ было больше на 22%. Видимо, при гангренозных процессах значимы не количественные нарушения соотношения фагоцитирующих лейкоцитов, а качественные, т.е. преобладают функциональные нарушения этих клеток.

В ходе исследования уровней протеолитической активности лейкоцитов и супернатанта (бесклеточная часть) лаважной жидкости был выявлен значительный рост данных показателей по мере увеличения активности гнойно-деструктивного процесса в легком (табл.1).

Вклад АМ в общую протеолитическую активность лейкоцитов из пораженного легкого незначителен, поскольку протеолитическая активность этих клеток

ниже в 4,4 раза суммарной протеолитической активности лейкоцитов лаважной жидкости. Так как помимо АМ и НГ все остальные клетки БАЛ (лимфоциты, фибробласты, эпителиальные клетки) составляют менее 5%, можно говорить о НГ как об основном источнике лейкоцитарных протеиназ. Следует также отметить, что между протеолитической активностью лейкоцитов и супернатанта существует сильная корреляционная зависимость ($r=0,83$). Факт выявления высокого уровня протеолитической активности супернатанта лаважной жидкости представляется очень важным. Так, если высокая протеолитическая активность лейкоцитов БАЛ из пораженного легкого указывает лишь на потенциальный источник протеиназ, но ничего не говорит о том, поступят ли они в активном виде в окружающую среду и будут или не будут там нейтрализованы, то высокий протеолитический потенциал супернатанта прямо свидетельствует об "утечке" лейкоцитарных протеиназ и отсутствии механизмов их эффективной нейтрализации.

Известна низкая ингибирующая активность по отношению к лейкоцитарным протеиназам, таких антиферментных препаратов, как эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК) и контрикал. Нами же была изучена способность этих ингибиторов влиять на протеолитическую активность данных клеток *in vitro*. Установлено, что фагоциты лаважной жидкости больных с умеренной и низкой активностью гнойно-деструктивного процесса в легком после инкубации с ЭАКК теряют способность отвечать на индуктор повышением протеолитической активности. У больных с высокой активностью гнойной деструкции в легком такая способность отсутствует исходно (табл.2).

НСТ-тест не выявил прямой зависимости между активностью гнойно-деструктивного процесса в лег-

Таблица 1

Изменение протеолитической активности фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости в зависимости от активности воспалительного процесса в легком (в ед. опт. пл., $M \pm m$)

Активность процесса	Протеолитическая активность фагоцитов		
	фагоциты	макрофаги	супернатант
Высокая (В)	$1,46 \pm 0,100$	$0,30 \pm 0,021$	$0,81 \pm 0,134$
Умеренная (У)	$0,54 \pm 0,048$	$0,20 \pm 0,040$	$0,28 \pm 0,031$
Низкая (Н)	$0,10 \pm 0,40$	$0,11 \pm 0,017$	$0,11 \pm 0,029$
$p_{в-у}$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$
$p_{в-н}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
$p_{у-н}$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$

Примечание. p — достоверность различий показателей протеолитической активности у больных с различной активностью гнойно-деструктивного процесса в легком.

Изменение протеолитической активности фагоцитов лаважной жидкости под влиянием активатора (зимозана) и ингибитора (ЭАКК), $M \pm m$

Активность процесса	Протеолитическая активность фагоцитов					
	базальная	индуцированная	p	индуцированная +ЭАКК	p	p_1
Высокая (В)	$1,46 \pm 0,100$	$1,50 \pm 0,193$	$>0,5$	$1,41 \pm 0,210$	$>0,5$	$>0,5$
Умеренная (У)	$0,54 \pm 0,048$	$0,74 \pm 0,041$	$<0,01$	$0,59 \pm 0,092$	$>0,5$	$>0,5$
Низкая (Н)	$0,10 \pm 0,40$	$0,21 \pm 0,024$	$<0,05$	$0,13 \pm 0,033$	$>0,5$	$>0,5$
$p_{В-У}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		
$p_{В-Н}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		
$p_{У-Н}$	$<0,001$	$<0,001$		$<0,001$		

Примечание. p — достоверность различия показателей индуцированной активности с базальной, p_1 — достоверность различия показателей индуцированной активности фагоцитов после комбинированного воздействия активаторов и ЭАКК.

ком и способностью моноцитов крови (МК) к неферментативному окислению, обусловленному мембранными оксидазами. Показатель спонтанного НСТ-теста больных составил $21,9 \pm 2,4\%$, стимулированного — $53,4 \pm 4,2\%$. МК сохраняют способность отвечать на стимуляторы (зимозан, продигозан, стрептокиназа). Данные результаты наводят на мысль о том, что эти клетки не реализуют свой потенциал, находясь в циркуляторном русле, даже в случае тяжелой эндотоксемии. Видимо, существуют механизмы защиты МК от преждевременной активации до момента миграции их в ткани и дифференцировки там.

Таблица 3

Показатели НСТ-теста в зависимости от активности и характера воспалительного процесса в легком, $M \pm m$

Характер и активность процесса	Показатели НСТ-теста, %		
	спонтанный	стимулированный	p
Острый абсцесс без секвестрации	$4,0 \pm 2,87$	$64,0 \pm 3,11$	$<0,001$
Высокая активность	$42,2 \pm 6,45$	$53,8 \pm 6,64$	$<0,05$
Умеренная активность	$31,5 \pm 2,38$	$47,7 \pm 3,12$	$<0,01$
Низкая активность	$51,8 \pm 4,28$	$79,5 \pm 1,62$	$<0,001$
Хронический абсцесс	$24,2 \pm 3,39$	$34,9 \pm 4,59$	$<0,05$
Острый абсцесс с секвестрацией абсцесса	$47,8 \pm 5,24$	$62,6 \pm 3,39$	$<0,05$
Контрольная группа	$57,8 \pm 3,21$	$72,6 \pm 2,80$	$<0,02$

Примечание. p — достоверность различия показателей спонтанного и стимулированного вариантов НСТ-теста.

Для АМ самые характерные и стабильно наблюдаемые изменения НСТ-теста — это низкий показатель спонтанно восстанавливающих краситель клеток ($24,2 \pm 3,4\%$) и низкий показатель стимулированного варианта теста ($34,9 \pm 4,6\%$) у больных хроническими абсцессами легких (табл.3). Изменения показателей НСТ-теста у больных острыми абсцессами прямо не взаимосвязаны с активностью воспалительного процесса. Но ответ АМ на стимуляцию был наихудшим у больных с высокой активностью гнойного воспаления.

На рис.1, 2 приведены сцинтиграммы спонтанной хемилюминесценции МК и полиморфно-ядерных лейкоцитов больного с распространенной гнойной деструкцией легких. Повторный забор крови у этого больного был сделан за несколько часов до летального исхода. Кривая спонтанной хемилюминесценции фагоцитов в этот период свидетельствует об интенсивном сбросе АФК клетками без воздействия активаторов. Контактной активации было достаточно, если не для классического пика окислительного взрыва, то для полного "выгорания" клеток. Все подобные наблюдения сопровождали крайнюю степень тяжести больных.

Мы трактуем запуск механизмов индукции оксидантного взрыва в мононуклеарных и полиморфно-ядерных фагоцитах в ответ на контактную активацию (контакт клетки с чужеродной поверхностью *in vitro* и "поврежденным" эндотелием *in vivo*), как важный элемент патогенеза гнойного воспаления. Можно полагать, что, если окислительный стресс в фагоцитах происходит в сосудистом русле, то после выбора буферной емкости антиоксидантов фатальный исход становится неизбежным. Сброс прооксидантов фагоцитами в кровотоке вследствие инактивации ингибиторов протеиназ может способствовать запуску и лавинообразной активации ДВС-синдрома.

Изменения гемостаза, характерные для ДВС-синдрома, выявлены нами у всех больных острыми аб-

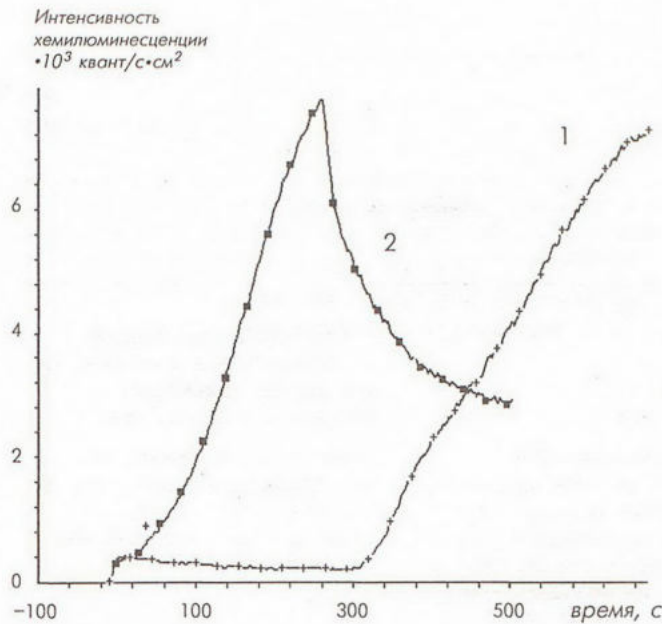


Рис.1. Хемилюминесценция полимерно-ядерных лейкоцитов крови больного В., индуцированная люминолом.

Здесь и на рис.2: 1 — хемилюминесценция полимерно-ядерных лейкоцитов крови за 14 дней до летального исхода, 2 — хемилюминесценция полимерно-ядерных лейкоцитов крови в день летального исхода.

сцессами и гангреной легких [6]. Так как больные и основной группы, и группы сравнения получали адекватную терапию с применением криоплазма — антиферментного комплекса, геморрагических проявлений этого синдрома мы не наблюдали. Известно, что клеточная медиация воспаления осуществляется во взаимодействии с плазменными медиаторными системами. В связи с этим представляет интерес способность мононуклеарных фагоцитов к экспрессии и активатора плазминогена, и полного аналога тканевого тромбопластина. Лишь у одного больного МК сразу после выделения обладали свойствами аналогичными МК здоровых лиц, т.е. удлиняли время свертывания, во всех остальных случаях они обладали прокоагулянтной активностью. Реакция МК больных в ответ на стимуляцию однотипна — время свертывания укорачивалось и составило $82,9 \pm 5,8$ с. Стимуляция АМ больных в отличие от МК этих же лиц давала разнонаправленные изменения свойств клеток. Их прокоагулянтная активность могла как возрастать, так и уменьшаться. Зависимость направленности этих изменений от активности воспалительного процесса в легком не найдена. Судя по результатам данных исследований, МК даже на фоне тяжелой эндотоксемии никогда не реализуют свой прокоагулянтный потенциал полностью. АМ больных не могут быть стимулированы путем трансбронхиального введения активаторов без предварительной оценки типа их ответной реакции.

Побочные эффекты, включая жизнеопасные, на парентеральное введение стрептокиназы, протидиозана, хорошо известны. Возможно, что эти реакции в определенной мере связаны с воздействием данных активаторов бактериального происхождения на МК.

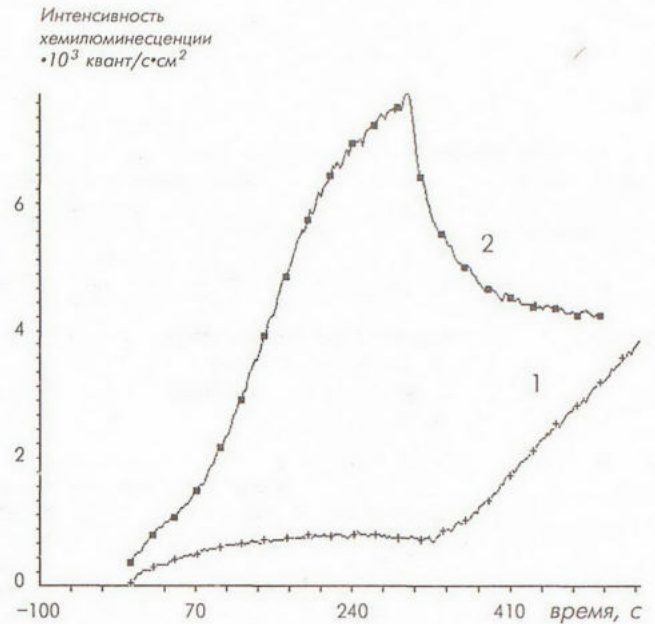


Рис.2. Хемилюминесценция моноцитов крови больного В., индуцированная люминолом.

В связи с этим риск их парентерального введения также не оправдан.

Мы рассматриваем прокоагулянтную активность АМ у больных острым абсцессом легких в фазу высокой активности воспалительного процесса как положительное свойство. Фибринизация зоны перифокального воспаления предотвращает генерализацию инфекции, уменьшает эндотоксемию. Поскольку, во-первых, увеличение числа АМ по отношению к НГ всегда сопровождается уменьшением активности гнойного воспаления, во-вторых, стимуляция моноцитов всегда придает им прокоагулянтные, т.е. “макрофагальные” свойства, мы сочли это достаточным основанием для трансбронхиального введения экстракорпорально стимулированных аутологических МК в пораженные сегменты легкого и полость абсцесса.

Эта процедура была выполнена у 11 больных. Моноциты выделяли из 400–600 мл крови во время плазмафереза. Лейкотромбоцитарный слой служил источником МК. Все полученные и экстракорпорально стимулированные аутологичные МК возвращались одновременно через катетер в пораженные сегменты легкого. Манипуляция выполнялась повторно 2–3 раза с интервалом от 5 до 12 дней.

Если базальная протеолитическая активность фагоцитов лаважной жидкости была низкой, индуцированная — незначительно отличалась от базальной, а прокоагулянтная и кислородзависимая активность клеток возрастала в ответ на воздействие активатора, выполнялась технически более простая процедура введения активатора непосредственно в пораженные сегменты легкого.

Разработанная нами технология выбора метода стимуляции фагоцитов или использования ингибиторов их функциональной активности, представлена в табл.4.

Летальность в основной группе была равна 0,8%, в группе сравнения — 4,8% ($p < 0,05$). Эффективность

Применение активаторов и ингибиторов функциональной активности фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреней легких

Активность процесса	Ингибиторы	Применение активаторов	
		интракорпорально	экстракорпорально
Высокая	Высокая протеолитическая активность фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости	—	Рост кислородзависимой и прокоагулянтной активности моноцитов крови после воздействия активатора
Умеренная	Параллельный рост протеолитической активности фагоцитов и супернатанта лаважной жидкости при воздействии активаторов	Рост прокоагулянтной и кислородзависимой активности альвеолярных макрофагов. Рост прокоагулянтной и кислородзависимой активности фагоцитов, без параллельного роста протеолитической активности супернатанта	Низкая протеолитическая и кислородзависимая активность легочных макрофагов, резистентная к воздействию активаторов
Низкая	—		

консервативной терапии определяет возможность дальнейшего радикального излечения больных хирургическим путем. В основной группе оперировано 40,5%, а в группе сравнения — 25,8% больных. Ограниченные резекции легких из 49 оперированных больных основной группы удалось выполнить у 36, в группе сравнения — у 18 больных из 38. Пневмонэктомия выполнена в основной группе у 13 больных, в группе сравнения — у 18. Различные послеоперационные осложнения возникли в основной группе в 10,2%, а в группе сравнения — в 44,7%. После выписки из стационара в сроки от 6 мес до 3 лет хронизация процесса с периодическими обострениями заболевания произошла у 6 (5,0%) больных основной группы и у 16 (12,2%) группы сравнения ($p < 0,05$). Умерли в эти сроки 5 (3,8%) больных группы сравнения, в основной группе умерших не было. Таким образом, коррекция функций фагоцитов с предварительной оценкой их исходного состояния может быть

методом повышения эффективности лечения больных острыми абсцессами и гангреней легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виггинс Д. Бронхоальвеолярный лаваж. Методика и применение. Пульмонология 1993; 2: 43–46.
2. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. 2-е изд. Н. Новгород: Мед. книга; 1998.
3. Маянский Д.Н., Сидорова Л.Д., Цырендоржиев Д.Д. и др. Бюл. Сиб. отд-ния АМН СССР 1986; 6: 42–46.
4. Оглоблина О.Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления (обзор). Вopr. мед. химии 1988; 34 (5): 2–9.
5. Тамарин И.В. Определение продукции моноцитами тканевого тромбопластина в норме и при гнойно-септических процессах. Лаб. дело 1988; 2: 12–16.
6. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. Грудная хир. 1986; 5: 44–46.

Поступила 23.04.01

Я.Н.Шойхет, А.Г.Сметанин, Г.М.Кагаловский, А.П.Семитко, В.В.Тимофеев

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИЛЕГОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ
АНТИБИОТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ИГОЛЬНО-СТРУЙНЫХ ИНЪЕКЦИЙ
И ВНУТРИЛЕГОЧНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ АБСЦЕССА ЛЕГКОГО**

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

**EFFICACY OF INTRAPULMONARY APPLICATION OF ANTIBIOTICS
AT THE COMPLEX THERAPY OF LUNG ABSCESS USING A NEEDLE-AND-JET INJECTIONS
AND INTRAPULMONARY ELECTROPHORESIS**

Ya.N.Shoikhet, A.G.Smetanin, G.M.Kagalovsky, A.P.Semitko, V.V.Timofeev

Summary

The problem of treatment of lung abscess has being still actual. A method of intrapulmonary needle-and-jet injections was modified and technique of intrapulmonary electrophoresis was developed with regards to characteristics of the blood circulation in the inflammation zone and the necrosis hindering antimicrobial drugs to penetrate out of the vessels. The application of these methods allowed to eliminate the abscess cavities by 23.6% more often using the needle-and-jet injections and by 39.5% more often using the intrapulmonary electrophoresis compared to a combined conservative treatment.

Резюме

Проблема лечения абсцесса легкого остается актуальной. С учетом особенностей кровообращения в зоне воспаления, наличия развитой клеточной инфильтрации и выраженных некротических процессов, препятствующих диффузии противомикробных средств из сосудистого русла, модифицирован способ внутрилегочных игольно-струйных инъекций и разработан способ внутрилегочного электрофореза. Применение указанных способов позволило ликвидировать полости абсцесса на 23,6% чаще при игольно-струйных инъекциях и на 39,5% при внутрилегочном электрофорезе по сравнению с комбинированным консервативным лечением.

Недостаточная эффективность энтерального, внутрисосудистого и внутрибронхиального введения противомикробных препаратов побуждает к поиску новых, более эффективных путей введения лекарственных средств. Поэтому сохраняет свою актуальность проблема консервативного лечения с локальным воздействием на очаг деструкции легкого [4].

Если учесть, что расширение зоны деструкции легкого идет за счет активных воспалительно-некротических процессов в перифокальной зоне, на границе мертвой и живой ткани, то становится очевидным, что эта наиболее значимая для эффективного лечения зона малодоступна для антимикробных препаратов, введенных как в сосудистое русло (прямо или опосредованно), так и в полость деструкции.

Большинство антибиотиков плохо проникает через гистогематические барьеры, а в воспалительно-измененных участках легкого создаются дополнительные трудности для их диффузии внутрь пневмонического очага [2,5]. Введение лекарственных веществ непосредственно в патологический очаг создает концентрацию, превышающую таковую в

крови [1]. В связи с этим внутрилегочное трансторакальное введение антибиотиков получило распространение в клинике [6,8,9].

Д.Г.Мустафин и соавт. [4], *Р.П.Степаненко и соавт.* [7] использовали для доставки антибактериальных препаратов в очаг сочетание гальванизации грудной клетки над зоной поражения при острой пневмонии с внутривенным введением антибиотиков.

С целью повышения эффективности лечения больных абсцессом легкого мы использовали введение антибиотиков непосредственно в деструктивно-воспалительную зону путем игольно-струйных инъекций (ИСИ-терапия) и внутрилегочного электрофореза (ВЭФ-терапия).

В основу работы положены данные о 123 больных абсцессом легких. У 69 из них (основная группа) проводилось лечение игольно-струйными инъекциями (ИСИ) (55 человек) и ВЭФ (14 человек). Группу сравнения составили 54 больных, которых лечили традиционными методами. По возрастнo-половым характеристикам, объему пораженной легочной ткани,

лабораторным и функциональным изменениям больные сравниваемых групп существенно не различались.

У подавляющего большинства больных (79,7% в основной группе и 85,2% в группе сравнения) имелось по одной полости распада. Двусторонние множественные полости распада были только у 1 больного в основной группе. У больных из группы сравнения двусторонние деструкции не встречались.

Особенностью больных абсцессом легких явилось то, что все они поступили в стационар после проведенного неэффективного лечения в пульмонологических и терапевтических отделениях многопрофильных больниц. Большинство пациентов и в основной группе (59 человек, $85,5 \pm 4,3\%$), и в группе сравнения (46 человек, $85,2 \pm 4,9\%$) получали антибиотикотерапию и другие виды лечения в течение 2–6 нед.

Проведенное комплексное лечение больных абсцессами включало интенсивную антибиотикотерапию с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из содержимого бронхов или очага деструкции. Использовались антибиотики разных групп; наиболее часто применяли пенициллины (82,3%), аминогликозиды (65,6%), цефалоспорины (45,8%), макролиды (26,0%), фторхинолоны (19,8%). Чаше применяли сочетание двух, трех антибиотиков и сульфаниламидных, нитрофурановых препаратов, трихопола и др. Отрицательным моментом необходимо считать назначение рифампицина (у 14,6% больных) и стрептомицина (у 6,3% больных) для лечения больных абсцессом легких.

Проводилась также комплексная санация гнойных полостей и трахеобронхиального дерева (постуральный дренаж, ингаляции, санационные бронхоскопии, селективная катетеризация бронхов, трансторакальные пункции и др.). Кроме того, использовалась дезинтоксикационная терапия, вводились десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства, проводилась коррекция нарушений гомеостаза и др.

Нами модифицирован предложенный В.М.Протооровым и соавт. [3,10] способ лечения внутрилегочными ИСИ.

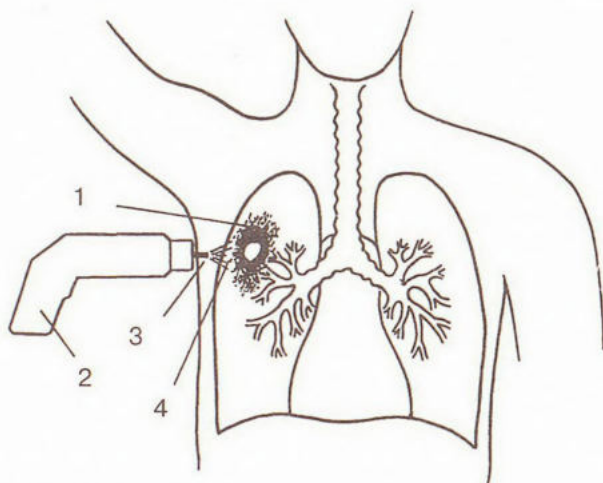


Рис.1. Схема ИСИ-терапии.

1 — зона воспаления легочной ткани с деструкцией, 2 — игольно-струйный инъектор, 3 — игла с соплом на конце, 4 — лекарственное вещество.

ИСИ производились из точки, наиболее приближенной к полости деструкции (рис.1). Точку выбирали исходя из анализа полипозиционного рентгенологического исследования.

ИСИ-терапия проводилась в течение 2–4 нед. Как правило, курс лечения начинали после обследования больного и установления диагноза, т.е. в первые 3–4 дня после поступления больного в стационар. После анализа рентгенологических данных выбирали точку для инъекций над зоной поражения. Инъекции производили в положении больного лежа. В период освоения методики первоначально производили инъекции водорастворимого рентгеноконтрастного вещества для того, чтобы убедиться в правильности выбора точки для инъекции.

Для ИСИ-терапии использовали ампициллин у 63,6% больных, гентамицин у 41,8% пациентов, цефазолин и цефотаксим соответственно у 85,5 и 69,1% больных (табл.1). У конкретного больного использовалось 2–3 антибиотика. ИСИ-терапия проводилась в совокупности с внутримышечным, внутривенным или энтеральным введением другого антибиотика или в качестве монотерапии. Инъекции производились 1–2 раза в сутки.

Всего больным абсцессом легкого произведено 902 инъекции, в среднем у 1 больного 16,4 инъекции.

Способ ВЭФ (ВЭФ-терапия) основан на способности лекарственных веществ диффундировать в тканях организма под воздействием разности потенциалов. Чтобы препарат при гальванической диффузии проходил непосредственно через участок легкого, пораженный неспецифическим гнойно-воспалительным процессом, препарат вводится через эндобронхиальный катетер, подведенный непосредственно в мелкие брон-

Таблица 1
Спецификация препаратов для ИСИ-терапии у больных абсцессом легкого

Препарат	Доза	Растворитель	Использованы у больных	
			абс.	%
Ампицилина натриевая соль	0,5 г	1,0 воды для инъекций	35	63,6
Гентамицина соль	40 мг (1,0 мл) 80 мг (1,0 мл)	То же	23	41,8
Цефазолин натрия (цефамезин, кефзол)	0,25–0,5 г	" "	47	85,5
Цефотаксим натрия (клафоран)	0,25–0,5 г	" "	38	69,1
Всего ...			55	100,0

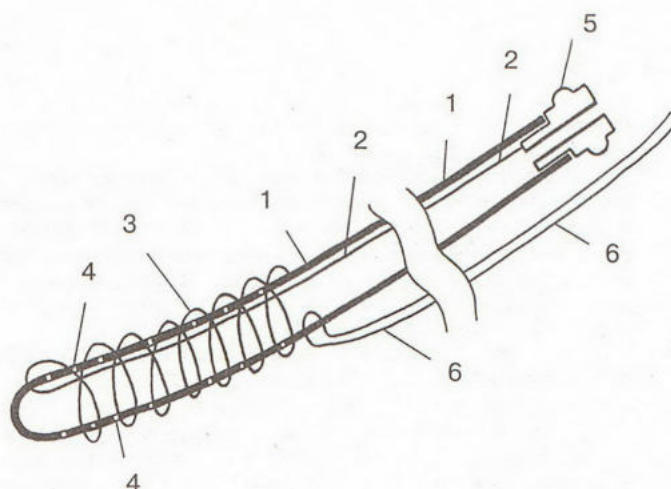


Рис.2. Схема эндобронхиального катетера.

1 — катетер, 2 — металлическая струна, 3 — спираль, 4 — отверстия, 5 — канюля от инъекционной иглы, 6 — двойная нить для управления катетером.

хи пораженного участка легкого (рис.2). Эндобронхиальный катетер подбирали как можно меньшего диаметра. Через его просвет проводили металлическую струну, которую после выхода из дистального конца катетера наматывали на последний в виде спирали на протяжении 2–3 см. Дистальный конец катетера путем оплавления или склеивания закупоривали. Между витками металлической спирали в стенке катетера де-

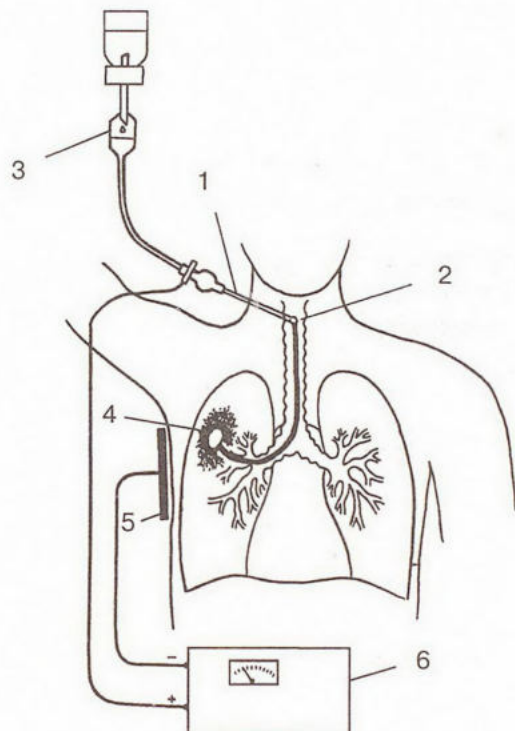


Рис.3. Схема внутрилегочного электрофереза.

1 — катетер-электрод, 2 — микротрахеостома, 3 — система для внутривенных вливаний, 4 — зона деструктивно-воспалительных изменений, 5 — накожный электрод, 6 — аппарат для гальванизации.

лали несколько небольших отверстий для вытекания раствора лекарственного вещества, отстающих друг от друга и разнесенных на 90° по окружности. В проксимальный конец катетера вставляли канюлю от металлической инъекционной иглы, к которой припаивали проксимальный конец металлической струны. Указанными действиями достигали такого эффекта, когда катетер мог служить одним из электродов аппарата для гальванизации, при этом через него одновременно можно было подавать раствор лекарственного вещества с определенной объемной скоростью. Эндобронхиальный катетер-электрод в условиях местной анестезии через микротрахеостому под рентгеноскопическим контролем подводили с помощью двойной нити для управления в субсегментарный бронх, соответствующий зоне воспалительной инфильтрации. После уточнения топического расположения дистального конца катетера-электрода (с помощью водорастворимого контраста) двойную нить управления удаляли, катетер фиксировали к коже шеи больного двумя швами. ВЭФ-терапию осуществляли следующим образом (рис.3). К канюле катетера-электрода подсоединяли систему для внутривенного капельного введения, соединенную с флаконом, содержащим раствор лекарственного вещества. Поступление раствора устанавливали с частотой 40–60 капель в 1 мин. К канюле катетера-электрода подсоединяли положительный электрод аппарата для гальванизации «Поток-1», отрицательный электрод этого аппарата накладывали на кожу грудной клетки больного в такой области (подмышечная, подключичная, межлопаточная), чтобы диффундирующий раствор при прохождении от катетера-электрода к накожному электроду охватывал бы как можно больший объем воспалительной инфильтрации. Направление диффузии лекарства через инфильтрат меняли (при необходимости) путем перемещения накожного электрода в другую область при следующей процедуре. Силу тока устанавливали до 10 мА (до 0,02–0,05 мА/см²), продолжительность гальванизации — 20 мин, на курс лечения 20–25 процедур. Для лечения абсцесса легких вводили пенициллин, гентамицин, эритромицин, цефалоспорины.

Таблица 2

Изменения полостей распада у больных абсцессом легких в течение 1 мес от начала ИСИ-терапии

Изменение в полости	Группа больных				p
	основная (n=55)		сравнения (n=41)		
	абс.	%	абс.	%	
Полное закрытие	45	81,8	24	58,2	<0,05
Уменьшение	8	14,6	8	19,5	>0,05
Без динамики	1	1,8	5	12,2	>0,05
Ухудшение	1	1,8	4	9,8	<0,05

Эффективность ИСИ и ВЭФ оценивали по закрытию полостей распада и рассасыванию пневмонической инфильтрации в месячный срок от начала лечения.

В результате ИСИ-терапии в течение 1 мес от начала лечения полости деструкции ликвидированы у 4/5 (81,8%) больных абсцессом легкого, при традиционном лечении у больных из группы сравнения полости закрылись только в 58,2% случаев (табл.2). Из 14 больных острым абсцессом под воздействием ВЭФ-терапии ликвидированы полости распада у 12 (85,7%) человек, в группе сравнения (13 человек) такой же эффект достигнут у 7 (53,8%) человек.

В целом полное закрытие полостей распада и рассасывание инфильтрации при абсцессах легких вследствие ИСИ и ВЭФ-терапии в течение месяца от начала лечения достигнуто у 57 из 69 больных ($82,6 \pm 4,6\%$), в группе сравнения — у 30 из 54 человек ($55,6 \pm 6,8\%$; $p < 0,05$).

Таким образом, введение противомикробных препаратов в зону инфильтративно-деструктивных изменений при абсцессе легкого после 2–6-недельной традиционной консервативной терапии позволяет повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуральник С.Б., Стрельцов В.П. Внутрикавернозное лечение хронического деструктивного туберкулеза легких у больных пожилого и старческого возраста. В кн.: Достижения и про-

- блемы современной фтизиохирургии: Областная конф. фтизиохирургов: Тезисы докладов. Новочеркасск; 1988. 81–84.
2. Кузьмичев М.А., Стрелис А.К. Роль внутрилегочного электрофореза в сочетании с эндобронхиальным введением лекарств на этапе предоперационной подготовки больных туберкулезом легких. Там же. 88–90.
 3. Лечение больных неспецифическими заболеваниями легких с применением интрапульмонального введения жидких лекарственных веществ: Метод. рекомендации / Сост.: В.М.Провоторов, П.Е.Чесноков, Г.Г.Семенова, С.И.Кузнецов. Воронеж; 1989.
 4. Мустафин Д.Г., Трубников Г.А. Современные подходы к консервативному лечению острых инфекционных деструкций легких. Клин. мед. 1993; 6: 27–30.
 5. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. 4-е изд. М.: Медицина; 1983.
 6. Плетнев А.В., Тютин Н.С. Результаты трансторакальной внутрикавернозной терапии деструктивных форм туберкулеза легких. В кн.: Достижения и проблемы современной фтизиохирургии: Областная конф. фтизиохирургов: Тезисы докладов. Новочеркасск; 1988. 95–96.
 7. Степаненко Р.П., Круглякова Л.В., Максименко Т.А., Коротич О.П. Внутриорганный электрофорез антибиотиков при острых пневмониях. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме. Новосибирск; 1996. 356, №1358.
 8. Углов Ф.Г. Внутрилегочное введение пенициллина при гнойных заболеваниях легких. Вестн. хир. 1949; 5: 69.
 9. Углов Ф.Г., Мурсалова Р.А., Егизарян В.Ф. Местное применение антибиотиков при острых и хронических абсцедирующих пневмониях и абсцессах легких. Там же 1969; 3: 41–47.
 10. Ханин И.А., Провоторов В.М. Инструкция по применению полуавтоматического комбинированного игльно-струйного иньектора ИСИ-1. Воронеж; 1986.

Поступила 23.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.25–002.31–08+616.25–002.37–08

Е.А.Цеймах, Я.Н.Шойхет, И.П.Рощев, В.К.Седов, С.Н.Акулов, С.А.Мордвинов

КОРРЕКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ И ПИОПНЕВМОТОРАКСОМ

Алтайский государственный медицинский университет, городская больница №5, Барнаул

CORRECTION OF MICROCIRCULATION DISORDERS IN A COMPLEX THERAPY
OF PATIENTS WITH ACUTE EMPYEMA AND PYOPNEUMOTHORAX

E.A.Tzeimakh, Ya.N.Shoikhet, I.P.Roshchev, V.K.Sedov, S.N.Akulov, S.A.Mordvinov

Summary

Results of treatment of 548 patients with acute empyema and pyopneumothorax are shown. An application of freshly frozen or cryosupernatant plasma, heparin or proteinase inhibitors provides an improvement in microcirculation at the inflammation area and allows better outcome equally with the adequate drainage of the pleural space.

Резюме

Дан анализ результатов лечения 548 больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. Применение свежесамозамороженной или криосупернатантной плазмы, введение гепарина и ингибиторов

протеиназ способствует улучшению микроциркуляции в очаге воспаления, что наряду с адекватным дренированием гноя в плевральной полости и рациональной антибиотикотерапией позволяет улучшить исходы заболевания.

Проблема лечения острой эмпиемы плевры остается актуальной. Несмотря на успехи антибактериальной терапии (появление новых препаратов, применение массивных доз и путей их введения), совершенствование методов дренирования гнойных полостей, летальность при острой эмпиеме плевры остается высокой [2,5,7,9–12].

Существенным фактором, отягощающим течение септического процесса, являются возникающие при нем нарушения микроциркуляции, особенно выраженные в очаге поражения [13,14]. В их патогенезе определенное значение имеет синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) крови. Возникновение ДВС-синдрома обусловлено бактериемией и токсемией, тяжелой дисфункцией эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов, выделением тканевого тромбопластина из пораженных тканей [1,4,6,8,14]. Нарушения микроциркуляции препятствуют проникновению в очаг воспаления антибиотиков, в выключенных из кровообращения микрососудах депонируются и размножаются микроорганизмы [3,13,14].

В связи с этим при лечении острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса наряду с рациональной антибиотикотерапией и дренированием гнойных полостей в плевральной полости нами в качестве базисного лечения использованы трансфузии свежезамороженной и криосупернатантной плазмы, содержащей компоненты всех протеолитических систем в полном наборе, включая факторы свертывания и фибринолиза, антитромбина III (АТIII).

В основу работы положены данные о 548 больных острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. Возраст больных составлял от 16 до 79 лет. Мужчин было 476, женщин — 72. Первичные эмпиемы плевры были у 175 пациентов, из них у 67 посттравматические, у 108 послеоперационные. У 373 больных были вторичные эмпиемы плевры. Причинами вторичной эмпиемы плевры у 252 пациентов явились острый абсцесс и гангрена легких, у 97 больных — крупозная пневмония, у 6 — стафилококковая деструкция легких, у 7 — длительно нерасправляющийся спонтанный пневмоторакс, у 2 — бронхоэктазы, у 1 — инфарктная пневмония, у 7 — острый медиастинит, у 1 — нагноившаяся киста хвоста поджелудочной железы.

Проведенные исследования показали, что у больных острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом на фоне тяжелого эндотелиоза развивается ДВС-синдром с активацией и последующим истощением свертывающей системы крови, АТIII, прекалликреина и пламиногена, блокадой микроциркуляции и усилением протеолиза в очаге воспаления. По мере нарастания тяжести заболевания отмечено увеличение ортофенатролинового теста, позволяющего количест-

венно оценить степень тромбинемии, усиление депрессии фибринолитической системы по данным XIIa-зависимого фибринолиза и эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой.

Основное внимание при разработке комплексной терапии, направленной на деблокирование микроциркуляции в очаге воспаления, нами было уделено купированию развивающегося ДВС-синдрома. При этом преследовалась цель устранить развитие ДВС-синдрома, добиться возможно более быстрого и полного деблокирования микроциркуляции в очаге воспаления, повышения доступности гнойных полостей к антибиотикам и ингибиторам протеиназ, купирования дальнейшего прогрессирования развития инфекции и протеолиза в тканях. В качестве базисного лечения нами использованы трансфузии плазмы, содержащей ферменты и их естественные ингибиторы в полном наборе на фоне гепаринизации с целью активации вводимого с плазмой АТIII и предупреждения ее свертывания циркулирующим тромбином. Кроме этого в больших дозировках вводили ингибиторы протеиназ широкого спектра действия и средства, улучшающие микроциркуляцию и гемореологию (никотиновая кислота, компламин, трентал, курантил, тиклид, реополиглюкин).

Плазма переливалась в объеме от 150 до 800 мл в сутки с гепарином (на 100 мл плазмы 2500 ЕД гепарина). Кроме этого гепарин вводился по 2500–5000 ЕД в подкожную клетчатку параумбиликальной области через 6 ч. Контрикал, гордокс или антагозан вводили внутривенно. Контрикал вводился в дозе 100 000–200 000 АЕ в 1-е сутки, а затем по 100 000 АЕ в течение 3–5 дней. Дозы антагозана и гордокса составляли 1 000 000 ЕД в 1-е сутки, а затем по 600 000 ЕД в последующие 3–5 дней. Затем проводилась поддерживающая терапия, включавшая переливания плазмы 3–4 раза в неделю по 300–800 мл.

При выборе компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса мы учитывали особенности клинического течения острой эмпиемы плевры и исходные показатели гемостаза (см. таблицу). При наличии серозно-гнойного или гнойного экссудата в плевральной полости с ограничением процесса, наличием утолщенной висцеральной плевры, умеренной перифокальной инфильтрацией легочной ткани, гиперкоагуляции, умеренной депрессией фибринолиза, незначительном дефиците АТIII применяли умеренные дозы свежезамороженной или криосупернатантной (лишенной факторов свертывания) плазмы и большие дозы гепарина. Вводимый АТIII инактивирует циркулирующий тромбин, фактор Ха, а вместе с гепарином — VII фактор, калликреин плазмы, комплемент.

При наличии гнойного или гнилостного экссудата в плевральной полости с ее сегментацией, наличии в

разных полостях различного по характеру экссудата, при прогрессировании воспалительного процесса с появлением массивной перифокальной инфильтрации легочной ткани, резким истощением плазминогена, выраженном дефиците АТIII, ослаблении XIIa-зависимого фибринолиза, эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой; лизиса плазменных сгустков, индуцированного стрептокиназой; при умеренном повышении продуктов деградации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов присоединялись средние дозы ингибиторов протеиназ.

При наличии гнилостного или гнилостно-геморрагического экссудата в плевральной полости без ограничения процесса и бурном прогрессировании клинической картины, гипокоагуляции, гиперфибринолизе, гипофибриногенемии, резком дефиците АТIII, значительном повышении продуктов деградации фибриногена и РФМК применяли свежемороженную плазму с малыми дозами гепарина и большими дозами ингибиторов протеиназ.

Для иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больной М., 51 год, поступил в клинику 27.11.94 с жалобами на интенсивные боли в левой половине грудной клетки, одышку в покое, кашель с незначительным количеством слизистой мокроты, повышение температуры по вечерам до 38–39°C, слабость, недомогание, отсутствие аппетита. Болен в течение 1,5 мес. В районной больнице проводили массивную антибактериальную терапию, включая применение цефалоспоринов; произведено дренирование плевральной полости, по дренажу отошло около 1,5 л гноя. Однако состояние больного оставалось тяжелым, сохранялась гектическая лихорадка и явления интоксикации; пациент был направлен в клинику.

При поступлении состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные. Частота дыханий 25 в минуту. Температура тела

38,2°C. Пульс 108 в минуту, ритмичный. АД 130/80 мм рт.ст. На рентгенограммах органов грудной клетки от 23.11.94 установлено: в верхнем легочном поле парамедиастинально и в пласцевой зоне воздух, в средненижнем поле жидкость. Купол диафрагмы приподнят кверху спайками. Интенсивность кровотока в левом легком была значительно снижена. Установлен диагноз: острый постнеumonический абсцесс верхней доли левого легкого, осложненный пиопневмотораксом. Анализ крови от 23.11.94: Hb 74 г/л, эр. $2,0 \cdot 10^{12}$ /л, л. $13,4 \cdot 10^9$ /л, п. 2%, с. 77%, лимф. 21%, мон. 1%; СОЭ 73 мм/ч. 24.11.94 больному произведено дополнительное дренирование левой плевральной полости; по дренажу удалено 150 мл гноя. При исследовании системы гемостаза установлены признаки острого ДВС-синдрома: тромбинемия, гиперкоагуляция, умеренное истощение противосвертывающих факторов, незначительный дефицит АТIII.

Назначена антибиотикотерапия. Одновременно проводили переливания свежемороженой плазмы по 300 мл в сутки (всего 1200 мл), вводили гепарин по 5000 ЕД через 6 ч в подкожную клетчатку параумбиликальной области в течение 2,5 нед, контрикал по 160 000 АЕ в сутки (всего 480 000 АЕ). Кроме того больной получал препараты никотиновой кислоты, реомакродекс. Плевральную полость через дренаж промывали растворами антисептиков, внутривенно вводили антибиотики.

Состояние больного стало быстро улучшаться. Появился аппетит. Температура стала снижаться и через 4 дня от начала лечения нормализовалась совсем. Количество экссудата из плевральной полости уменьшилось с 200–300 до 40–50 мл в сутки, а затем экссудация прекратилась совсем. Гнойный характер экссудата быстро перешел в слегка опалесцирующий серозный экссудат.

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости от 07.12.94 легкое расправилось, в пласцевой зоне имеются плевральные наслоения, купол диафрагмы несколько приподнят кверху. Кровоток в легких в результате проведенного лечения улучшился. Дренаж из плевральной полости удален. Анализ крови: Hb 107 г/л, л. $4,9 \cdot 10^9$ /л, эр. 1%, п. 1%, с. 73%, лимф. 20%, мон. 5%; СОЭ 38 мм/ч. Выписан с клиническим выздоровлением.

Таблица

Выбор компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса для лечения больных острой эмпиемой плевры

Клинические и рентгенологические проявления	Нарушение гемостаза	Компоненты криоплазменно-антиферментного комплекса
Серозно-гнойный или гнойный экссудат в плевральной полости с ограничением процесса, наличием утолщенной висцеральной плевры без бурной клинической картины	Гиперкоагуляция, умеренное истощение противосвертывающих факторов. Незначительный дефицит АТIII и умеренная депрессия фибринолиза. Незначительное повышение ПДФ и РФМК	Умеренные дозы свежемороженой плазмы, большие дозы гепарина
Гнойный или гнилостный экссудат в плевральной полости с ее сегментацией, наличием в разных полостях различного по характеру экссудата. Выраженная клиническая картина	Резкое истощение противосвертывающих факторов, выраженный дефицит АТIII, ослабление XIIa-зависимого фибринолиза, ЭЛИС, ПЛИС. Повышение α_2 -АП, умеренное снижение плазминогена, умеренное повышение ПДФ и РФМК	Большие дозы свежемороженой плазмы и малые или средние дозы гепарина. Средние дозы ингибиторов протеиназ
Гнилостный или гнилостно-геморрагический экссудат в плевральной полости без ограничения процесса и бурным прогрессированием клинической картины, некротические осложнения на грудной стенке	Гипокоагуляция, выраженный гиперфибринолиз, гипофибриногенемия, резкий дефицит АТIII, повышение α_2 -АП, выраженное снижение плазминогена, значительное повышение ПДФ и РФМК	Свежемороженая плазма с малыми дозами гепарина и большими дозами ингибиторов протеиназ

Следовательно, у больного с пиопневмотораксом на фоне острого абсцесса левого легкого установлен острый ДВС-синдром с тромбоинемией, гиперкоагуляцией, истощением противосвертывающих факторов, дефицитом АТIII, значительным ухудшением кровотока в левом легком. Применение в комплексном лечении заболевания свежемороженой плазмы, гепарина, умеренных доз контрикала способствовало восстановлению микроциркуляции в очаге воспаления и повышению эффективности антибактериальной терапии.

Из 548 больных с острыми эмпиемами плевры, лечившихся в клинике, у 353 в комплексной терапии применялся криоплазменно-антиферментный комплекс. Из них умер 21 (5,9%) пациент. Из 195 больных с острыми эмпиемами плевры, которым проводилась общепринятая терапия, умерли 28 (14,4%) человек.

Таким образом, применение комплекса лечебных мероприятий, направленных на купирование развивающегося ДВС-синдрома и деблокирование микроциркуляции в очаге поражения, в сочетании с адекватным дренированием гнойных полостей и рациональной антибиотикотерапией позволяет повысить эффективность комплексного лечения острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.; 1988.
2. Бирюков Ю.В., Бронская Л.И., Недин Л.Л. Некоторые клинические и рентгенологические аспекты диагностики после-

- операционной эмпиемы плевры в легочной хирургии. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1991; 6: 52–54.
3. Воробьев А.И. Патогенез заражения крови. Сепсис — нозологическая форма или собрание разных нозологических форм? Принципы патогенетической терапии. Клинический геронтолог. 1997; 1: 26–29.
4. Лесницкий Л.С., Костюченко А.Л., Тулунов А.Н. Некоторые вопросы патогенеза и лечения гангрены легких. Грудная хир. 1989; 4: 39–44.
5. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры. М.; 1976.
6. Малиновский Н.Н., Решетников Е.А., Шипилов Г.Ф. и др. Иммунотерапия хирургического сепсиса. Хирургия 1997; 1: 4–8.
7. Перельман М.И., Амбатьелло Т.Н. Трансстернальные и контрлатеральные операции при бронхиальных свищах после пульмонэктомии. Хирургия 1983; 5: 83–85.
8. Профилактика тромбозов / Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Саратов; 1992.
9. Путов Н.В., Левашев Ю.Н., Коханенко В.В. Пиопневмоторакс. Кишинев; 1988.
10. Рудин Э.П., Богданов А.В., Чернышев В.С., Земсков Е.В. Хирургическая тактика в лечении гангрены легкого. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1990; 4: 45–47.
11. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Бочарова В.М. Гнойные заболевания легких. М.; 1987.
12. Трахтенберг А.Х., Попов М.И., Захарченко А.В., Ким И.К. Методика обработки культи бронха при хирургическом и комбинированном лечении больных раком легкого. Хирургия 1990; 4: 15–18.
13. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. Грудная хир. 1986; 5: 44–46.
14. Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А. Лечение острых эмпием плевры. Барнаул; 1996.

Поступила 23.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.250002.31+616.25-002.37]-085.032.24

Я.Н.Шойхет, Е.А.Цеймах, Т.Д.Мальченко, С.А.Трянкина,
И.П.Роцев, В.К.Седов, А.Е.Лиманов

ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ И ПИОПНЕВМОТОРАКСА

Алтайский государственный медицинский университет, городская больница №5, Барнаул

LOCAL TREATMENT OF ACUTE EMPYEMA AND PYOPNEUMOTHORAX

Ya.N.Shoikhet, E.A.Tzeimakh, T.D.Malchenko, S.A.Tryankina,
I.P.Roshchev, V.I.Sedov, A.E.Limanov

Summary

A complex therapy of acute empyema and pyopneumothorax increases an efficacy of the pathogenic therapy and improves an outcome. It involves cryoplasma and anti-enzyme complex, plasmapheresis, correction of metabolic, coagulant and proteolytic activities of blood and focal (at the inflammation zone) phagocytes, intrapleural application of proteolytic inhibitors and activators depending on the phase of the inflammation.

Применение комплексной терапии острых эмпием плевры и пиопневмоторакса с использованием криоплазменно-антиферментного комплекса, плазмафереза и плазмолейкафереза, коррекция метаболической, коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов крови и очага воспаления, интравенное введение ингибиторов и активаторов протеолиза в зависимости от фазы течения воспалительного процесса повышают эффективность патогенетического лечения и улучшают исходы заболевания.

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений гнойно-деструктивных заболеваний легких являются эмпиема плевры и пиопневмоторакс [2,3,6,10]. Несмотря на совершенствование средств и методов антибактериальной терапии, результаты традиционных методов лечения эмпием плевры и пиопневмоторакса остаются неудовлетворительными [3,11,12].

Система регуляторных механизмов макроорганизма в ответ на внедрение инфекционного агента сопровождается активацией каскадно-комплексных протеолитических систем плазмы крови (гемокоагуляция, фибринолиз, калликреин-кининовая, комплемент), реакцией клеток крови (хемотаксис, фагоцитоз), местной пролиферативной реакцией тканей [4,8,13]. Это инициирует нарушения микроциркуляции, обусловленные изменениями системы гемокоагуляции, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1,5,9], скоплением в тканях и полостях протеиназ в результате распада лизосом нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, содержащих в высоких концентрациях различные протеолитические ферменты, вызывающие лизис белков тканей макроорганизма [14,15].

До настоящего времени не решен вопрос о санации полости эмпиемы в зависимости от различных фаз течения воспалительного процесса в плевральной полости и лабораторного контроля за эффективностью проводимого лечения. Г.И.Лукомский и соавт. [7] обнаружили, что при адекватном дренировании полости с фракционным промыванием и непрерывной активной аспирацией не было различий при интравенном применении обычной кипяченой воды и широко применяемых антисептиков фурациллина и хлоргексидина.

В работе анализируются данные о 696 больных острой эмпиемой плевры, находившихся на лечении в Алтайском краевом пульмонологическом центре в 1982–1996 гг. Возраст больных колебался от 16 до 79 лет. Мужчин было 605, женщин — 91. Первичные эмпиемы плевры были у 222 пациентов, из них у 85 посттравматические, у 137 послеоперационные. У 474 больных были вторичные эмпиемы плевры. Причинами вторичных эмпием плевры у 322 пациентов явились острые абсцессы и гангрены легких, у 124 больных — плевропневмония, у 6 — стафилококковая деструкция легких, у 9 — длительно нерасправляющийся пневмоторакс, у 3 — абсцедирующие бронхоэктазы, у 2 — инфарктная пневмония, у 7 — острый медиастинит, у 1 — нагноившаяся киста хвоста поджелудочной железы. Из 696 больных у 402 (57,8%)

воспалительный процесс локализовался в правой плевральной полости, у 292 (41,7%) — в левой, у 64 (9,2%) — процесс был двусторонним (с одной стороны эмпиема плевры, с другой острая пневмония). Из них у двух пациентов на фоне сепсиса возник двусторонний пиопневмоторакс. Гнойный экссудат наблюдался у 614 (88,2%) пациентов, гнилостный — у 82 (11,8%).

Из 696 больных острой эмпиемой плевры 237 (34,1%) поступили с различными осложнениями. У 34 (4,9%) больных острая эмпиема плевры осложнилась аспирационной пневмонией противоположного легкого, у 54 (7,8%) — флегмоной грудной стенки, у 23 (3,3%) — гнойным перикардитом, у 10 (1,4%) — токсическим миокардитом, у 1 (0,1%) — абсцессом печени, у 31 (4,5%) — сепсисом с возникновением метастатических абсцессов мягких тканей, у 11 (1,6%) — токсическим гепатитом, у 4 (0,6%) — токсическим менингоэнцефалитом, у 5 (0,7%) — интоксикационным психозом, у 24 (3,4%) — острым остеомиелитом ребер и других костей, у 11 (1,6%) — кровохарканьем, у 21 (3,0%) — легочным кровотечением, у 4 (0,6%) — тромбоэмболией ветвей легочной артерии, у 2 (0,2%) — контралатеральным спонтанным пневмотораксом. Большинство (548; 78,7%) больных поступили в клинику в фазу разгара воспалительного процесса с явлениями выраженной интоксикации, а 148 (21,3%) — в фазу регресса воспаления. В удовлетворительном состоянии поступили 139 (20%) больных, в средней тяжести — 266 (38,2%), тяжелом — 225 (32,3%), крайне тяжелом состоянии — 66 (9,5%).

Программа лечения больных острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом состоит из 3 этапов: 1-й — интенсивная терапия и реанимация, 2-й — комплексная консервативная терапия, 3-й — реабилитация.

Интенсивная терапия, реанимация и последующая комплексная консервативная терапия включают следующие мероприятия:

- парентеральная антибиотикотерапия с учетом чувствительности микрофлоры;
- ликвидация или снижение выраженности дыхательной и легочно-сердечной недостаточности;
- ликвидация волевических нарушений;
- криоплазменно-антиферментный комплекс (в течение 6–7 дней);
- плазмаферез (до 10 сеансов) и по показаниям плазмолейкаферез;
- коррекция фагоцитарной, метаболической, коагулянтной, протеолитической активности фагоцитов в периферической крови и в очаге воспаления;

- экстракорпоральная стимуляция фагоцитов с последующим их введением в плевральную полость;
- ингибция протеолиза;
- коррекция хемотаксиса;
- интракорпоральная иммунокоррекция;
- ликвидация нарушений кислотно-щелочного равновесия, белкового, электролитного состава, улучшение функции паренхиматозных органов;
- дезинтоксикационная терапия;
- лечение анаболическими гормонами;
- десенсибилизирующими средствами;
- физиотерапия; лечебная физкультура.

Задачами местного лечения острых эмпием плевры были адекватное опорожнение гнойника и ликвидация воспаления в плевральной полости; лизис фибриновых наложений на плевральных листках, облитерация остаточных плевральных полостей и расправление легкого.

Важнейшее значение имело своевременное дренирование гнойника в плевральной полости. У 276 (39,7%) больных полость эмпиемы велась пункционно, у 420 (60,3%) произведено дренирование плевральной полости, у 14 (2%) — транстрахеальная селективная катетеризация бронхов, у 6 (0,9%) — пункция перикарда, у 54 (7,8%) пациентов — вскрытие и дренирование флегмоны грудной стенки.

Высокая протеолитическая активность фагоцитов и супернатанта плеврального экссудата нередко приводила к образованию обширных околодренажных флегмон с расплавлением тканей грудной стенки. Поэтому считаем предпочтительным в течение 4–5 дней осуществлять пункционно обработку плевральной полости антисептиками с локальным введением антибиотиков и ингибиторов протеиназ, а лишь затем производить дренирование полости эмпиемы.

При комплексном исследовании функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в

крови и плевральном экссудате у больных острой эмпиемой плевры в фазе разгара воспалительного процесса, проведенном в клинике, обнаружены высокая протеолитическая активность нейтрофилов (лишь у трети пациентов макрофаги сохраняли коагулянтную активность), увеличение уровня эластазоподобных, хемотрипсиноподобных и трипсиноподобных протеиназ, активности тромбина и свободного калликреина, уровня молекул средней массы, а также отмечалось значительное снижение в плевральном экссудате антитриптической активности, α_2 -макроглобулина и кининаза. В фазе разгара заболевания для ликвидации воспаления в плевральной полости наряду с локальным введением антибиотиков и антисептиков с учетом чувствительности микрофлоры внутриплеврально вводили ингибиторы протеолиза и фибринолиза (контрикал 60 000–100 000 АЕ, гордокс 100 000 ЕД, антагозан 1 000 000 ЕД, 5–10% ϵ -аминокапроновую кислоту) (табл.1). Для улучшения отграничения процесса подавления протеолиза в очаг поражения вводили экстракорпорально стимулированные моноциты. Для этого предварительно осуществляли прогнозируемую коррекцию фагоцитов с различными иммуномодуляторами для повышения их коагулянтной и метаболической активности с последующим введением их в очаг поражения.

При стихании острых воспалительных явлений, устранении интоксикации при формирующемся фибротраксе и для ликвидации остаточных плевральных полостей целесообразно дифференцированное применение активаторов протеолиза и фибринолиза. Проведенные в клинике исследования показали, что у большинства пациентов в фазе обратного развития воспаления на фоне низкого уровня протеолитической активности фагоцитов крови и плеврального экссудата отмечается их неспособность "отвечать" повышением ее на стимуляторы. В связи с этим как вне,

Таблица 1

Коррекция функциональной активности фагоцитов, протеолитического и ингибиторного баланса, гемостаза и фибринолиза в плевральной полости при острой эмпиеме плевры в фазе разгара воспалительного процесса

Показатели в плевральной полости	Экстракорпоральная инкубация моноцитов с активаторами с последующим введением отмывтых фагоцитов в плевральную полость	Внутриплевральное введение
Высокая протеолитическая активность нейтрофилов, высокая коагулянтная активность макрофагов. Повышение БАНЭ, БТЭЭ, БФЭЭ, снижение АТА, α_2 -киназа. Повышение РФМК, ПДФ, уровня α_2 -АП, свободного калликреина. Увеличение молекул средней массы	—	Ингибиторы протеолиза
Высокая протеолитическая активность нейтрофилов, низкая коагулянтная активность макрофагов. Повышение БАНЭ, БТЭЭ, БАЭЭ, снижение АТА, α_2 -МГ, кининаз. Повышение РФМК, ПДФ, уровня α_2 -АП, свободного калликреина. Увеличение молекул средней массы	Повышение коагулянтной метаболической активности моноцитов	

Примечание. Здесь и в табл.2 показатели в плевральной полости даны относительно средних значений аналогичных показателей крови у больных.

так и внутри очага воспаления стимуляция протеолитической активности фагоцитов нецелесообразна, а активация локального протеолиза и фибринолиза осуществляется за счет гуморальных факторов.

В фазе обратного развития по сравнению с фазой разгара у больных острой эмпиемой плевры в плевральном экссудате выявлены снижение протеолитической активности нейтрофилов и супернатанта, высокая коагулянтная активность макрофагов, повышение ингибиторного потенциала, снижение активности тромбина, свободного калликреина и уровня молекул средней массы. При исследовании активности плазминогена в плевральном экссудате у больных острой эмпиемой плевры в фазу регрессии воспаления оказалось, что у 96,9% пациентов она была ничтожно мала и колебалась от 1 до 8%. При высокой или умеренной протеолитической активности нейтрофилов крови у больных (равной или большей чем протеолитическая активность нейтрофилов у здоровых доноров) применяли внутриплевральное введение аутологичных нейтрофилов, выделяемых в асептических условиях при проведении плазмафереза в градиенте плотности фиколла-верографина (табл.2). При низкой протеолитической активности нейтрофилов крови в фазе регрессии воспаления и при высокой активности плазминогена в плевральной полости внутриплеврально вводили стрептокиназу. При низкой активности плазминогена в плевральном экссудате использовали разработанный в клинике метод локального введения свежезамороженной плазмы со стрептокиназой.

Показаниями к срочным операциям были массивные легочные кровотечения, продолжающиеся внутриплевральные кровотечения в связи с аррозией сосудов, напряженный пионевмоторакс, неустраняемый дренированием плевральной полости.

Показаниями к плановому хирургическому лечению являются наличие широкого бронхоплеврального сообщения, переход процесса в хронический, наличие остаточных плевральных полостей и утолщенной

Таблица 3

Оперативные вмешательства у больных острой эмпиемой плевры

Характер вмешательства	Число больных	
	абс.	%
Плевропневмонэктомия	24	14,4
Декортикация легкого:		
с билобэктомией	3	1,8
с лобэктомией	41	25
с атипичной резекцией	10	6,1
Декортикация легкого, субтотальная плеврэктомия	22	13,4
Декортикация легкого	37	22,6
Декортикация легкого, тампонада остаточной плевральной полости мышцей на ножке	2	1,2
Декортикация легкого, чресплевральное дренирование кисты поджелудочной железы	1	0,6
Торакопластика	5	3
Резекция ребер, дренирование плевральной полости	10	6,1
Реампутация культи бронха	3	8,1
Дренирование клетчатки средостения	6	3,8
Всего ...	164	100

плевры при безуспешности локальной фибринолитической терапии.

Из 696 больных острыми эмпиемами плевры и пионевмотораксом оперированы 164 (23,6%) (табл.3).

У 440 пациентов из 696 применяли комплексную терапию с использованием криоплазменно-антифер-

Таблица 2

Коррекция функциональной активности фагоцитов, протеолитического и ингибиторного баланса, гемостаза и фибринолиза в плевральной полости при острой эмпиеме плевры в фазе регрессии воспаления

Показатели в плевральной полости	Протеолитическая активность нейтрофилов крови	Внутриплевральное введение
Снижение протеолитической активности нейтрофилов, высокая коагулянтная активность макрофагов. Снижение БАНЭ, БТЭЭ, БАЭЭ, повышение АТА, α_2 -МГ, кининаз. Незначительное повышение РФМК, повышение α_2 -АП, снижение АТIII, ПДФ, свободного калликреина. Снижение молекул средней массы	Умеренная или высокая	Аутологичные лейкоциты
То же, но снижение активности плазминогена ниже 8%	Низкая	Стрептокиназа со свежезамороженной плазмой
То же, но снижение активности плазминогена выше 8%	Низкая	Стрептокиназа

Таблица 4

Лечение острых эмпием плевры и пиопневмоторакса

Результат лечения	Результат лечения в группах				p
	основная		сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Полное выздоровление	218	49,5	128	50,0	>0,5
Клиническое выздоровление	154	35,0	71	23,8	<0,01
Переход про- цесса в хрони- ческий	47	10,7	39	11,3	>0,5
Умерли	21	4,8	28	10,9	<0,02
Всего ...	440	100	266	100	

ментного комплекса, плазмафереза и плазмолейкафереза, коррекцию метаболической, коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в крови и очаге воспаления, внутриплевральное введение ингибиторов и активаторов протеолиза в зависимости от фазы течения воспалительного процесса (основная группа). У 256 больных проводилось общепринятое лечение острых эмпием плевры (группа сравнения).

Внедрение в практику разработанных методов лечения острых эмпием плевры и пиопневмоторакса позволило повысить в 1,5 раза число пациентов, выписанных с клиническим выздоровлением, уменьшить летальность в 2,3 раза (табл.4).

Таким образом, применение комплексной терапии с использованием дифференцированной коррекции функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в крови и плевральной полости с использованием препаратов, влияющих на метаболическую, коагулянтную и протеолитическую активность фагоцитов в очаге воспаления, локально ингибиторов и активаторов протеолиза в различные фазы

течения воспалительного процесса позволяет повысить удельный вес больных с клиническим выздоровлением, уменьшить летальность, улучшить исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.; 1988.
2. Бельских А.Н., Тулупов А.Н., Попов В.И. Экстракорпоральная коррекция нарушений агрегатного состояния крови у больных с острыми инфекционными деструкциями легких и плевры. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1993; 3: 47-52.
3. Бирюков Ю.В., Бронская Л.К., Юдин А.Л. Некоторые клинические и рентгенологические аспекты диагностики послеоперационной эмпиемы плевры и легочной хирургии. Там же 1991; 6: 52-54.
4. Каминская Г.О., Наумов В.Н., Багиров О.М. и др. Биохимическая характеристика экссудата после операции пульмонэктомии у больных туберкулезом легких при разном течении послеоперационного периода. Грудная хир. 1989; 6: 69-74.
5. Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической медицине. Клин. мед. 1998; 3: 8-14.
6. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры. М.; 1979.
7. Лукомский Г.И., Герасимова В.Д. Выбор раствора для промывания полости неспецифической эмпиемы. Грудная хир. 1984; 4: 69-71.
8. Оглоблина О.Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления (обзор). Вopr. мед. химии 1988; 34 (5): 2-9.
9. Профилактика тромбозов / Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Саратов; 1992.
10. Путов Н.В., Левашев Ю.Н., Коханенко В.В. Пиопневмоторакс. Кишинев; 1988.
11. Рудин Э.П., Богданов А.В., Чернышов В.С., Земсков Е.В. Хирургическая тактика в лечении гангрены легкого. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1990; 4: 45-47.
12. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Бочарова В.М. Гнойные заболевания легких. М.; 1987.
13. Leon P., Redmond J.H.P., Shon J. et al. Interleukin-1 and its relationship to endotoxin tolerance. Surgery 1992; 127 (2): 146-151.
14. Suter P.M., Suter S., Girordin E. et al. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145 (5): 1016-1022.
15. Varani T., Tinsdurg J., Schuger L. et al. Endothelial cell killing by neutrophils: synergistic interaction of oxygen products and proteases. Am. J. Pathol. 1991; 135 (3): 435-438.

Поступила 23.04.01

*А.Г.Сметанин, Г.М.Кагаловский, Я.Н.Шойхет, А.П.Семитко,
В.К.Коновалов, В.В.Тимофеев*

РОЛЬ МЕТОДОВ ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТЕНКИ ПОЛОСТИ И ПАРАКАВИТАРНУЮ ЗОНУ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

**A ROLE OF FOCAL INFLUENCE ON CAVITY WALLS AND NEAR THE CAVITY ZONE
FOR INCREASE THE EFFICACY OF TREATMENT OF DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS**

A.G.Smetanin, G.M.Kagalovsky, Ya.N.Shoikhet, A.P.Semitko, V.K.Konovalov, V.V.Timofeyev

Summary

Destructive lung tuberculosis is a heterogeneous group of various forms of the lung tuberculosis (recent, chronic, advanced) which have common features, such as the presence of cavities, a presence of *Mycobacteria tuberculosis* and they are hard for treatment. Peculiarities of the microcirculation, the fibrous capsule outside the cavity, the caseous and necrotizing layer inside impede medications to reach the inflammation and destruction zone when applied as intranasal as directly into the cavity. Techniques for drug delivery to the perifocal zone (needle-jet injections, intrapulmonary ionophoresis), denaturation of the cavity's pyogeneous layer (hydrodiathermocoagulation) and damming of the draining bronchi (blocking of the cavity) allow to increase a number of the destructive cavities closed 23–43.3% more and to eradicate the *Mycobacteria tuberculosis* 33–47.5% more compared with a complex conservative treatment.

Резюме

Деструктивный туберкулез легких представляет собой разнородную группу форм легочного туберкулеза (свежего, хронического, далекозашедшего), объединенных наличием полости распада (каверн) и бактериовыделением, и является наиболее трудным для излечения. Особые условия микроциркуляции в воспалительно-деструктивной зоне, фиброзная капсула каверны и выстилающий ее изнутри казеозно-некротический слой препятствуют попаданию медикаментов, введенных интравазально (прямо и опосредованно) или внутрикавернозно. В зависимости от формы деструктивного туберкулеза легких методы введения препаратов в перифокальную зону (игольно-струйные инъекции, внутрилегочный ионофорез), денатурации пиогенного слоя каверн (гидродиатермокоагуляция) и перекрытия дренирующих бронхов (каверноблокация) позволяют повысить закрытие деструктивных полостей на 23–43,3% и добиться прекращения бактериовыделения на 33–47,5% выше, чем при комплексном консервативном лечении.

Еще в 80-е годы указывалось, что специфическая терапия имеет свои пределы у больных туберкулезом и от 10 до 25% больных остаются неизлеченными. Закрытие полостей распада у больных деструктивным туберкулезом при применении комбинированной антибактериальной терапии не превышает 34–53% [14]. Эффективность лечения должна оцениваться по двум критериям: срокам прекращения бактериовыделения и срокам закрытия каверн. Ориентация только на сроки прекращения бактериовыделения приводит к неправильной оценке эффективности лечения [18]. Сохранившиеся внутрилегочные полости после основного курса химиотерапии являются источниками явного или "скрытого" (трансформированными формами микобактерий туберкулеза — МБТ) бактериовыделения [2] и рецидивирующего характера течения заболевания [11].

Своевременная ликвидация полостей распада и сформированных каверн приобретает особое значение в настоящее время, когда при остропрогрессирующих формах туберкулеза с обширным поражением и разрушением легочной ткани инволюции воспалительных изменений не происходит, а хирургические вмешательства сопряжены с высоким риском послеоперационной летальности и развитием рецидивов [6,8,13,15,16].

Общепринятые режимы химиотерапии с использованием трех противотуберкулезных препаратов до 9–12 мес и более у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких (ДТЛ) приводят к прекращению бактериовыделения — у 81,3–97,3% и закрытию полостей распада — у 34,0–82,4% [1,3,4,9,16]. Более сложную проблему представляет лечение хронического ДТЛ, при котором прекращение бактериовыделения достигается у 28,6–87,0%

больных [5,12,17], а закрытие каверн — у 17,3–21,0% [10,13,19]. Недостаточная эффективность существующих методов лечения побуждает искать новые подходы к лечению туберкулезных легочных деструкций, которые сочетали бы консервативную антимикробную терапию и локальное воздействие на стенки полостей распада, зону перифокального воспаления и дренирующие бронхи.

С целью повышения эффективности лечения комплексного ДТЛ использованы методы локального введения антибактериальных средств и физического воздействия на стенки полости и дренирующие бронхи.

Под нашим наблюдением находилось 613 больных ДТЛ. Основную группу составил 351 больной, которым в комплексное лечение были включены методы лекарственного и физического воздействия на зону инфильтрации, стенки полости и дренирующие бронхи. Группу сравнения составили 262 человека, лечение которых проводилось традиционными консервативными методами.

У больных ДТЛ в основной группе и группе сравнения отмечались чаще всего инфильтративная и фиброзно-кавернозная формы — соответственно 34,8 и 40,9% и 38,9 и 38,5% (табл.1).

В настоящем исследовании мы придерживались разделения ДТЛ на свежий, хронический и далекозашедший (табл.2).

При свежем ДТЛ при сроках заболевания 1–2 года, несмотря на двустороннее поражение, как правило, ограничение функции внешнего дыхания (ФВД) незначительно и легко компенсируется. При этом химиотерапия, подавляя в основном популяцию МБТ, создает условия для репаративных процессов, а коллапсотерапия способствует ускоренному закрытию полости (рубцеванию).

Хронический ДТЛ имеет в своей основе сформированную фиброзную каверну с длительностью заболевания, как правило, превышающую 2 года. При этом варианте ДТЛ нередко наблюдаются каверны множественные и двусторонние. Выключение из вентиляции значительной части легочной паренхимы приводит к ограничению ФВД. При хроническом ДТЛ противотуберкулезные препараты, введенные в сосудистое русло прямо (внутривенно, внутримышечно) или опосредованно (энтерально), не проникают в грануляционный и казеозно-некротический слои каверны из-за развитой фиброзной капсулы. Поэтому эффективность антибактериальных препаратов (АБТ) при хроническом ДТЛ незначительна. Фиброзная капсула препятствует спадению каверн при коллапсотерапии. У больных этой категории из-за сниженных возможностей организма и распространенности процесса хирургические вмешательства, как правило, противопоказаны.

При далекозашедшем ДТЛ изменения в организме больного переходят грань компенсации, МБТ в результате неоднократных и бессистемных курсов химиотерапии приобретают устойчивость к АБП, практически у всех больных развивается непереносимость

Таблица 1
Характеристика деструктивного туберкулеза легких

Форма туберкулеза	Группа больных				p
	основная (n=351)		сравнения (n=262)		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный в фазе распада	146	34,8	129	40,9	>0,05
Диссеминированный в фазе распада	11	2,6	11	3,5	>0,05
Туберкулема в фазе распада	8	1,9	5	1,6	>0,05
Кавернозный	17	4,0	11	3,5	>0,05
Фиброзно-кавернозный	163	38,9	106	33,5	>0,05
Внутрилегочная фистула	6	1,4	–	0,0	>0,05

препаратов, а коллапсотерапия и оперативное лечение становятся невозможными.

Все больные ДТЛ получали специфическое противотуберкулезное лечение, при этом у 61,3% пациентов основной группы и у 57,2% группы сравнения проводилось лечение тремя АБП; у 29,9 и 36,3% больных соответственно группам — четырьмя АБП. Использовались наиболее эффективные противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин, а также другие АБП.

Применялись различные пути введения АБП — пероральный, внутривенный, внутримышечный, ингаляционный. Препараты назначали ежедневно и по интермиттирующей схеме — 3 раза в неделю.

Кроме этиологического противотуберкулезного лечения использовали средства патогенетической терапии (витамины, иммунокорректоры, гормональные препараты, ингибиторы протеиназ, средства, дезорга-

Таблица 2
Распределение больных деструктивным туберкулезом легких по клиническим вариантам

Вариант ДТЛ	Группа больных				p
	основная (n=351)		сравнения (n=262)		
	абс.	%	абс.	%	
Свежий	182	51,8	156	59,5	>0,05
Хронический	121	34,5	66	25,2	<0,05
Далекозашедший	48	13,7	40	15,3	>0,05

низирующие соединительную ткань и др.). Применялся пневмоперитонеум для ускорения рассасывания очагов обсеменения, инфильтратов и закрытия полостей, расположенных в нижних отделах легких.

Использовались различные методы локального лечения (табл.3).

Нами модифицирован предложенный В.М.Провоторовым и соавт. [7] способ лечения внутрилегочными игльно-струйными инъекциями (ИСИ-терапия). ИСИ производились из точки, наиболее приближенной к полости деструкции. Точку выбирали, исходя из анализа полипозиционного рентгенологического исследования, при этом для инъекций отдавали предпочтение подмышечной, подключичной, подлопаточной и межлопаточной зонам.

У больных ДТЛ (105 человек в основной группе и 90 в группе сравнения) ИСИ-терапия проводилась на фоне полноценного противотуберкулезного лечения 3–4 препаратами, при этом суточная доза отдельных препаратов складывалась из дозы, вводимой внутрилегочно и обычным способом (внутримышечно, энтерально). Внутрилегочно вводили стрептомицин (73,3%), изониазид (12,4%), стрептомицин вместе с изониазидом (14,3%), а 13 (12,4%) больным, получавшим курс ИСИ-терапии АБП, проведено лечение внутрилегочными инъекциями лидазы для более полного рассасывания остаточных туберкулезных изменений.

Несмотря на то что больные ДТЛ из основной группы получали менее массивную и более краткосрочную химиотерапию, чем больные из группы сравнения, ликвидировать полости распада и каверны в основной группе удалось у 2/3 пациентов (76,2%), в то время как в группе сравнения этот результат достигнут у 50% ($p < 0,001$). В результате ИСИ-терапии получен выраженный стерилизующий эффект — подавляющее большинство (92,2%) больных основной группы прекратили бактериовыделение в 3-месячный срок, а в группе сравнения за этот же период абациллировано 56,4% ($p < 0,001$).

Разработан способ внутрилегочного ионофореза, заключающегося в том, что лекарственный препарат вводится капельно посредством катетера-электрода,

подведенного в зону воспаления через микротрахеостому или трансназально, при этом диффузия лекарственного препарата происходит под воздействием гальванического тока через зону воспаления между катетер-электродом и накожным электродом.

Внутрилегочный ионофорез (ВИФ-терапия) антимикробных препаратов использован у 24 из 32 больных (группа сравнения). Среди больных инфильтративным туберкулезом в фазе распада в результате ВИФ-терапии полости распада закрылись в 83,3% случаев, в то время как в группе сравнения полости ликвидированы у 53,1% больных ($p < 0,05$). С помощью ВИФ-терапии удалось абациллировать 92,3% больных, а в группе сравнения — 52,6% ($p < 0,05$).

Гидродиатермокоагуляция (ГДК) фиброзных каверн проведена трансторакальным (12 больных) и эндобронхиальным способом (20 пациентов). В результате ГДК каверны зарубцевались у 6 (18,8%) больных, в группе сравнения не отмечено закрытия каверн ни у одного больного ($p > 0,05$). Достоверно доказан положительный эффект ГДК в отношении уменьшения размеров каверн и стабилизации туберкулезного процесса, в контрольной группе чаще отмечалось прогрессирование туберкулеза. Доля абациллированных больных после ГДК каверн была выше, чем при традиционной терапии (52,4% против 19,4%; $p < 0,05$).

С целью прекращения аэрации каверн был разработан способ каверноблокации, в основе которого лежит диатермическая коагуляция дренирующего каверну бронха непосредственно у его устья или на протяжении.

При свежем ДТЛ (68 пациентов) в результате каверноблокации полости распада ликвидированы у 91,2% больных, в группе сравнения такой же результат зафиксирован у 48,0% больных ($p < 0,001$). На повышение процента абациллирования каверноблокация существенного влияния не оказала (59,5 и 51,7% соответственно группам).

При хроническом ДТЛ (74 больных) после каверноблокации каверны закрылись у 23,0% больных. В группе сравнения каверны закрыть не удалось ни у одного больного. Каверноблокация позволила абациллировать 55,2% больных, в группе сравнения прекратили выделять МБТ только 19,4% ($p < 0,001$).

При далекозашедшем ДТЛ (48 человек) под влиянием каверноблокации каверны зарубцевались у 9 больных, в группе сравнения — ни у одного. О положительном эффекте каверноблокации свидетельствует высокий процент (64,6 против 10,0) уменьшения размеров каверн у больных основной группы ($p < 0,001$), а также повышение доли абациллированных больных до 53,8% против 6,3% в группе сравнения ($p < 0,001$).

В процессе исследования на основании рентгеномографических данных и результатов селективной бронхографии и кавернографии выявлены особенности выделенных нами вариантов деструктивного туберкулеза.

Таблица 3
Распределение больных по методам локального лечения

Методы лечения	Число больных
Внутрилегочные игльно-струйные инъекции (ИСИ-терапия)	105
Внутрилегочный ионофорез (ВИФ-терапия)	24
Гидротермическая коагуляция каверн (гидродиатермокоагуляция)	32
Диатермокоагуляция дренирующих каверну бронхов (каверноблокация)	190
Всего ...	351

Свежий ДТЛ характеризовался наличием множественных каверн, дренируемых одиночным или множественными бронхами субсегментарного уровня. Для хронического ДТЛ присущи в равной степени одиночные и множественные каверны с двусторонней локализацией в 23% случаев, в основном дренируемые одиночным или множественными бронхами субсегментарного уровня. Далекозашедший ДТЛ представлен множественными кавернами, в половине случаев — двусторонними, дренируемыми множественными бронхами сегментарного уровня или междольковыми.

Для достижения закрытия каверн и абациллирования при разных вариантах ДТЛ потребовалось увеличить число каверноблокаций, в том числе и в сочетании с ГТК. Результаты лечения оказались лучшими при свежем ДТЛ: полости закрыты у 91,2% больных, в то время как при хроническом у 23,0%, а при далекозашедшем у 18,8% больных. Для свежего ДТЛ было характерно закрытие каверн (91,2%), для хронического и далекозашедшего — уменьшение размеров каверн (52,7 и 64,6% соответственно). В отношении абациллирования каверноблокация оказалась одинаково эффективна при всех вариантах ДТЛ (59,5, 55,2, 53,8% при свежем, хроническом и далекозашедшем ДТЛ соответственно).

Выявлена еще одна особенность в лечении больных ДТЛ. Если с помощью традиционного лечения при свежем ДТЛ есть надежда получить положительный лечебный эффект у 4/5 (82,0%) больных, то при хроническом ДТЛ этого можно добиться только у 1/5 (18,0%), а при далекозашедшем — у 1/10 больных. Таким образом, при планировании лечения больным с хроническим и далекозашедшим ДТЛ необходимо включать в комплексное лечение методы локального воздействия на каверны, в том числе каверноблокацию и ГДК каверн.

Отдаленные результаты лечения больных ДТЛ удалось оценить у 257 (74,4%) больных в основной группе и у 152 (84,4%) больных группы сравнения. При длительном 7-летнем сроке наблюдения после каверноблокации были излечены от туберкулеза 52,5% больных, что на 14,4% больше, чем при традиционной химиотерапии.

Положительный эффект от включения локальных методов ДТЛ в традиционные схемы лечения проявлялся в сроки, ограниченные 3-мя и 4-мя годами (излечение достигнуто на 27,6 и 20,1% больше, чем при обычном лечении). В более отдаленные сроки наблюдения разница в результатах лечения нивелировалась.

Таким образом, разработанные новые методы локального воздействия и модифицированный известный способ внутрилегочных ИСИ существенно образом повышают эффективность лечения ДТЛ.

Эффективность комплексного лечения ДТЛ может быть повышена при введении антибактериальных средств с помощью ИСИ и внутрилегочного ионофореза в зону активного воспалительного процесса — паракавитарное пространство. Закрытие и уменьшению каверн, снижению частоты бактериовыделения

ДТЛ способствует ГДК каверн, благодаря отторжению гнойно-некротического слоя полости, и диатермокоагуляция дренирующих каверну бронхов, уменьшающая их аэрацию и приводящая к гиповентиляционно-ателектатическим изменениям в регионарном участке легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелкин Л.А., Хитрина Г.В., Чубаков Г.В. и др. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких. В кн.: Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сборник резюме. Челябинск; 1991. 138, № 413.
2. Дорожкова И.Р., Медведева И.М. Проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на современном этапе. Туб. и экол. 1997; 2: 25–27.
3. Ковалева С.И., Колосовская В.П., Волошина Е.П. Отдаленные результаты диспансерного наблюдения за впервые выявленными больными деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1995; 3: 9–11.
4. Краснов В.А., Мурашкина Г.С., Новикова Н.М., Ревякина О.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Западной Сибири в 1991–1995 гг. Там же 1997; 1: 13–14.
5. Мамолат А.С., Бялик И.Б. Полихимиотерапия больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких. Там же 1988; 4: 13–16.
6. Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких. Там же 1998; 3: 27–32.
7. Провоторов В.М., Галкина Л.П. Метод интрапульмональной терапии заболеваний легких с применением игольно-струйного иньектора. Там же 1989; 3: 42–45.
8. Репин Ю.М., Елькин А.В., Ряснянская Т.Б., Трофимов М.А. Хирургические факторы риска сложных полисегментарных резекций легких по поводу туберкулеза с множественной локализацией. Там же 1998; 3: 41–45.
9. Репницкая З.Д., Кильдюшева Е.И., Халикова И.В. Исходы впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких. Там же 1986; 2: 46–49.
10. Рослик С.М., Пашков Ю.Н., Поспелов В.В. и др. Отдаленные результаты химиотерапии больных хроническим деструктивным туберкулезом легких. Там же 5: 31–33.
11. Рудой Н.М., Иванова Е.С., Волошина Е.П. и др. Рецидив туберкулеза легких по клинико-диспансерным данным. Там же 1997; 3: 6–7.
12. Смирнов Г.А., Валитова З.Ю., Фаттахова Р.М., Анастасьев В.С. Опыт лечения больных туберкулезом I Б группы диспансерного учета. Там же 1986; 6: 12–15.
13. Стрелис А.К., Перемитин Г.Г., Шарабура О.Е. и др. Первые итоги выполнения международного проекта "Туберкулез в Томской области". Там же 1997; 1: 10–12.
14. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.; 1980.
15. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза. Пробл. туб. 1996; 5: 21–23.
16. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня и завтра. В кн.: Съезд Научно-мед. ассоциации фтизиатров, III: Сборник резюме. Екатеринбург; 1997. 5–7.
17. Цуркан В.П., Мустафе Н.А., Збанц А.Н. Возможности и пределы химиотерапии туберкулеза легких на современном этапе. В кн.: Съезд врачей-фтизиатров, XI: Сборник резюме. СПб; 1992. 63, № 795.
18. Чуканов В.И. Динамика специфического процесса у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких при лечении рифампицином в сочетании с другими препаратами. Пробл. туб. 1985; 10: 30–34.
19. Шацкая И.Г., Ескина И.В., Белова Г.Д. Состав и эффективность лечения больных с хроническими формами туберкулеза в современных условиях. В кн.: Проблемы туберкулеза на Крайнем Севере в новых социально-экономических условиях: Тезисы докладов. Якутск; 1995. 65–66.

Поступила 23.04.01

В.К.Коновалов, Я.Н.Шойхет

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БУЛЛЕЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

A COMPLEX EXAMINATION OF LUNG BULLE CAVITIES

V.K.Kononov, Ya.N.Shoikhet

Summary

Results of a combined radiological and morphological examination of 146 patients with the lung cavity syndrome are shown in the article. Three types of the airway structure were revealed using the selective bronchography and simultaneous bronchotomography: short (of the 7–8th generations), medium (of 9–19th generations) and long (of 20–24th generations). In most cases the bullae were situated into the short and medium bronchi. The subsequent computed tomography of 27 patients and pathomorphological examination of the resected samples of the lung in 11 patients demonstrated that the "opened" bullae are located in the proximal and medium parenchyma zones and "closed" ones are in the distal zones.

Резюме

В работе представлены результаты комплексного рентгеноморфологического обследования 146 больных с синдромом полости в легких. При помощи селективной бронхографии и симультанной бронхотомографии выявлены 3 типа строения бронхиальных путей: короткие (7–8 генераций), средней длины (9–19 генераций) и длинные (20–24 генерации). В подавляющем большинстве наблюдений буллы встретились при коротких и средних бронхиальных путях. При последующей компьютерной томографии у 27 больных и патоморфологическом исследовании резецированных препаратов легких (11 больных) установлено, что "открытые" буллы располагаются в проксимальных и средних отделах паренхимы, "закрытые" — в дистальных отделах.

Ошибки в распознавании буллезно-дистрофических изменений в легких часты. Значительная доля этих случаев приходится на вторичную и прогрессирующую дистрофию.

Параспецифические дегенеративные процессы в легких затрудняют диагностику и лечение основного заболевания. У части больных они являются причиной тяжелых и прогрессирующих функциональных изменений, ведущих к инвалидизации и в конечном итоге к смерти [4].

Диагностика буллезных образований легких представляет определенные сложности. А.А.Вишневский и соавт. [1] указывают, что полостные образования малых размеров, расположенные, в частности, в верхушечных, базальных сегментах, а также парамедиастинально на обзорных рентгенограммах и линейных томограммах выявляются крайне редко. По их данным компьютерная томография (КТ) выявляет полости указанных локализаций значительно чаще — в 68–98%. Однако оценить структуру и функцию бронхиального дерева КТ не может. Достичь этого, по их мнению, позволяет только бронхография. Лишь рентгенологические исследования дают возможность прижизненной диагностики бессимптомно протекающих воздушных полостей легкого [2,5]. Раннее выявление их позволяет оказать своевременную помощь [3,6].

Зондовые бронхографические исследования были направлены на визуализацию бронхиального дерева, исключая терминальные бронхиолы. Заполнение контрастным веществом альвеол справедливо считалось осложнением манипуляции, особенно при применении масляных контрастных средств, чреватых развитием пневмоний, олеогранулем и т.п. Кроме того, фаза альвеолизации затушевывала бронхографическую картину — заполненные контрастом альвеолы наслаивались на контрастированные бронхиальные пути. Для устранения феномена альвеолизации вязкость контрастов увеличивали, добавляя в них наполнители. Таким образом, применение бронхографических средств с наполнителями исключало возможность визуализации бронхиол и альвеол.

Цель исследования — углубленное изучение полостей, обнаруженных при селективной бронхографии, не определявшихся при рутинных рентгенологических исследованиях.

Обследовано 146 больных (95 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 19 до 62 лет (средний возраст 40,5 года), страдавших туберкулезом (102 больных) и неспецифическими заболеваниями легких (44 больных). Всем больным проведена рентгенография органов грудной полости в двух проекциях, линейная томография, селективная бронхография. У 84 больных

выполнена симультанная бронхотомография, у 27 — КТ. Патоморфологические исследования резецированных препаратов легких проведены у 11 больных.

Материалы исследования обработаны статистически. Для оценки достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

У всех больных при рентгенографии выявлен синдром полости (полостей). При селективной бронхографии обнаружено заполнение их контрастом; вместе с тем были выявлены полости, которые мы обозначили как дополнительные.

Мы отметили некоторые особенности рентгенологической картины этих полостей. На традиционных томограммах они выглядели как тонкие линейные или полигональные, неправильной формы образования, часто не замыкавшиеся в кольцо, а потому и не укладывавшиеся в привычный рентгенологический синдром кольцевидной тени. Легочной рисунок в этих зонах был усилен, деформирован, что маскировало дополнительные полости и затрудняло их выявление.

На первом этапе было решено выяснить, какие бронхиальные пути поражаются при дополнительных полостях —латеральные (7–8 генераций), снабжающие воздухом проксимальные отделы паренхимы, или аксиальные (22–24 генераций), которые снабжают воздухом дистальные части паренхимы (по *N.S.Osvald*, 1963). Для этого были изучены селективные бронхограммы 250 сегментов у 119 больных с контрастированием дополнительных полостей.

Точный подсчет на бронхограммах бронхиальных разветвлений был затруднен. С целью устранения суперпозиции у 84 (70,6%) больных после селективной бронхографии была выполнена симультанная бронхотомография.

На основании данных бронхографии и симультанной бронхотомографии нами выделены 3 вида бронхиальных путей: I — короткие, имеющие 7–8 генераций бронхов, снабжающие воздухом проксимальные отделы паренхимы; II — средней длины, имеющие 9–19 уровней ветвления, снабжающие воздухом средние отделы паренхимы; III — длинные пути, имеющие 20–24 генерации, снабжающие воздухом дистальные отделы паренхимы.

Таблица 1

Встречаемость дополнительных полостей в зависимости от вида бронхиальных путей

Виды бронхиальных путей	Количество наблюдений	
	абс.	%
Короткие	134	53,6
Средней длины	109	43,6
Длинные	7	2,8
Всего ...	250	100,0

Была изучена частота встречаемости дополнительных полостей в зависимости от вида бронхиальных путей (табл.1).

В подавляющем большинстве случаев контрастированные дополнительные полости встретились при коротких и средних бронхиальных путях — 243 (97,2%) наблюдения против 7 (2,8%) случаев при длинных бронхиальных путях ($p<0,001$). При коротких бронхиальных путях дополнительные полости встречались в 1,2 раза чаще, чем при бронхиальных путях средней длины: 134 (53,6%) наблюдения против 109 (43,6%; $p<0,05$).

На втором этапе исследовали связь дополнительных полостей с бронхами, для чего у 27 больных, страдавших туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких и готовившихся к оперативному лечению, был проведен комплекс диагностических методов с применением КТ. Эти больные находились на лечении в Томском областном противотуберкулезном диспансере. КТ у них осуществлялась в Томском НИИ онкологии при содействии *Е.Н.Самцова*. Патоморфологические исследования произведены совместно с *В.В.Шаловой* в Томском медицинском университете. Среди обследованных пациентов большинство были с деструктивными формами туберкулеза (табл.2).

Методика заключалась в следующем. У 16 больных была проведена селективная бронхография в зоне четко определявшихся при помощи стандартных рентгенологических методик полостей в легких (каверна, не вызывавший сомнений участок деструкции), а у 11 — в зонах с предполагаемыми повреждениями (наличие полукольцевидных незамкнутых теней, фиброзная тяжистость, повышение прозрачности легкого и др.).

Вязкость контраста (суспензия *Dionosil* в гемодезе) была невысокой, что обеспечивало его проникновение вплоть до альвеол. У 15 (55,6%) больных наблюдалась альвеолярная фаза контрастирования, т.е. контрастное вещество проникало дистальнее респираторных бронхиол.

На 2-й день после проведения селективной бронхографии всем больным была осуществлена КТ на

Таблица 2

Распределение больных по формам заболеваний при комплексном исследовании с применением КТ

Заболевание	Туберкулез легких		Нетуберкулезные заболевания
	абс.	%	
Хронические абсцессы			2
Туберкулемы с распадом	6	24,0	
Фиброзно-кавернозный туберкулез	19	76,0	
Всего ...	25	100,0	2

Контрастирование дополнительных полостей в зависимости от зоны контрастирования

Заболевание	В зоне каверн и участков деструкции		В зонах с предполагаемыми повреждениями	
	абс.	%	абс.	%
Хронические абсцессы			2	18,2
Туберкулемы с распадом	2	12,5	4	36,4
Фиброзно-кавернозный туберкулез	14	87,5	5	45,4
Всего ...	16	100,0	11	100,0

аппарате "Somatom DR-2" ("Siemens", ФРГ). Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками на глубине среднего вдоха. Шаг сканирования составлял 6–8 мм. Исследовались как зоны, в которые вводилось контрастное вещество, так и те участки, где по данным линейных томограмм можно было предполагать наличие полостей.

У 11 больных, подвергнутых в дальнейшем оперативному лечению по поводу деструктивного туберкулеза легких, было проведено патоморфологическое исследование резецированных препаратов. Препараты фиксировались в 12% нейтральном формалине, после чего проводились серийные срезы через 5 мм с детальным макроскопическим изучением. Затем материал окрашивался по методикам Ван-Гизона, Бильшовского–Гросса и гематоксилин-эозином по стандартной методике.

У всех 27 больных при селективной бронхографии были контрастированы дополнительные полости, не выявлявшиеся при линейной томографии.

У 16 больных с четко обнаруженными при помощи стандартных рентгенологических методик полостями бронхографически определялись парафокальные мелкие тонкостенные полостные образования, сообщавшиеся с междольковыми бронхами, которые выглядели деформированными, извитыми. Характер заполнения дополнительных полостей контрастным веществом свидетельствовал о снижении присасывающей функции легких в этом регионе. Во всех этих случаях полости дренировались ветвями коротких и средних бронхиальных путей.

У 11 больных была проведена бронхография в зонах с предполагаемыми повреждениями, при этом во всех случаях выявлялись контрастированные мелкие (0,5–0,7 см) и более крупные (0,8–2,4 см) полости с тонкими стенками, гладкими контурами, дренирующиеся ветвями коротких и средних бронхиальных путей (табл.3). В одном наблюдении полости дренировались ветвями длинных бронхиальных путей.

У всех 27 больных при КТ дополнительные полости обнаруживались визуально, в некоторых полостях выявлялись остатки контрастного вещества. Харак-

терно, что полости, не заполненные контрастом, располагались в дистальной паренхиме. Определялось повышение прозрачности легкого без четкого отграничения тканями большей плотности. Плотность легкого в этих регионах составляла меньше –900 Н. КТ позволяла выявить полостные образования не заполнившиеся контрастом, уточнить объем поражения. Селективная бронхография давала возможность оценить состояние дренирующих эти полости бронхов.

При патоморфологическом исследовании резецированных препаратов дополнительные полости, заполнившиеся и не заполнившиеся контрастом, представляли собой участки очаговой эмфиземы, альвеолы были резко расширены.

Таким образом, у 27 больных с наличием деструкций в легких были выявлены эмфизематозно-дистрофические изменения как в непосредственной близости от фокусов поражения, так и в отдаленных сегментах, что свидетельствует о предрасположенности пораженного воспалительным процессом легкого к воздействию различных буллогенных факторов. Установлено, что дополнительные полости являются буллами.

Выводы

1. Выявлены три типа строения бронхиальных путей: I — короткие, имеющие 7–8 генераций бронхов, снабжающих воздухом проксимальные отделы паренхимы; II — средней длины, имеющие 9–19 уровней ветвления, снабжающие воздухом средние отделы паренхимы; III — длинные пути, имеющие 20–24 генерации, снабжающие воздухом дистальные отделы паренхимы.
2. Дополнительные полости, выявляемые при селективной бронхографии, не определяющиеся при рутинных рентгенологических исследованиях, являются буллами.
3. Имеются 2 типа булл: I тип — "открытые" буллы, т.е. заполняющиеся контрастным веществом; II тип — "закрытые" буллы, не заполняющиеся контрастным веществом. Буллы I типа располагаются в проксимальных и средних отделах паренхимы, буллы II типа — в дистальных ее отделах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А.А., Борисов В.В., Рустамов И.Р. и др. Дифференциальная диагностика полостных образований легких. Клини. мед. 1988; 10: 14–21.
2. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. Лучевая диагностика интерстициальных болезней легких. Вестн. рентгенол. 2000; 2: 9–17.
3. Смоляр В.А. Некоторые общие вопросы буллезной болезни легких. Грудная хир. 1989; 5: 40–46.
4. Чучалин А.Г. Эмфизема. Пульмонология 1998; 1: 6–13.
5. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз. Тер. арх. 2000; 3: 5–12.
6. Шипулин П.П., Мартынюк В.А. Торакоскопическая хирургия спонтанного пневмоторакса. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1999; 2: 49–53.

Поступила 23.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24–002.31+616.24–002.4]–085.382

В.А.Елыкомов, Я.Н.Шойхет, З.С.Баркаган, Е.Н.Ерин, Д.Н.Ерин, М.Я.Шойхет

СРАВНЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА КРИОСУПЕРНАТАНТА И СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АБСЦЕССОМ И ГАНГРЕНОЙ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет,
Алтайская красная станция переливания крови, Барнаул

COMPARISON OF EFFICACY OF CRYOSUPERNATANT AND FRESHLY FROZEN PLASMA
IN PATIENTS WITH ACUTE LUNG ABSCESS AND GANGRENE

V.A.Elykomov, Ya.N.Shoikhet, Z.S.Barkagan, E.N.Erin, D.N.Erin, M.Ya.Shoikhet

Summary

The trials of plasma medications — plasma cryosupernatant (PCS) and freshly frozen plasma (FFP) — performed in patients with acute lung abscess and gangrene (ALAG) demonstrated high therapeutic effect of the PCS and significant regress in clinical signs and radiological findings.

Monitoring of coagulant parameters investigated showed that application of both the medications in patients with ALAG and septic syndrome of disseminated intravascular blood coagulation (DIBC) improved blood haemostasis parameters significantly starting the first doses. There were no reliable difference between the 2 patients' groups regarding most the haemostasis parameters studied. Meanwhile PCS transfusions faster eliminated hyperfibrinogenemia and restored the blood fibrinolytic activity.

The PCS transfusions in patients with ALAG and accompanied septic DIBC syndrome allowed to improve an outcome and to reduce a number of thrombotic complications and mortality.

Резюме

Проведенные рандомизированные и стратифицированные испытания препаратов плазмы (КСН и СЗП) у больных с острым абсцессом и гангреной легкого (ОАГЛ) показали высокие лечебные свойства криосупернатанта, существенный регресс у больных клинических симптомов и рентгенологических данных.

Динамика исследованных нами коагулологических параметров показала, что введение КСН и СЗП больным ОАГЛ и инфекционно-септическим ДВС-синдромом значительно улучшает показатели коагуляционного, тромбоцитарного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза начиная с первых введений этих лечебных препаратов. Достоверных различий между группами больных по большинству исследованных параметров системы гемостаза не выявлено. Вместе с тем трансфузии КСН быстрее ликвидируют гиперфибриногению и восстанавливают фибринолитическую активность крови.

Применение трансфузионной терапии КСН у больных с ОАГЛ и сопутствующим инфекционно-септическим ДВС-синдромом позволило улучшить исходы заболеваний и снизить число тромботических осложнений и летальность при этой патологии.

Комплексное использование переливаний массивных доз свежезамороженной плазмы (СЗП), введение гепарина и ингибиторов протеаз, а также дис-

кретного плазмафереза резко снизили летальность и значительно улучшили исходы у больных с острым абсцессом и гангреной легкого (ОАГЛ) [1,2,9–14].

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам ОАГЛ

Характер легочного процесса	Группа больных				p
	основная (n=106)		сравнения (n=131)		
	абс.	%	абс.	%	
Острый абсцесс без секвестрации	79	74,5	99	75,6	>0,1
Острый абсцесс с секвестрацией	15	14,2	18	13,7	>0,1
Гангрена	12	11,3	14	10,7	>0,1

Ранее в Алтайской краевой станции переливания крови нами была разработана промышленная технология получения криосупернатанта плазмы (КСП) [4]. Сравнительные исследования препаратов плазмы выявили, что основными отличиями КСН от СЗП являются ее гипокоагуляционные свойства, обусловленные сниженным содержанием в КСН уровня мультимерных белков — фибриногена, фибронектина, антигемофильного глобулина и фактора Виллебранда, на фоне сохраненного потенциала всех физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолиза.

На этом основании нами был апробирован способ криосупернатантной терапии ДВС-синдромов [3,5–8, 13,15,16]. Вместе с тем остается неясным, применение какого препарата плазмы — СЗП или КСН более перспективно в комплексной терапии больных ОАГЛ.

Приведены сравнительные результаты лечения больных двух групп с ОАГЛ и сопутствующим инфекционно-септическим ДВС-синдромом двумя видами препаратов плазмы крови (СЗП и КСН). Основная группа больных, где применялась КСН, состояла из 106 (44,7%) пациентов, а группа сравнения, в которой использовалась СЗП, представлена 131 (55,3%) больным. Группы пациентов рандомизированы и стратифицированы по нозологическим формам заболевания, основным клинико-лабораторным данным: осложнения основного заболевания, распространенность и локализация очагов деструкции, тяжесть общего состояния, причины развития инфекционно-септического ДВС-синдрома, клинические симптомы и характер сопутствующих заболеваний.

Для оценки степени рандомизации и стратификации исследований в процессе применения предлагаемого нами способа криосупернатантной терапии у больных с ДВС-синдромом при ОАГЛ проведено подробное сравнение групп по основным клиническим и общелабораторным параметрам.

Структура групп больных по нозологическим формам практически одинакова (табл.1). В обеих группах абсцессы преобладали над гангренами. Подобная закономерность отмечена рядом авторов [9].

Из 237 больных с ДВС-синдромами при ОАГЛ у 156 были выявлены тяжелые осложнения при поступлении в клинику. В основной группе они выявлены в 64,2%, а в группе сравнения — в 67,2% случаев (табл.2).

Достоверных различий между группами по локализации и распространенности поражения не выявлено. Обе группы практически идентичны по степени тяжести общего состояния. Преобладали больные со среднетяжелым (в основной группе 36,8%, в группе сравнения 38,9%) и тяжелым (соответственно 35,9 и 36,7%) течением заболевания. Эти данные соответствуют сообщениям других авторов, описывающих в основном хроническое волнообразное течение ДВС-синдрома при ОАГЛ [2,3,9,10,13].

По структуре сопутствующих заболеваний группы больных были идентичными и достоверно не различались.

Лечение у больных обеих групп включало, кроме трансфузионной плазменной терапии, малые хирургические операции и антибактериальную терапию. Антибактериальная терапия осуществлялась с учетом чувствительности микрофлоры высеянной из смыва бронхов, крови, очага деструкции легкого, плевральной полости, мокроты. Малые хирургические операции состояли из трансторакальных пункций гнойных полостей, их катетеризации, дренирования, санации антибиотиками и антисептиками. Применяли также санационные бронхоскопии с применением антисептиков и протеолитических ферментов, микротрахеостомии с селективной катетеризацией бронхов.

Таблица 2

Характер осложнений у больных с ОАГЛ при поступлении в клинику

Характер осложнений	Группа больных				p
	основная		сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Контралатеральная пневмония	15	14,2	22	16,8	>0,1
Эмпиема плевры и пиопневмоторакс	41	38,7	51	38,9	>0,1
Флегмона грудной клетки	17	16	25	19,1	>0,1
Сепсис	8	7,5	7	5,3	>0,1
Инфарктная пневмония	0	0	2	1,5	>0,1
Легочное кровотечение и кровохарканье	12	11,3	15	11,5	>0,1
Пневмоторакс	1	0,9	4	3,1	>0,1
Всего ...	68	64,2	14	10,7	

Объемы введения СЗП и КСН были одинаковыми: 600–750 мл ежедневно до конца острого периода, в среднем 4–8 раз; затем в подостром периоде — 1–2 раза в неделю, 150–300 мл. Гепарин применялся в умеренных дозах (2,5–5 тыс. ЕД 4 раза в день подкожно в течение всего острого и подострого периодов).

Лечение проводилось в соответствии с рекомендациями, разработанными совместно Алтайским гематологическим и пульмонологическим центрами.

Нам представлялось целесообразным сравнить клинический эффект КСН и СЗП не только в целом по группам, но и с учетом выявленных нами клинических и лабораторных особенностей течения ОАГЛ критического ДВС-синдрома с сепсисом и хронического затяжного ДВС при ОАГЛ без сепсиса. В основной группе было 8 больных с сепсисом, а в группе сравнения — 7 пациентов с ДВС-синдромом при ОАГЛ с сепсисом.

Положительный клинический эффект отмечен нами у подавляющего большинства больных обеих групп. С 1-х суток наблюдалось ослабление симптомов общей интоксикации — уменьшение тахикардии и нормализация артериального давления. Через 10 дней трансфузионной терапии у больных значительно ослабли одышка и цианоз, лихорадка снижалась до субфебрильной, уменьшалось количество мокроты, которая из гнойной трансформировалась в слизистогнойную. Аускультативно — восстанавливалось дыхание, количество хрипов в легких уменьшалось. У больных появился аппетит, снижались явления гиподинамии и астенизации. Рентгенологически существенно уменьшались инфильтративные изменения в легких. Снижалась экссудация в плевральной полости с последующим расправлением легкого.

Через 10 дней терапии плазменными препаратами у больных обеих групп в 2 раза снизилось количество жалоб на одышку, боль в груди, отсутствие аппетита; значительно уменьшились кашель, слабость, больные стали активными и начали ходить по палате (рис.1). У больных появился аппетит, но прибавка массы тела за 10 дней лечения была незначительной. В основной группе достоверно больше снизились гиподинамия, анорексия, слабость, а также число больных с тяжелым общим состоянием.

В обеих группах достоверно снизилась частота дыхания, повысилось артериальное давление и уменьшилась тахикардия. Почти на градус снизилась температура тела, в 4–5 раз уменьшилось количество мокроты, снизился лейкоцитоз. В группе сравнения замедлилась СОЭ. В обеих группах не изменился уровень гемоглобина и общего белка крови. Улучшение общего состояния в основной группе было более выраженным.

Предыдущими исследованиями было установлено, что в процессе трансфузионной терапии КСН обратное развитие клинической симптоматики при критическом ДВС-синдроме с сепсисом наступало позже, чем у больных с хроническим волнообразным ДВС-синдромом при ОАГЛ без сепсиса. Вместе с тем в первые сутки трансфузии КСН у больных с сепсисом проходили явления шока и ослабляли симптомы общей интоксикации — наступала нормализация артериального давления и уменьшалась тахикардия.

Положительный клинический эффект отмечен нами как в основной группе (трансфузии КСН), так и в группе сравнения, в которой больным с критическим ДВС-синдромом на фоне ОАГЛ с сепсисом СЗП вводили в равных с КСН дозах. Через 10 дней транс-

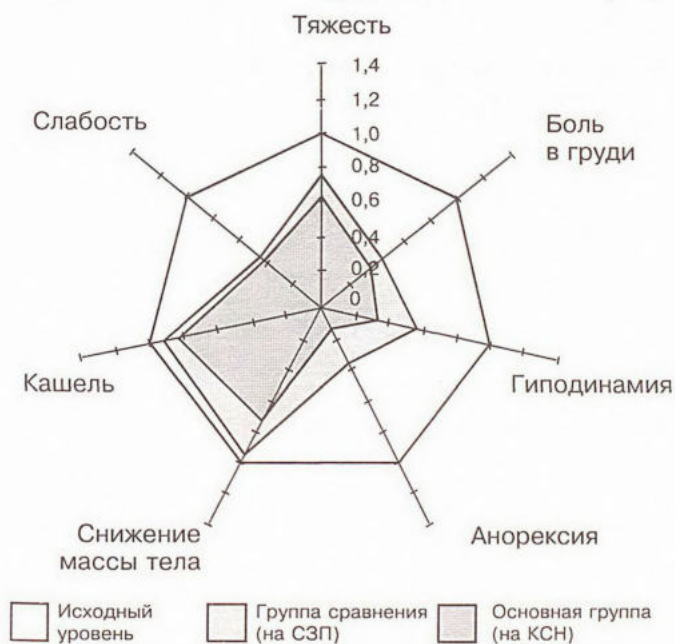


Рис.1. Динамика клинических симптомов у больных в сравниваемых группах с затяжным ДВС-синдромом без сепсиса в процессе лечения КСН и СЗП.

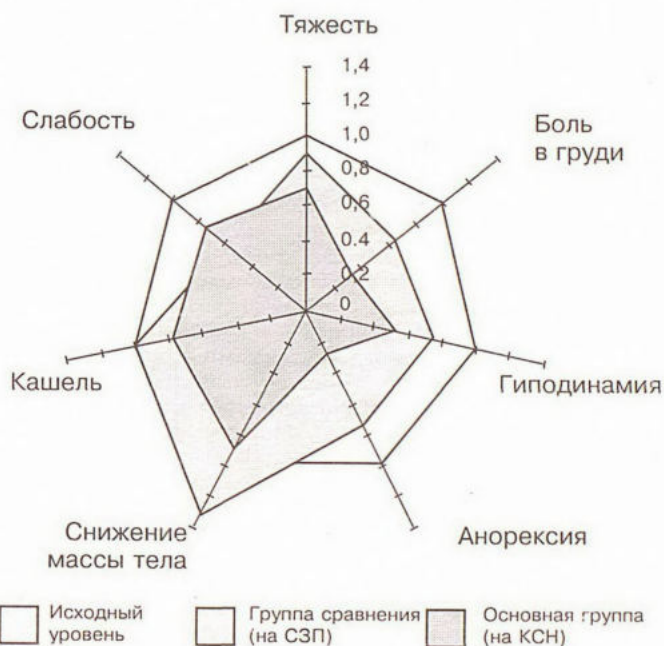


Рис.2. Динамика клинических симптомов в группах больных с сепсисом в процессе лечения КСН и СЗП.

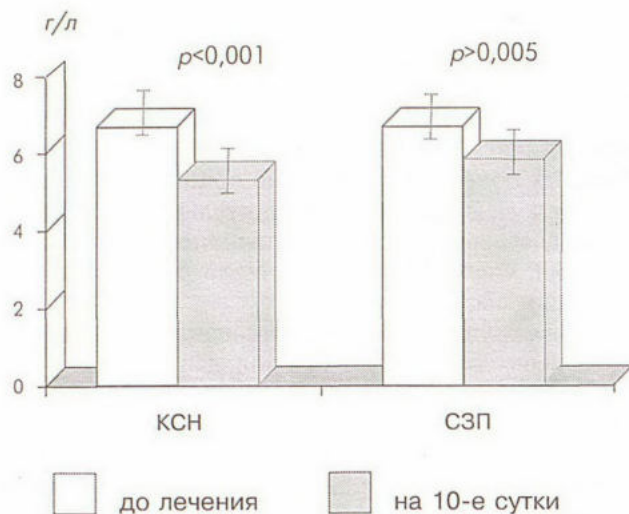


Рис.3. Динамика уровня фибриногена в плазме больных при лечении СЗП и КСН.

фузионной терапии у больных обеих групп значительно ослабились одышка и цианоз, лихорадка снизилась до субфебрильной, уменьшилось количество мокроты. Аускультативно — восстановилось дыхание, количество хрипов в легких уменьшилось. У больных появился аппетит, снизились явления гиподинамии и астенизации.

Вместе с тем у пациентов основной группы в большей степени снизилась тяжесть общего состояния, уменьшились боли в груди, гиподинамия, анорексия и кашель, восстановилась масса тела (рис.2).

Исходные параметры системы гемостаза у больных обеих групп были близкими.

Динамика большинства коагуляционных тестов у больных ОАГЛ в процессе лечения КСН и СЗП была практически одинаковой. Вместе с тем активированное парциальное тромбопластиновое время свертывания в процессе лечения СЗП удлинилось с $36,0 \pm 1,6$ до $44,5 \pm 1,8$ с ($p < 0,001$), тогда как на фоне КСН не изменилось.

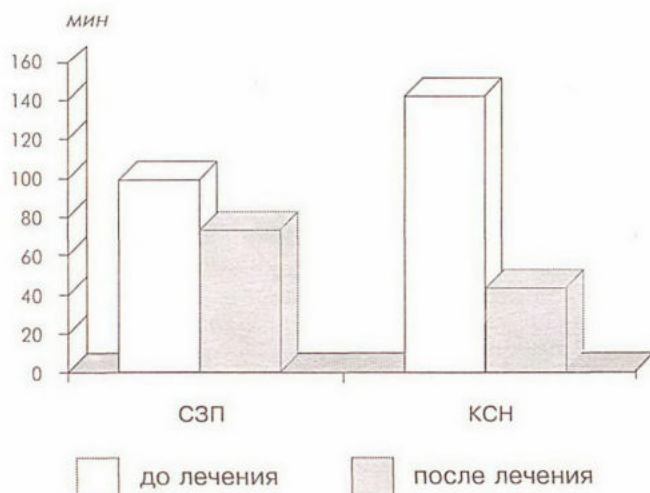


Рис.4. Динамика параметров XIIa-зависимого лизиса у больных ОАГЛ в процессе комплексной терапии СЗП и КСН.

Анализ динамики компонентов фибриногенового пула у больных обеих групп в процессе трансфузионной терапии КСН и СЗП показал достоверное снижение уровня фибриногена, РФМК и фибринопептида А перед выпиской. Динамика содержания фибриногена в плазме крови больных, получавших трансфузии СЗП и КСН, была различной. В процессе лечения криосупернатантом уровень фибриногена снизился (в среднем на 23%, $p < 0,001$), а при лечении СЗП достоверно не изменился (рис.3).

Фибринолитическая активность плазмы больных через 10 сут трансфузионной терапии в большей степени улучшилась в процессе лечения КСН (со $142,5 \pm 11,0$ до $46,0 \pm 4,2$ мин, $p < 0,001$), тогда как при введении СЗП скорость XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов за 10-дневный период сократилась с $99,8 \pm 14,5$ до $75,6 \pm 16,3$ мин (рис.4).

После 10-дневной терапии СЗП у больных также отмечено достоверное уменьшение уровня тромбинеми (по ортофенантролиновому тесту, $p < 0,05$), повышение активности антитромбина III (в среднем на 12,6%, $p < 0,05$). Уровни антигенов протеина С и свободного протеина S достоверно не изменились.

Таким образом, динамика исследованных нами коагулологических параметров показывает, что введение КСН и СЗП больным с ОАГЛ и ДВС-синдромом значительно улучшает показатели коагуляционного, тромбоцитарного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза начиная с первых введений этого лечебного препарата. Трансфузии КСН при этом позволяют быстрее ликвидировать гиперфибриногеномию и восстановить фибринолитическую активность крови. Для коррекции сдвигов физиологи-

Таблица 3

Осложнения у больных с ОАГЛ и ДВС-синдромом, развившимся в процессе комплексной терапии с применением КСН и СЗП

Осложнения заболевания	Группа больных				p
	основная		сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Флегмона груди	6	5,7	11	8,4	>0,05
Эмпиема плевры и пиопневмоторакс	10	9,4	9	6,9	>0,05
Легочное кровотечение	1	0,9	2	1,5	>0,05
Кровохарканье	3	2,8	8	6,1	>0,05
Острое желудочное кровотечение	0	0	1	0,8	>0,05
Носовое кровотечение	1	0,9	0	0	>0,05
Тромбозы	0	0	6	4,6	<0,01

Таблица 4

Результаты комплексного лечения больных с ОАГЛ

Результаты	Группа больных				p
	основная (n=106)		сравнения (n=131)		
	абс.	%	абс.	%	
Полное выздоровление	34	32,1	23	17,6	<0,01
Клиническое выздоровление	52	49,1	57	43,5	>0,05
Хронизация	17	16,0	32	14,5	>0,05
Умерли	3	2,8	19	10,7	<0,001

ческих антикоагулянтов у больных с инфекционно-септическим ДВС-синдромом могут использоваться как СЗП, так и КСН.

Нами был проведен анализ осложнений течения заболеваний у больных с ОАГЛ и ДВС-синдромом в процессе комплексной консервативной терапии с применением КСН и СЗП (табл.3). По характеру и количеству осложнений группы практически не отличались. Вместе с тем у 6 больных, получавших СЗП (группа сравнения), развилась тромбоэмболия в бассейне легочной артерии вследствие тромбозов в системе полых вен (у 3 — в системе ВПВ, у 3 — в системе НПВ). В группе больных, получавших в составе комплексной терапии КСН, тромботических осложнений не было.

Применение КСН в клинике показало его эффективность и безопасность в составе консервативной

Таблица 5

Причины летального исхода при комплексном консервативном лечении ОАГЛ

Причины смерти	Группа больных				p
	основная		сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Дыхательная недостаточность	0	0	5	3,8	<0,05
Тромботические осложнения	0	0	6	4,6	<0,05
Кровотечения	0	0	2	1,5	>0,05
Инфекционно-токсический шок	0	0	1	0,8	>0,05
Прочие причины	3	2,8	5	3,8	>0,05
Всего ...	3	64,2	19	14,5	<0,001

комплексной терапии ОАГЛ и сопутствующего ДВС-синдрома.

Непосредственные результаты комплексного лечения больных с ДВС-синдромом при ОАГЛ с применением препаратов плазмы представлены в табл.4.

Под термином "полное выздоровление" подразумевается исчезновение клинических и рентгенологических признаков болезни, за исключением локального пневмосклероза. При выписке из стационара больным рекомендована дальнейшая реабилитация по месту жительства. Комплексное консервативное лечение больных ОАГЛ привело к полному выздоровлению в основной группе трети пациентов, тогда как в группе сравнения полное выздоровление произошло менее чем у 1/5 пациентов.

Под клиническим выздоровлением понимается исход, при котором исчезли клинические проявления болезни, но сохранились рентгенологические изменения — диффузный пневмосклероз, воздушная киста, цирроз доли или нескольких долей легкого, цирроз плевры, поликистоз легкого, остаточная плевральная или легочно-плевральная полость. Такие больные после курса реабилитации и медикаментозной паузы (1–2 мес) осматривались грудным хирургом с целью решения вопроса о необходимости планового оперативного вмешательства. В обеих группах клиническое выздоровление было достигнуто у половины пациентов.

Исход в хронический абсцесс или хроническую эмпиему плевры в обеих группах наблюдался у 1/5 пациентов.

Летальность в основной группе была достоверно ниже (2,8%), чем в группе сравнения (14,5%). Причины летального исхода в наших группах представлены в табл.5.

В основной группе у 3 больных смерть наступила от совокупности причин (гнойная интоксикация, сердечная и дыхательная недостаточность). В группе сравнения причиной смерти наряду с дыхательной недостаточностью и рядом других причин была и ТЭЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Роцев И.П. О роли коррекции гемостаза в лечении инфекционных деструктивных заболеваний легких. В кн.: Всесоюзная конф. "Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике". М.; 1987. 54.
2. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах. Гематол. и трансфузиол. 1989; 10: 8–12.
3. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Елыкомов В.А. и др. Сравнительные данные об использовании криосупернатанта и свежемороженой плазмы в терапии затяжного инфекционно-септического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тер. арх. 1998; 7: 70–72.
4. Елыкомов В.А., Баркаган З.С., Ядский Э.А. Разработка, свойства и перспективы применения антитромботического препарата плазмы крови. В кн.: Тезисы докладов Российской конф. "Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии". СПб; 1995. 166.
5. Елыкомов В.А., Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. и др. Гемокоагуляционный спектр супернатантной фракции донорской плазмы

- мы и первый опыт ее использования для коррекции нарушений системы гемостаза. В кн.: Современные аспекты клинической хирургии. Барнаул; 1997. 206–209.
6. Елыкомов В.А., Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. и др. Гемокоагуляционные свойства супернатантной фракции донорской плазмы и первый опыт ее клинического применения. В кн.: Новое в трансфузиологии. М.; 1997; вып. 17: 32–36.
 7. Елыкомов В.А., Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. и др. Гемокоагуляционный спектр супернатантной фракции донорской плазмы и первый опыт ее клинического применения. Вестн. службы крови России 1998; 1: 12–14.
 8. Ерин Е.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого с применением криосупернатантной плазмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 1997.
 9. Роцев И.П. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении острых абсцессов и гангрены легких: Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 1988.
 10. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. Грудная хир. 1986; 5: 44–46.
 11. Шойхет Я.Н., Дедерер Ю.М., Роцев И.П. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса. Хирургия 1989; 6: 58–61.
 12. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П., Мартыненко Б.А. Основы и эффективность контролируемой терапии гнойно-септического ДВС-синдрома. В кн.: Физиология и патология гемостаза: Тезисы Всесоюзной конф. Полтава; 1991. 227–228.
 13. Шойхет Я.Н., Елыкомов В.А., Ерин Е.Н. и др. Клинический опыт применений криосупернатантной плазмы в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких. В кн.: VII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. М.; 1997. 187, №682.
 14. Шойхет Я.Н., Елыкомов В.А., Ерин Е.Н., Ерин Д.Н. Изменения системы гемостаза у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких в процессе лечения криосупернатантной плазмой. Там же 187, 683.
 15. Elykomov V.A., Barkagan Z.S., Erin D.N. The properties and therapeutic use of supernatant plasma fraction. In: 26th Congress of International society of haematology, Singapore, 25–26 August 1996. – Int. J. Hematol. 1996; 64 (suppl.1): 13, abstr. 537.
 16. Elykomov V.A., Barkagan Z.S., Erin D.N. Some possibilities of the therapeutical usage of fresh frozen plasma cryosupernatant fraction (CSF). In: 25th Congress of the International society of blood transfusion, Oslo, Norway, June 27 — July 2, 1998. – Vox Sang. 1998; 74 (suppl.1): abstr. 1541.

Поступила 24.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002.2–06:616.24–002–072.1

Г.Г.Федченко, Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, И.Б.Раннев

РЕНТГЕНОЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

RADIOLOGICAL AND ENDOSCOPIC EXAMINATION IF DIAGNOSIS
AND THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS

G.G.Fedchenko, N.E.Chernekhovskaya, V.G.Andreev, I.B.Rannev

Summary

Two hundred and twelve pneumonia patients aged 16 to 82 years underwent radiological and endoscopic examination. Peculiarities of lobar and segment infiltrates in the chronic obstructive bronchitis patients were volume reduction of the injured lung area and changes in the bronchial-and-vascular architectonics properly due to the bronchi lesion. Bronchoscopy was performed in all the patients to differentiate the pneumonia from carcinoma and lung tuberculosis and to reveal the need in a therapeutic sanitation. The method of intra-bronchial lymphotropic therapy of pneumonia in chronic obstructive bronchitis patients was developed. It allowed to reduce the treatment period by 1–1.5 weeks.

Резюме

Обследовано 212 больных пневмонией в возрасте от 16 до 82 лет, которым было проведено рентгенологическое и эндоскопическое исследования. Особенностью долеых и сегментарных инфильтратов у больных хроническим обструктивным бронхитом является уменьшение объема пораженного участка легкого и изменение архитектоники бронхососудистого компонента за счет собственно поражений бронхов. Бронхоскопию выполняли всем больным для проведения дифференциального диагноза с раком и туберкулезом легких, а также для установления показаний к лечебным санациям. Разработан метод интрабронхиальной лимфотропной терапии пневмоний у больных хроническим обструктивным бронхитом, позволяющий сократить сроки лечения на 1–1,5 нед.

В структуре причин смертности хронические обструктивные заболевания легких занимают 3–4-е место [9]. Одним из самых частых заболеваний этой группы является бронхит. Хронический бронхит по праву считается болезнью века (наряду с ишемической болезнью сердца) в связи с высокой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости и смертности и колоссальным экономическим ущербом, наносимым обществу [3].

Хронический обструктивный бронхит сопровождается стойкими нарушениями вентиляции и при обострении заболевания часто осложняется пневмонией, которая остается по-прежнему одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний легких.

Анатомические изменения при хроническом обструктивном бронхите всегда бывают двусторонними, обычно занимают всю толщу стенки мелкого бронха и перибронхиальную ткань. В слизистой оболочке бронха, железах и мышечном слое отмечаются гипер- или атрофические изменения. Это приводит к нарушению клеточного и гуморального иммунитета [7]. Снижение защитного механизма мукоцилиарного клиренса способствует проникновению инфекции в глубину бронхиального дерева, в первую очередь условно-патогенной, которая при определенных условиях становится патогенной, вызывая обострение основного процесса, и при этом часто возникает пневмония [4].

Диагностика пневмонии у больных хроническим обструктивным бронхитом представляет большие трудности не только для клиницистов, но и для рентгенологов [2,6]. Трудности в интерпретации легочных изменений на обзорных рентгенограммах легких у таких больных объясняются тем, что на фоне проявлений собственно хронического бронхита существуют одновременно изменения и пневмонического характера [5].

Настоящая работа посвящена изучению возможностей рентгенологического и эндоскопического исследований в распознавании пневмонии у больных хроническим обструктивным бронхитом и проведению дифференциального диагноза с туберкулезом, раком и другими заболеваниями легких.

Обследовано 640 пациентов хроническим обструктивным бронхитом с продолжительностью заболевания от 3 до 40 лет, из них у 212 больных, помимо основного заболевания, была диагностирована пневмония на основании данных клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований.

Среди 212 больных пневмонией (возраст от 16 до 82 лет) было 79 женщин и 133 мужчин, при этом 11 пациентов были в возрасте до 20 лет, более половины составили лица в возрасте от 20 до 60 лет, старше 60 лет было 77 больных.

При клиническом обследовании в большинстве случаев отмечалось острое начало заболевания с высокой температурой, кашлем с выделением гнойной мокроты. Все больные предъявляли жалобы на одышку. При аускультации обычно выслушивались влажные хрипы и нередко шум трения плевры. Результаты кли-

нических исследований показали, что пневмония развивалась в основном во время обострения бронхита. Вместе с тем у 36 больных клинически диагноз не был установлен, так как наиболее существенные "опорные" признаки пневмонии перекрывались симптомами хронического обструктивного бронхита в стадии обострения. Диагноз у этих больных основывался исключительно на рентгенологических данных.

Наряду с клиническими методами обследования всем пациентам выполняли полипроекционную обзорную рентгенографию грудной клетки, 47 больным линейную томографию и 11 пациентам компьютерную томографию. При этом изучали локализацию и протяженность поражения, состояние легочного рисунка, корней легких, "заинтересованность" плевральных листков. Оценивали объем легких, положение диафрагмы, гемодинамику малого круга кровообращения, тень средостения и особенно — тень сердца.

При рентгенологическом исследовании на обзорных рентгенограммах у больных обструктивным бронхитом пневмония имела вид либо очаговоподобных инфильтратов, либо инфильтратов всего сегмента, нескольких сегментов или доли.

Очаговая пневмония характеризовалась наличием множественных, нечетко очерченных теней разной величины и интенсивности, местами сливающихся между собой на фоне эмфиземы и деформации бронхов (рис.1). При одностороннем поражении изменения воспалительного характера отмечены в верхней доле справа у 17 больных, в нижней доле у 39; в верхней доле слева у 13, в нижней доле у 33 пациентов. У 54 больных процесс был двусторонним с локализацией преимущественно в нижних долях.

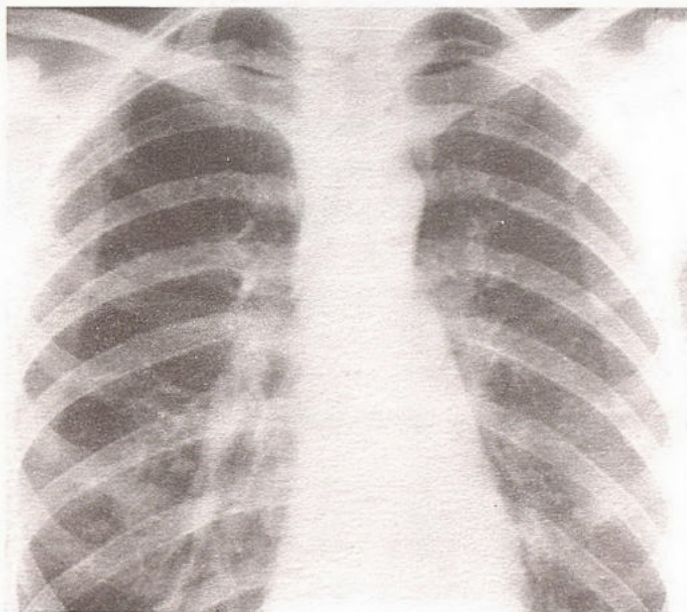


Рис.1. Рентгенограмма грудной клетки больного С., 38 лет.

В нижних отделах обоих легких видны пятнистые тени до 1,5 см в диаметре без четких контуров на фоне эмфиземы, усиленного и деформированного легочного рисунка. Сердце уменьшено в размерах, диафрагма расположена низко.

Долевые пневмонии вначале обычно представлялись в виде неоднородного инфильтрата на ограниченном участке легкого (рис.2). В течение 2–3 дней патологические изменения нарастали, воспалительный инфильтрат занимал всю долю. Долевые и полисегментарные пневмонии мы наблюдали у 56 больных: средней доли — у 15 человек, верхних долей — у 18 и нижних долей — у 22 пациентов. При этом в 7 наблюдениях пневмония в средней доле сочеталась с поражением нижней доли справа; в 3 — в "языковой зоне" и нижней доле левого легкого. Пневмония осложнилась наличием воспалительного экссудата в плевральной полости у 38 больных, деструкцией в участке воспаления с образованием единичных или множественных полостей распада размером от 1,5 до 3 см у 11 пациентов (рис.3). У 4 больных мелкие полости распада (до 1,5 см) не были видны на обычных рентгенограммах, а обнаружены только при томографическом исследовании.

Особенностью долевых и сегментарных воспалительных инфильтратов у больных хроническим деформирующим бронхитом является то, что часто на обзорных рентгенограммах определяется уменьшение объема пораженного участка легкого, изменение архитектоники бронхосудистого компонента за счет собственно поражения бронхов. Этот признак выявлялся по смещению междолевой плевры в сторону пораженной доли. Были обнаружены смеще-



Рис.2. Линейная томограмма в прямой проекции левого легкого больного К., 53 лет.

Пневмококковая пневмония. Инфильтрация C_{1-2} левого легкого, симптом "воздушной бронхографии".

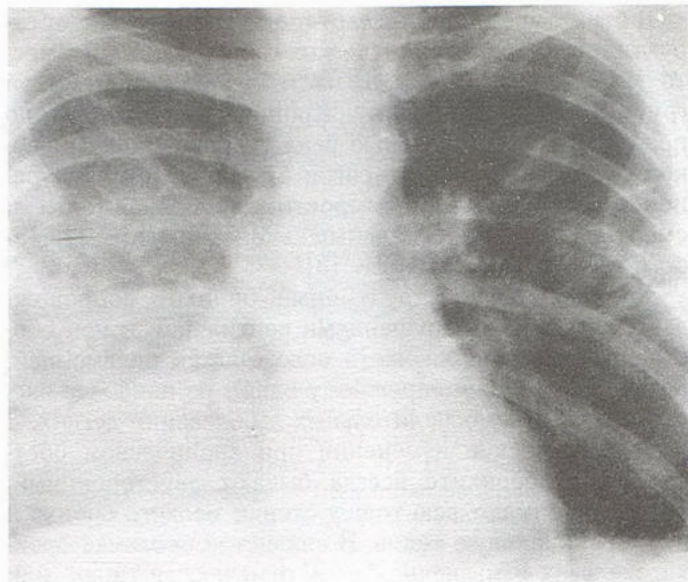


Рис.3. Рентгенограмма грудной клетки больного Б., 21 год.

Двусторонняя стафилококковая пневмония. Инфильтрация базальных сегментов нижней доли правого легкого. В C_3 и в средней доле справа, в C_6 и языковых сегментах слева — полости распада.

ние, деформация бронхов, сужение или расширение их просвета, утолщение стенок. Дифференциальную диагностику проводили с центральным раком легкого. В 5 случаях на томограммах выявлена "культя бронха", в 3 наблюдениях — коническое сужение бронха, что является характерным признаком рака легкого. К сожалению, рентгенологи не выполняют томограммы, а только по обзорным рентгенограммам констатируют пневмонию, не устанавливая ее вторичный генез. В тех случаях, когда опухоль имеет небольшие размеры, при томографическом исследовании ее выявить не представляется возможным. Особое значение при этом имеет бронхологическое исследование.

Хронический бронхит может сопровождать либо быть причиной, либо осложнением таких заболеваний, как рак легкого, туберкулез и т.д., поэтому важную роль в дифференциальной диагностике играет бронхологическое исследование [8]. Бронхоскопию выполняли под местной анестезией по общепринятой методике видеобронхоскопом фирмы "Фуджинон" или бронхоскопом фирмы "Олимпас". Во время бронхоскопии определяли гиперемию и отек слизистой оболочки с сужением и деформацией устьев сегментарных и субсегментарных бронхов за счет воспаления и рубцов линейной или циркулярной формы. У 111 больных обнаружен строго ограниченный одно- или двусторонний бронхит, у 34 — диффузный двусторонний бронхит, при этом 1-я степень интенсивности воспаления слизистой выявлена у 17 больных, 2-я степень — у 69, 3-я степень — у 59 пациентов. При 2-й и 3-й степенях интенсивности воспаления секрет слизисто-гнойный или гнойный, жидкий или вязкий, в большом количестве. У 47

больных имел место диффузный двусторонний атрофический бронхит, первично-воспалительная форма, при этом слизистая оболочка бронхов имела бледно-серую окраску, сосудистый рисунок усилен, местами отмечено сгущение сосудистого рисунка, хрящевые кольца подчеркнуты, межкольцевые промежутки углублены. Устья слизистых желез расширены, эластичность стенок бронхов сохранена. Междолевые и межсегментарные шпоры острые, подвижные. Устья округлой формы, зияют. Секрет слизистый или слизисто-гнойный, жидкий в большом количестве. Во время бронхоскопии патологии не выявлено у 5 больных. У 32 пациентов бронхит был деформирующий.

У 12 (12,2%) больных, направленных на бронхоскопию с диагнозом пневмонии, был обнаружен центральный рак легкого. Им томографическое исследование не проводилось. Нарушение вентиляции при этом заболевании создало условия для развития истинных воспалительных изменений. У 3 (1,4%) пациентов при исследовании бронхиального смыва обнаружены микобактерии туберкулеза, и больные переведены в специализированное лечебное учреждение.

Исходя из вышеизложенного, следует подчеркнуть, что всем больным с установленным на основании клинко-рентгенологического обследования диагнозом пневмонии при малейших сомнениях в его правильности показана бронхоскопия для исключения рака легкого и туберкулеза, которые нередко протекают под маской пневмонии.

Очень большое значение в лечении больных с заболеваниями легких придается лечебной бронхоскопии. С целью повышения эффективности лечебных бронхоскопий, учитывая, что в стенке бронха имеется хорошо выраженная лимфоидная ткань, нами разработан способ интрабронхиального лимфотропного введения антибиотиков и иммуномодуляторов [1,7]. Методика следующая: через биопсийный канал эндоскопа вводят игольчатый инъе́ктор. Иглу выводят на 0,5 см из инъе́ктора и прокалывают слизистую оболочку шпоры долевого или сегментарного бронха. К наружному концу присоединяют шприц с антибиотиком или иммуномодулятором, которые вводят в подслизистую оболочку. Осложнений не было.

Показаниями к санационным бронхоскопиям является бронхит 2–3-й степени интенсивности воспаления и первично-воспалительная форма атрофического бронхита с большим количеством слизисто-гнойного или гнойного секрета. Во время лечебной бронхоскопии вводили 60–80 мл санирующей смеси за 1 сеанс. Использовали 0,2% раствор диоксида в 2% растворе гидрокарбоната натрия. 69 пациентам с бронхитом 2-й степени интенсивности воспаления выполняли 5–6 санационных бронхоскопий на курс лечения через день и в конце каждой санации лимфотропно вводили 1 г клафорана или 80 мг гентамицина. 59 больным с бронхитом 3-й степени интенсивно-

сти воспаления провели по 6–8 санаций, в конце каждой вводили лимфотропно 2,5 г роцефина.

Для повышения эффективности лечения ряда патологических состояний, в том числе первично-воспалительной формы атрофического бронхита с наличием гнойного секрета в бронхах, который сопровождался нарушением иммунного статуса организма, перспективными могут оказаться препараты, направленные на коррекцию барьерно-фильтрационной и иммунологической функции лимфатической системы. Наибольшее внимание в этом плане привлекает лизоцим в связи с его уникальными ферментативными, антимикробными свойствами и чрезвычайно широким распространением в природе. 47 больным, у которых пневмония протекала на фоне атрофического бронхита, мы проводили по 5–6 санационных бронхоскопий, в конце каждой вводили лимфотропно 100 мг лизоцима.

При выполнении контрольной рентгенографии обнаружен участок пневмосклероза на месте пневмонии. Полное выздоровление наступило у всех больных. Сроки обратного развития воспаления у больных, получавших только консервативную терапию, по сравнению с пациентами, получавшими интрабронхиальное лечение, удлинялись на 1–1,5 нед.

Таким образом, рентгенологическая картина пневмонии у больных с хроническим обструктивным бронхитом складывается из наличия воспалительной инфильтрации в паренхиме легкого и изменений бронхов, характерных для основного заболевания. Этим пациентам необходимо выполнять бронхоскопию для оценки состояния бронхиального дерева, забора бронхиального секрета для определения бактериальной флоры и посева на чувствительность к антибиотикам, а также для выполнения по показаниям лечебных санаций, благодаря которым сроки лечения сокращаются на 7–10 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М.: Полимаг; 2001.
2. Линденбратен Л.Д. Хронический обструктивный бронхит: лучевая диагностика. Радиология–практика 2000; 10: 5–9.
3. Палеев Н.Р. (ред.) Болезни органов дыхания. Т. 2: Частная пульмонология. М.: Медицина; 1989.
4. Пневмония: актуальная проблема (круглый стол). Пульмонология 1997; 1: 75–91.
5. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина; 1987.
6. Харченко В.П., Котляров П.М. Рентгеновские методы в диагностике хронической обструктивной болезни легких. СПб; 1998. 145–160.
7. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М.: Петит; 1998.
8. Чернеховская Н.Е., Свистунова А.С., Свистунов Б.Д. Туберкулез на рубеже веков. М.: Полимаг; 2000.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. СПб; 1998.

Поступила 23.01.02

*Е.И.Христюбова***АНАЛИЗ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

Городская больница №3, городской консультативный пульмонологический кабинет, Томск

ANALYSIS OF MORTALITY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA*E.I.Khrictolyubova***Summary**

An analysis of 154 autopsy protocols of died from community-acquired pneumonia was performed. Males of able-bodied age were found to die from the pneumonia more often. The mortality for first three days of staying at a hospital predominated. There was underdiagnostics (18.8%) as well as overdiagnostics (9.4%). Purulent bilateral subtotal and total pneumonias prevailed. The pathogenic agent in 28.4% of the deaths was pneumococcus. Purulent complications were more often (in 73.3%). Poor social status took place in 57% of the patients.

Резюме

Проведен анализ 154 протоколов вскрытий умерших от внебольничной пневмонии. Выявлено, что чаще умирали от пневмонии мужчины трудоспособного возраста. Преобладала смертность в первые 3 сут пребывания в стационаре. Имела место как гиподиагностика (18,8%), так и гипердиагностика (9,4%). Преобладали гнойные двусторонние субтотальные и тотальные пневмонии. В 28,4% смерти возбудителем были пневмококки. Чаще (73,3%) возникали гнойные осложнения. Отягощенный социальный статус имели 57% больных.

Пневмония остается актуальной проблемой в практике терапевта. Это заболевание занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности [1]. Наблюдается увеличение заболеваемости с 5 до 14 случаев на 1000 населения в год, смертности с 8,1 до 18,3 на 100 000 населения, а также летальности с 1 до 9% [1]. В то же время уровень клинической диагностики пневмоний остается недостаточным [2-4]. Анализ смертельных исходов пневмоний позволяет определить место этой нозологии в структуре смертности, уточнить клинко-анатомические особенности, выявить причины диагностических ошибок. Все это должно способствовать улучшению прижизненной диагностики пневмоний.

В связи с этим нами были проанализированы показатели смертности от пневмоний за 1995-1997 гг. в Томске. Кроме того, были изучены протоколы вскрытия, предоставленные патолого-анатомическими отделениями основных ЛПУ, а также Томским областным бюро судебно-медицинской экспертизы.

Смертность от пневмоний составила в 1995 г. 2,0; в 1996 г. 2,1; в 1997 г. 2,2 на 10 000 населения. В структуре общей смертности она занимала в 1995 г. 1,6%; в 1996 г. 1,8%; в 1997 г. 2,1%. Таким образом, имеется тенденция к увеличению смертности от пневмоний.

При проведении 1678 патолого-анатомических вскрытий за 1995-1997 гг. внебольничная пневмония в качестве причины смерти была выявлена в 113 (6,7%) случаях. При проведении 6205 судебно-

медицинских вскрытий внебольничная пневмония среди умерших в стационарах была выявлена в 41 случае — 0,66% от общего числа судебно-медицинских вскрытий.

Далее мы будем рассматривать 154 случая внебольничной пневмонии, явившейся причиной смерти больных.

Внебольничная пневмония чаще являлась причиной смерти у мужчин (83,8%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст $50,3 \pm 1,1$ года), среди которых преобладали мужчины трудоспособного возраста (71,3%). В 16,2% случаев пневмония была выявлена у женщин от 18 лет до 81 года (средний возраст $56,1 \pm 3,8$ года). Женщины трудоспособного возраста составили 40,0%.

Чаще больные умирали до суток и в первые 3 сут пребывания в стационаре (57,8%) — табл.1.

Диагноз пневмонии не был поставлен при жизни в 29 (18,8%) случаях. Основными клиническими диагнозами в этих случаях были острое отравление суррогатами алкоголя (37,9%), заболевания сердечно-сосудистой системы (31%), инфекционные заболевания (10,4%), туберкулез легких (6,9%), другие заболевания (13,8%). Гиподиагностика пневмоний чаще наблюдалась в первые 3 сут пребывания в стационаре (72,4%). Летальность в течение суток в этой группе составила 41,4%.

Чаще всего пневмония не была распознана у лиц старше 70 лет (27,2%), в возрастной группе до 70 лет пневмония не была распознана в 18,2%.

Таблица 1

Длительность пребывания в стационаре умерших от пневмоний

Год	До суток	1–3-и сутки	4–10-е сутки	11–20-е сутки	Более 20 сут	Итого
1995	19	13	14	7	6	59
1996	14	17	10	4	4	49
1997	16	10	9	9	2	46
Всего ...	49 (31,8%)	40 (26,0%)	33 (21,4%)	20 (13,0%)	12 (7,8%)	154 (100%)

Имела место и гипердиагностика пневмоний (9,4%). Из 170 случаев с клиническим диагнозом внебольничной пневмонии лишь в 154 имелось патолого-анатомическое подтверждение диагноза. В 56,3% случаев гипердиагностики в качестве основной патологии выставлены заболевания сердечно-сосудистой системы.

Более чем в половине случаев в этой группе наблюдалась суточная летальность. Кроме того, в 25 (16,2%) случаях имела место недооценка тяжести течения заболевания, т.е. диагноз пневмонии был поставлен, но не в качестве основного заболевания, явившегося причиной смерти.

При анализе локализации и объема поражения выявлено, что преобладало двустороннее поражение — в 94 (61,0%) случаях. Из них субтотальные и тотальные пневмонии наблюдались в 65 (69,1%) случаях. Правосторонняя пневмония встречалась в 37 (24,0%) случаях, причем тотальное поражение наблюдалось в 15 (40,5%) случаях. Левостороннее поражение имело место в 23 (15%) случаях, из них тотальное поражение встречалось в 12 (52,2%) случаях. Однодолевые поражения, приведшие к смертельному исходу, встречались значительно реже — в 23 (14,9%) случаях.

По характеру экссудата чаще встречались гнойные (42,5%), фибринозно-гнойные (29,7%), серозно-гнойные (24,1%) пневмонии, реже (3,7%) — серозные и фибринозные.

Для выявления возбудителя пневмонии в 81 случае проводилось бактериологическое, бактериоскопическое и гистобактериоскопическое исследование трупного материала. В 18 случаях проводилось только бактериоскопическое исследование мазков-отпечатков с поверхности разрезов легких, окрашенных по Граму. Во всех этих случаях были выявлены грамположительные диплококки, которые были расценены как пневмококки. В 63 случаях проводилось бактериологическое исследование участков легочной ткани.

Анализ микрофлоры пневмонических очагов показал превалирование грамположительной микрофлоры (43,2%) над грамотрицательной (34,5%); табл.2.

Первое место в этиологической структуре пневмоний с летальным исходом занимает пневмококк (28,4%), что совпадает с данными Е.В.Никоновой и соавт. [2], Н.К.Пермякова [3]. Также значительное место занимает ассоциация грамположительной и

грамотрицательной флоры (13,6%), *Klebsiella pneumoniae* (9,9%). В 8,6% случаев микрофлоры не было выявлено. Возможно, в этих случаях имела место анаэробная микрофлора.

Осложнения отмечены в 101 (65,6%) случае. Осложнения, связанные с нагноением (абсцедирование, гангрена легкого, эмпиема, пиопневмоторокс) встречались в 73,3%, плеврит — в 23,8%, менингит — в 2,9% случаев.

По данным литературы, первое место занимают плевриты, а абсцедирование — второе [3].

На течение заболевания оказали влияние социальные условия больных. Из 154 больных, умерших от

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования пневмонических очагов (1995–1997 гг.)

Микрофлора	Количество случаев	%
Грамположительная	35	43,2
<i>Str.pneumoniae</i>	23	28,4
<i>Staph.aureus</i>	5	6,2
<i>Strept.pyogenes</i>	3	3,7
<i>Staph.epidermidis</i>	4	4,9
Грамотрицательная	28	34,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	9,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3,7
<i>E.coli</i>	4	4,9
<i>Proteus</i>	2	2,5
<i>Enterobacter aggl.</i>	4	4,9
Другие	2	2,5
Ассоциации грамотрицательной микрофлоры	5	6,2
Смешанная микрофлора	11	13,6
Микрофлора не высеяна	7	8,7
Всего ...	81	100

пневмонии, 57,0% имели отягощенный социальный статус. Среди них было 10,4% больных хроническим алкоголизмом, 2,6% наркоманией, 14,9% поступили в стационар в состоянии алкогольного опьянения, 10,4% пациентов имели алиментарную дистрофию и кахексию; 4,5% — педикулез и чесотку. Кроме того, 10,3% больных поступили в медчасть из мест лишения свободы, а 3,9% были лица без определенного места жительства.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что сохраняется недостаточный уровень диагностики внебольничных пневмоний (гиподиагностика в 18,8% случаев). Чаще умирают мужчины трудоспособного возраста. Преобладает смертность в первые 3 сут пребывания в стационаре (57,8%). Пневмонии с летальным исходом чаще были двусторонние субтотальные и тотальные.

Наиболее распространенным возбудителем является пневмококк. Чаще умирали больные с отягощенным социальным статусом (57%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е., Тихомиров Е.С. В кн.: Комаров Ф.И., Гембицкий Е.В. (ред.) Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. М.; 1991; т.2: 30–90.
2. Никонова Е.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М., Осадчая В.В. Частота встречаемости, этиология и ошибки в диагностике пневмоний в стационарах общего профиля. Арх. пат. 1996; 4: 67–69.
3. Пермяков Н.К., Баринаева М.В. Патоморфология острых воспалительных заболеваний легких по данным аутопсии. Пульмонология 1998; 3: 59–63.
4. Черемисина И.А., Черняев А.Л., Ковальский Г.Б., Грантынь В.А. Пневмонии и их диагностика в стационарах Санкт-Петербурга по данным аутопсий. Там же 1997; 1: 13–18.

Поступила 10.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24–002:312.2

И.В.Смоленов¹, Л.М.Огородова², А.П.Ребров⁴, О.С.Кобякова², А.А.Пунин³,
Ю.В.Пономарева¹, Ю.А.Стреж⁵, Т.В.Сметаненко², Н.А.Кароли⁴, Н.Г.Машукова⁶

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ — СЕРЕТИДА МУЛЬТИДИСКА У БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (результаты открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования "ADULT-STEP")

¹ Волгоградская государственная медицинская академия, ² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ³ Смоленская государственная медицинская академия,

⁴ Саратовский государственный медицинский университет, ⁵ Томская областная клиническая больница, ⁶ Ангарский астма-центр, Иркутск

EFFICACY OF SERETIDE MULTIDISK COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATE ASTHMA (THE RESULTS OF OPEN COMPARATIVE RANDOMIZED MULTICENTER STUDY "ADULT-STEP")

I.V.Smolenov, L.M.Ogorodova, A.P.Rebrov, O.S.Kobyakova, A.A.Punin,
Yu.V.Ponomareva, Yu.A.Strezh, T.V.Smetanenko, N.A.Karoli, N.G.Mashukova

Summary

This trial was aimed to researching an efficacy of the Seretide Multidisk combined therapy in patients with moderate bronchial asthma.

The "Adult-step" program was designed as a randomized opened comparative multi-center trial. It involved 65 patients with moderate asthma aged 16 to 50 years divided into two groups. The 1st group patients have received fluticazone propionate 500 mcg daily for all the treatment period (5 months) that was the "step up" mode. The 2nd group patients have received Seretide Multidisk 250/50 mcg twice a day for 12 weeks, then they were changed the treatment to the fluticazone propionate 500 mcg daily that was the "step down" mode. The control of asthma was assessed in 8 weeks by the E.Bateman's criteria. The 2nd group patients with unsatisfactory effect were expelled from the study, those of the 1st group were transferred to the "step down" mode. The study protocol included an assessment of the main asthma signs, respiratory function parameters, severity of post-exertion bronchoconstriction.

At the end of the trial 69.7% of patients taking Seretide Multidisk (the 2nd group) and 28.1% of the patients taking fluticazone propionate (the 1st group) achieved the asthma symptoms control according to the

E.Bateman's criteria. So, the initial therapy with Seretide Multidisk was more effective than the "step up" pharmacological mode in moderate asthma patients.

Резюме

Цель настоящего исследования — изучение эффективности препарата комбинированной терапии серетид мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой (БА).

Дизайн программы "Adult-step" — открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование. В работе принимали участие 65 пациентов со среднетяжелым течением БА в возрасте от 16 до 50 лет, которые были разделены на 2 группы. Пациенты группы 1 в качестве стартовой терапии получали флутиказона пропионат (ФП) в дозе 500 мкг/сут в течение всего лечебного периода (5 мес) — подход "step up". Пациентам группы 2 назначался серетид мультидиск 250/50 мкг дважды в сутки (1–3-й месяцы терапии), а затем ФП 500 мкг/сут (4–5-й месяцы) — подход "step down". Конечными показателями эффективности терапии служили критерии "хорошо контролируемой астмы" по *E.Bateman*. Протокол исследования включал также оценку выраженности основных клинических симптомов БА, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма. В случае отсутствия контроля над симптомами БА по критериям *E.Bateman* на этапе 8 нед терапии пациенты группы 2 исключались из исследования, а представители группы 1 переводились на терапию в режиме "step down" (группа 1А).

К моменту окончания исследования 69,7% пациентов из группы 2 и 28,1% представителей группы 1 достигли критериев "хорошо контролируемой астмы". Таким образом, применение подхода "step down" с использованием серетид мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой БА демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом "step up".

В пульмонологии последняя четверть XX столетия была посвящена поиску оптимальных подходов к базисной терапии бронхиальной астмы (БА). В действующей в настоящее время версии Руководства по бронхиальной астме Национального института здоровья США [11] предлагается 2 фармакотерапевтических режима: "step up" и "step down". Первый из них подразумевает назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в качестве препаратов начальной терапии. В случае недостаточной эффективности такого лечения рекомендуется увеличение дозы стероидов или назначение комбинированной терапии (как правило, сочетание ИКС и пролонгированных β_2 -агонистов) — "ступень вверх". Подход "step down" означает старт терапии с более высокой ступени, чем того требует тяжесть заболевания. Это обеспечивает достижение быстрого контроля над симптомами БА с последующим сокращением объема противовоспалительной терапии — "ступень вниз". В конце 90-х годов XX века в многочисленных исследованиях [2,6,8] доказан лучший эффект стратегии "step down" у больных с персистирующей БА. Данный фармакотерапевтический режим продемонстрировал большую клиническую эффективность в отношении скорости достижения контроля над симптомами болезни, а также влияния на качество жизни больных БА. Однако в реальной клинической практике оба подхода имеют право на существование, исходя из возможностей и предпочтений пациента.

Начало XXI века совпало с внедрением новых принципов базисной терапии БА. В целом ряде работ и недавнем метаанализе показаны преимущества комбинированной терапии сальметерол+ИКС по сравнению с повышением дозы ИКС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, что объясняется эффектом синергизма противовоспа-

лительного действия указанных препаратов [4,10,12]. Таким образом, в настоящее время комбинированная терапия является наиболее научно обоснованным и доказательным с точки зрения клинической эффективности подходом к стартовой терапии БА. Данная стратегия нашла отражение в последней редакции программы GINA (2002 г.), согласно которой, начиная с 3-й ступени (среднетяжелая персистирующая астма), назначение одного из вариантов комбинированной терапии является обязательным [7].

В этой связи разрабатываются новые средства комбинированной терапии БА, которые, помимо высокой клинической эффективности, упрощают терапевтический режим, предоставляют возможности для гибкого подбора доз, обладают привлекательным дизайном, тем самым способствуя росту кооперативности между пациентом и здравоохранительными инициативами. Первым представителем новой генерации препаратов комбинированной терапии является серетид мультидиск ("GlaxoSmithKline"), сочетающий различные дозы ИКС с оптимальным профилем безопасности (флутиказона пропионат) и селективный β_2 -агонист длительного действия (сальметерол). С внедрением серетид мультидиска в широкую клиническую практику в России связаны большие надежды в отношении оптимизации подходов к стартовой терапии при БА.

Цель настоящего исследования — комплексная оценка эффективности комбинированной терапии препаратом серетид мультидиск у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой.

Дизайн и методы исследования

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование "Adult-step" проводилось

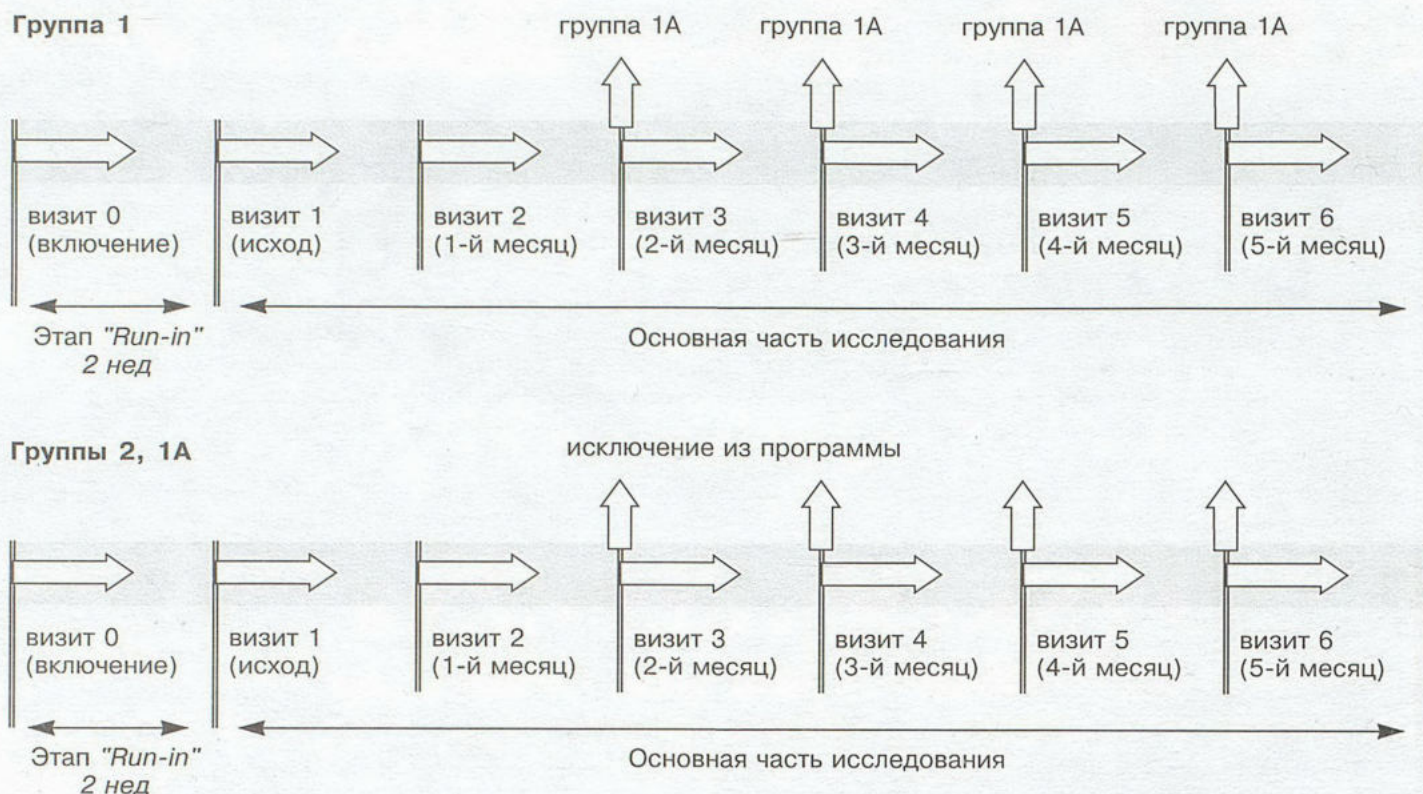


Рис. 1. Схема программы "Adult-step".

в 4 регионах РФ: Волгограде, Саратове, Смоленске, Томске. В исследование было включено 65 пациентов, соответствующих следующим критериям отбора:

- амбулаторные больные в возрасте от 16 до 50 лет с ранее подтвержденными данными инструментального исследования ($ОФВ_1 < 80\%$, обратимость обструкции при пробе с короткодействующим β_2 -агонистом $> 15\%$, суточная вариабельность пиковой скорости потока $> 20\%$) и диагнозом "бронхиальная астма";
- пациенты, правильно пользующиеся ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные со среднетяжелым течением заболевания (согласно критериями *GINA*) [7].

Все пациенты были ознакомлены с целью проведения настоящего исследования, после чего дали письменное информированное согласие на участие в этом проекте.

Критериями исключения служили использование системных и ИКС в течение месяца до начала исследования, острые респираторные заболевания в течение 3 нед, предшествующих включению в исследование; наличие декомпенсированных заболеваний внутренних органов, способных повлиять на результаты исследования, а также неспособность пациента адекватно выполнить стандартный тест с дозированной физической нагрузкой.

Исследование "Adult-step" состояло из двух этапов (рис.1). Во время подготовительного этапа "run-in",

продолжавшегося 2 нед, предполагалось оценить исходную тяжесть БА и подтвердить соответствие пациента критериям отбора. В это время пациенты не получали препаратов базисной терапии. Второй этап предполагал назначение 2 вариантов активной терапии: подхода "step down" (серетид мультидиск 50/250 в течение 3 мес с последующим переводом пациента на терапию флутиказона пропионатом (ФП) в дозе 500 мкг/сут) и подхода "step up", подразумевавшего начало терапии с назначения ФП в дозе 500 мкг/сут, в случае недостаточной его эффективности перевода пациента на комбинированную терапию. Общая продолжительность проекта составила 5,5 мес.

Перед началом второго этапа настоящего исследования, а затем и ежемесячно проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

- определение выраженности клинических симптомов БА за предшествующие 4 нед (число дневных и ночных симптомов, количества дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;
- проведение пикфлоуметрии с целью определения среднесуточных показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) и суточной лабильности бронхов;
- исследование переносимости физической нагрузки (наличие и степень выраженности постнагрузочного бронхоспазма — ПНБ) [3];
- оценка функции внешнего дыхания: спирометрия,

кривая поток — объем по стандартной методике (*Master Lab Pro "Erich Jaeger"*);

- анализ уровня контроля над симптомами БА по критериям *E.Bateman*:

минимальное число дневных симптомов (оценка по шкале дневных симптомов <1);
минимальное число ночных симптомов (оценка по шкале ночных симптомов $<0,05$);
потребность в бронхолитиках "по требованию" менее 2 доз в сутки;
отсутствие обращений за неотложной помощью;
ПСВ (среднесуточные значения) $>80\%$;
суточная лабильность бронхов $<20\%$;
отсутствие побочных эффектов от проводимой терапии.

Указанные критерии, предложенные *E.Bateman* в 1999 г. [5], являются количественными характеристиками "хорошо контролируемой астмы" и в данном проекте использовались в качестве показателей эффективности терапии.

Безопасность изучаемых режимов терапии оценивалась путем регистрации нежелательных лекарственных реакций методом открытого стандартного вопроса.

Фармакотерапевтические режимы

На втором этапе после оценки соответствия критериям включения/исключения пациенты методом рандомизации разделялись на 2 клинические группы в зависимости от фармакотерапевтического режима: 1) пациенты, получавшие ФП 500 мкг/сут в течение всего лечебного периода, — 32 человека (группа 1 — подход "step up"); 2) пациенты, получавшие серетид мультидиск 250/50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день (1–3-й месяцы терапии), а затем ФП 500 мкг/сут (4–5-й месяцы) — 33 человека (группа 2 — подход "step down").

Рандомизация осуществлялась координатором исследования, больные были стратифицированы по показателю "число дневных симптомов".

Согласно дизайну настоящего исследования представители группы 2, не достигшие критериев "хорошо контролируемой астмы" в течение 8 нед терапии, исключались из программы, а пациенты группы 1 переводились в группу 1А, где им назначался объем терапии, соответствующий подходу "step down" (рис.1).

В случае развития обострения на втором этапе исследования использовалась следующая тактика:

- увеличение суточной дозы короткодействующих β_2 -агонистов;
- увеличение объема противовоспалительной терапии, сопровождающееся:
 - в группе 1 — исключением из данной группы и перевод в группу 1А;
 - в группах 2, 1А — исключение больного из программы с возможным назначением систем-

ных кортикостероидов и/или другой, необходимой по мнению исследователя, терапии.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ "*Statistica for Windows 5.0*". Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X — среднее арифметическое, SE — ошибка среднего.

Исходная характеристика пациентов

В проекте "*Adult-step*" принимали участие 65 пациентов: 20 мужчин и 45 женщин. Средний возраст пациентов в анализируемых группах составил $36,2 \pm 1,9$ года (от 16 до 50 лет); стаж болезни — $10,2 \pm 1,4$ года; число обострений $1,3 \pm 0,14$ в год. В результате наблюдения пациентов в течение 4 нед, предшествующих включению в программу, установлены следующие характеристики течения БА: частота дневных симптомов — $2,34 \pm 0,15$; ночных — $2,03 \pm 0,15$; уровень ОФВ₁ — $70,9 \pm 2,8\%$; наличие ПНБ зарегистрировано у 87,5% пациентов. Таким образом, пациенты, принимавшие участие в исследовании, соответствовали критериям среднетяжелой БА (*GINA*).

Результаты и обсуждение

Динамика клинко-функциональных показателей у пациентов, получавших серетид мультидиск — подход "step down"

Статистически значимая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов БА, частоты применения β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов, количества бессимптомных дней была отмечена у пациентов, получавших серетид мультидиск (группа 2) уже через 4 нед терапии (рис.2, а–е). Указанная тенденция сохранялась до окончания настоящего исследования, но была менее выражена. Кроме того, уже на 4-й неделе терапии зарегистрирован достоверный прирост величины ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями этого показателя. К моменту окончания программы величина ОФВ₁ у пациентов, использовавших фармакотерапевтический режим "step down", составила $96,67 \pm 2,6\%$ (рис.2, ж). Сходная ситуация отмечалась и в отношении ПНБ. Так, по окончании 4 нед терапии положительная проба с физической нагрузкой была отмечена только у 15% больных группы 2. К моменту завершения исследования ПНБ отсутствовал у всех пациентов этой группы (рис.2, з).

В процессе проведения программы обострение БА зарегистрировано только у одного пациента, получавшего серетид мультидиск.

На различных этапах исследования из группы 2 было исключено 30,3% больных, которым не удалось достичь стандарта "хорошо контролируемой астмы". Следует отметить, что поводом для исключе-

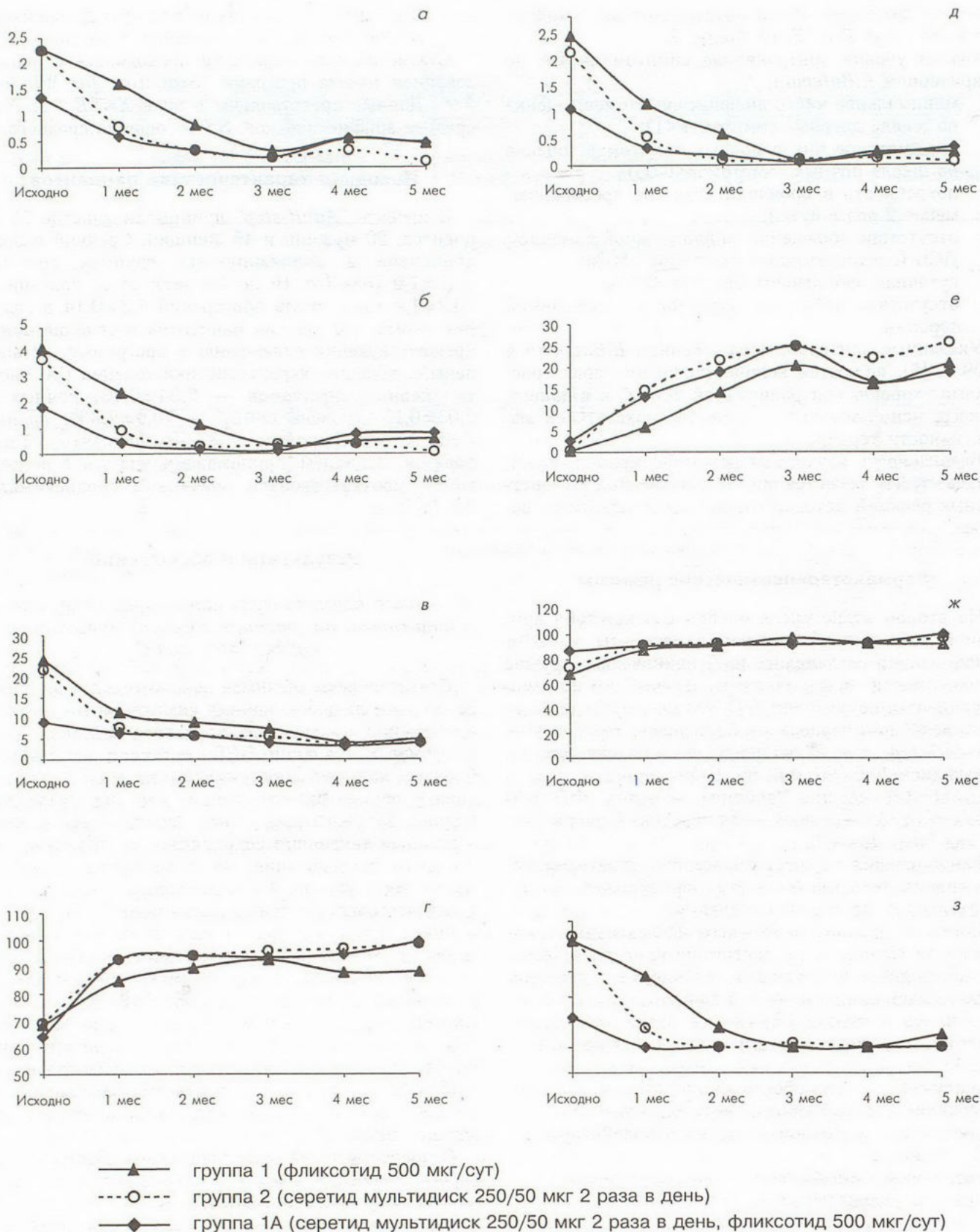


Рис.2. Сравнительная динамика клинично-функциональных показателей у пациентов, получавших различные фармакотерапевтические режимы. а — число дневных симптомов; б — кратность приема бронхолитиков; в — суточная вариабельность ПСВ; г — среднесуточные показатели ПСВ; д — число дневных симптомов; е — число бессимптомных дней; ж — показатели ОФВ₁; з — % больных с постнагрузочным бронхоспазмом.



Рис. 3. Число пациентов, достигших критериев "хорошо контролируемой астмы" на разных этапах терапии.

ния из проекта являлось несоответствие хотя бы одному из 7 критериев контроля по *E. Bateman*.

Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших фликсотид — подход "step up"

Динамика дневных, ночных симптомов БА, потребности в бронхолитиках, СЛБ, среднесуточных значений ПСВ, количества бессимптомных дней у пациентов группы 1 в процессе проведения исследования была в целом положительной. Однако редукция указанных клинико-функциональных показателей значительно менее выражена, чем у пациентов, получавших в качестве начальной терапии серетид мультидиск (рис. 2, а–е). Кроме того, на 4-й неделе 56,25% пациентов, получавших ФП, продемонстрировали положительный результат провокационного теста с физической нагрузкой, а по окончании исследования ПНБ сохранялся у 10% больных (рис. 2, з).

Необходимо отметить, что в процессе лечения из группы 1, согласно требованиям протокола исследования "Adult-step", были исключены большинство (71,88%) пациентов по причине отсутствия контроля над симптомами болезни (против 30,3% пациентов, получавших серетид мультидиск). Кроме того, у представителей данной группы зафиксировано 3 случая развития обострения БА.

Анализ уровня контроля над симптомами болезни у пациентов со среднетяжелой БА

Применение изучаемых режимов стартовой терапии ("step up" и "step down") у пациентов, страдающих среднетяжелой БА, в целом позволяет получить положительную динамику клинико-функциональных показателей, характеризующих тяжесть заболевания. Однако возможность достижения контроля в значительной степени обусловлена выбором фармакотерапевтического подхода (рис. 3). Так, среди пациентов, получавших терапию в режиме "step down", к моменту завершения исследования критериев "хоро-

шо контролируемой астмы" достигли 69,7%. В группе больных, использовавших фармакотерапевтический режим "step up", соответствие указанным критериям контроля над симптомами болезни продемонстрировали лишь 28,12% пациентов.

Таким образом, подход "step down" с использованием препарата серетид мультидиск демонстрирует превосходящую клинико-функциональную эффективность у пациентов, страдающих среднетяжелой БА. Дополнительным подтверждением служит тот факт, что при переводе больных с ФП (фликсотид) на комбинированную терапию серетидом мультидиск (группа 1А), уже через 4 нед терапии удавалось достичь статистически значимой динамики изучаемых клинико-функциональных показателей, а также эффективного устранения ПНБ (рис. 2, а–з).

При анализе уровня контроля над симптомами БА обращает внимание, что независимо от назначенного режима терапии максимальное число пациентов достигает критериев "хорошо контролируемой астмы" на этапе 8 нед: 87,9% участников группы 2 и 46,9% представителей группы 1, а в дальнейшем отмечается некоторое снижение данного показателя (см. рис. 3). Объяснением на первый взгляд парадоксального явления служит тот факт, что "step" (пересмотр объема терапии) настоящего исследования составил 2 мес. Полученные результаты свидетельствуют, что такая продолжительность стартовой терапии явно недостаточна. Эта точка зрения подтверждается и данными литературы [1, 7, 9], согласно которым оптимальная продолжительность стартовой терапии в режиме "step down" 3 мес.

Выводы

1. Подход "step down" с применением серетид мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой бронхиальной астмой демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом "step up".
2. У большинства (69,7%) больных среднетяжелой бронхиальной астмой возможно достижение критериев "хорошо контролируемой астмы" по *E. Bateman* по окончании 20-недельного курса комбинированной терапии препаратом серетид мультидиск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control; возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 15–21.
2. Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А. и др. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down? Пульмонология 2000; 2: 62–70.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы "Стандартизация тестов легочной функции". Официальный отчет Европейского респираторного общества. М.: Пульмонология; 1993.
4. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetate in asthma. Chest 1999; 116: 625.

5. *Bateman E.D.* Simplifying asthma treatment. Berlin: ICC; 1999.
6. *Busse W.W., Nelson J., Wolfe J.* Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 1075.
7. Global strategy for asthma management and prevention web site: <http://www.ginasthma.com>.
8. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield I. et al.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219.
9. *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 (12): 1687–1693.
10. *Markham A., Adkins J.C.* Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 591.
11. 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.
12. *Shewsbury S., Pyke S., Britton I.* A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368.

Поступила 18.05.02

© БЕЗЛЕПКО А.В., 2002

УДК 616.233–002.2–085.234

А.В.Безлепко

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ (сообщение второе)¹

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF ERESPAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS (Report II)

A.V.Bezlepko

Summary

The open study of efficiency and safety of long-term use of Erespal (fenspiride) in patients with chronic obstructive bronchitis (COB) was conducted. The study group included COB patients with stable course of the disease during the previous 2 months; the forced expiratory volume for the 1st sec (FEV₁) was 50–70% of the predictive values; P_aO₂ was 65 to 80 mm Hg. It corresponded to the moderate COPD (FP). The patients receiving glucocorticosteroids (oral or inhaled) and having severe underlying diseases as well as those with acute or exacerbations of chronic diseases were not included in the investigation. The therapy with Erespal was performed in outpatient conditions for 3 months in the daily dose of 160 mg. The drug was re-administered after three-month interval for another 3 months and longer if the cellular ratio in the bronchial mucosa changed in favour of neutrophils or clinical and laboratory parameters worsened. A control examination was performed in a hospital at the end of each month for the first 3-month period (M0-M3) and every 3 months subsequently (M6, M9, M12). The drug efficiency was evaluated on the basis of visual analog scales assessing cough, dyspnea, sputum production; the blood gas content, lung function test, endoscopic features of tracheobronchial tree and cellular content of the bronchial mucosa. When finished the study (M12) the significant ($p < 0.05$) improvement in the clinical, laboratory and functional parameters was revealed. The cytogram of tracheobronchial mucosa showed the cell ratio in all the patients tended to the normal values. Nobody of the patients had the disease exacerbation for all the treatment period. FEV₁ and Δ FEV₁ worsening, ECG abnormalities, liver or kidneys, or other organs dysfunction were not also revealed. Side effects of Erespal (epigastric discomfort, nausea, heartburn, xerostomia, sleepiness and hypotension) were observed only in 6 (12.2%) patients and did not require the drug cancellation under medication correction. So, the long-term use of the Erespal both as monotherapy and in combination with broncholytic agents is an effective anti-inflammatory therapeutic method for COPD patients. Long-term use of the drug allows to decrease the disease manifestations, to slow its progression and to improve the quality of life in COPD patients.

Резюме

Проведено открытое исследование эффективности и безопасности длительного применения эреспала (фенспирида) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). В группу

¹ *Безлепко А.В.* Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Пульмонология. 2001; 2: 80–90.

исследования включали больных ХОБ, у которых предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) составлял 50–70% от нормальных значений; p_aO_2 — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало средней степени тяжести хронической обструктивной болезни легких — ХОБЛ (ФП). В исследование не включали больных, получавших терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) и имевших тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических заболеваний. Лечение эреспалом проводилось амбулаторно в течение 3 мес в суточной дозе 160 мг. Затем после 3-месячного перерыва при изменении клеточного соотношения слизистой бронхов в пользу нейтрофилов, а также ухудшении клинико-лабораторных показателей эреспал назначали повторно на 3 мес и более. Контрольное обследование проводили в стационаре в первые 3 мес в конце каждого месяца лечения (М0–М3), в последующем через каждые 3 мес (М6, М9, М12). Эффективность препарата оценивали по визуальным аналоговым шкалам выраженности кашля, одышки, наличия мокроты, показателям газового состава крови, функции внешнего дыхания, эндоскопической картине трахеобронхиального дерева и клеточному составу слизистой бронхов. На момент окончания исследования (М12) выявлено достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей. В цитограмме слизистой трахеобронхиального дерева соотношение клеточных элементов у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме. В течение всего периода лечения эреспалом ни у кого из больных не было обострения заболевания, а также ухудшения FEV_1 , ΔFEV_1 , изменений ЭКГ, функциональных показателей печени, почек и других органов. Нежелательные явления эреспала (дискомфорт в эпигастрии, поташнивание, изжога, сухость во рту, сонливость и гипотония) наблюдались лишь у 6 (12,2%) больных и не требовали отмены препарата после медикаментозной коррекции. Таким образом, длительное применение эреспала как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами является эффективным способом противовоспалительного лечения больных ХОБЛ. Длительное его применение позволяет уменьшить проявления заболевания и замедлить его прогрессирование, а также улучшить качество жизни больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. В настоящее время считается одной из болезней века из-за неуклонного роста заболеваемости, инвалидизации и летальности, а также колоссального ущерба, наносимого обществу [1,3,13]. Смертность от ХОБЛ растет быстрее смертности от других причин, исключая СПИД, и занимает в России 4–5-е место [1,2,3].

Взгляды на механизмы развития ХОБЛ в последние годы подверглись существенному пересмотру. Так, в частности, наряду с необратимыми обструктивными изменениями доказана возможность и обратимой обструкции. Пристальное внимание привлекает и феномен гиперреактивности, обнаруженной у значительного числа больных ХОБЛ [2].

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором различные препараты назначают в соответствии со степенью тяжести заболевания. Перечень основных фармакологических групп включает: М-холинолитики, симпатомиметики, метилксантины, муколитики, глюкокортикостероиды, антибиотики. В качестве базисной терапии рекомендуется использование бронхорасширяющих препаратов [1,6]. Вместе с тем ХОБЛ независимо от степени тяжести рассматривается как хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей [1,3]. Исходя из этого, противовоспалительная терапия также должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ. Федеральная программа, посвященная этому заболеванию (1999 г.), и международный документ GOLD (Глобальная инициатива: стратегия ведения

больных ХОБЛ) (2001 г.) в качестве противовоспалительной терапии рекомендуют использование глюкокортикоидных (ГКС) гормонов. Однако не доказана их способность приостановить неуклонное падение FEV_1 , а длительное системное назначение ГКС влечет за собой большой спектр системных побочных эффектов и не рекомендуется. Поэтому постоянно ведутся поиски новых эффективных противовоспалительных средств для терапии ХОБЛ [3,6].

В этой связи все больше привлекает внимание эреспал (фенспирид) — препарат с противовоспалительным действием, разработанный для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей фирмой «Servier» [5,10–12]. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность и хорошая переносимость [4,14].

Целью нашего клинического исследования было изучение эффективности и безопасности длительного применения эреспала у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Материалы и методы

Наблюдались 49 больных ХОБ (43 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст $59,1 \pm 9,9$ года), из них 45 (91,8%) курящих и 4 (8,2%) прекративших курить в течение нескольких лет. Средний индекс курения составил 17,2 пачек-лет. 33 (67,3%) больных связывали развитие ХОБ с частыми простудными заболеваниями, 25 (51%) — с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, контакт с токсическими парами и газами, радиация,

ионизирующее излучение, запыленность) имели 42 (85,7%) пациента. Средняя длительность заболевания составила $16,8 \pm 9,6$ года. Обострения были в среднем 3 раза в год и требовали медицинского вмешательства.

Основанием для включения в исследование было наличие у больного:

- хронического бронхита (ежедневный кашель с мокротой в течение 3 или более месяцев в году) на протяжении 2 лет и более; отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии, подтвержденной кожными тестами, эозинофилии крови и мокроты; нормальные значения IgE; отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой; суточная вариабельность FEV_1 менее 10% [13],
- бронхиальной обструкции (FEV_1 от 50 до 70% нормальных значений),
- отсутствие клинических признаков обострения ХОБ в предшествующие 2 мес,
- отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой.

Обязательным было получение у каждого пациента информированного согласия.

В исследование не включались больные, получавшие терапию ГКС (пероральные или ингаляционные) и нестероидными противовоспалительными препаратами на момент включения в исследование; больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями; с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний.

Исследование проводилось в два этапа.

Первый этап — скрининговый отбор больных, второй — активное лечение эреспалом и динамическое наблюдение за больными.

Этап скринингового отбора больных (1 нед) состоял из первичного (поликлинического) и окончательного (стационарного) обследования. После стационарного, 3–4-дневного обследования (этап М0) и включения в группу исследования больным назначали эреспал в дозе 160 мг/сут. Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес постоянно. В последующем после 3-месячного перерыва эреспал назначали по показаниям на 3 мес и более.

Показания для продолжения лечения эреспалом:

- ухудшение клинических, лабораторных и функциональных показателей больных, при отсутствии признаков обострения ХОБ,
- изменение соотношения клеточного состава слизистой бронхов и бронхоальвеолярного лаважа в пользу нейтрофилов.

Контрольное обследование проводили в стационаре (3–4 дня) в первые 3 мес в конце каждого месяца (М1, М2, М3) лечения эреспалом, затем через каждые 3 мес (М6, М9, М12). Лечение и динамическое наблюдение за больными осуществляли в течение года.

Весь период исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, оценивали кашель, наличие мокроты, одышки.

До включения в исследование 23 (46,9%) пациента принимали ипратропиум бромид в дозированном аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 11 (22,4%) еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен.

При каждом стационарном обследовании изучались жалобы больного и осуществлялся общий осмотр. Кроме того, выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием фибриногена, креатинина, глюкозы, общего белка, активности АСТ и АЛТ; исследовался газовый состав крови; определялось содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммунных комплексов. Обязательным также было исследование функции внешнего дыхания с применением бронходилатационного теста и выполнение фибробронхоскопии. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась при первичном обследовании больных, в дальнейшем — по показаниям. До начала исследования, а затем каждые 3 мес изучали показатели качества жизни больных с помощью адаптированной русскоязычной версии «Респираторной анкеты госпиталя Святого Георгия», Лондон (РАСГ). Анкета состоит из 76 вопросов, которые сгруппированы в 3 раздела: 1-й — «Симптомы» — характеризует изменение состояния, связанное с респираторными симптомами; 2-й — «Активность» — характеризует физическую активность; 3-й — «Последствия» — характеризует психологические последствия болезни. Кроме того, рассчитывали сумму баллов анкеты — «Итоговая оценка» [8].

Выраженность одышки, кашля, продукции мокроты оценивали по балльной системе шкалы симптомов больных ХОБЛ с включением в шкалу оценки диспноэ по *Medical Research Council Dyspnea Scale* [9].

Общеклинические анализы крови и мочи выполняли по общепринятым методикам. Биохимическое исследование крови производилось на аппарате «Техникон». Иммуноглобулины определяли по методу Манчини, анализ газового состава крови — экспресс-методом на автоматическом анализаторе «*Rapid lab-348*» («*Bauer*»). Исследование проводили в спокойном состоянии больного. Брали капиллярную кровь из пальца, артериализованную интенсивным нагреванием пальца в горячей воде.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток–объем на компьютерном спироанализаторе «*Pulmonet-III*» (Голландия). За 8 ч до начала исследования прекращалась терапия антихолинергическими препаратами, симпатомиметиками, метилксантинами короткого действия. На момент исследования ни один пациент не получал теофиллины и β_2 -агонисты пролонгированного действия. Спирометрия анализировалась по следующим показателям: форсированной жизненной емкости легких (FVC), объему форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), форсированному среднеэкспираторному потоку (FEF_{25-75}), пиковой остаточной скорости выдоха (PEFR). Полученные результаты оценивали сопостав-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных ХОБ (n=49) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Лабораторный показатель	Числовое значение	
Кашель	2,38±0,3	
Мокрота	} балл	1,67±0,2
Одышка		3,78±0,8
Гемоглобин, г/л	156,6±4,6	
Число эритроцитов, 10 ⁹ /л	5,4±0,6	
p _a O ₂ , мм рт.ст.	72,7±3,2	
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	36,9±2,8	

лением полученных данных с должными величинами. Бронходилатационный тест проводили ингаляцией ипратропиума бромидом в дозе 80 мкг. Бронходилатационный ответ измеряли через 30–40 мин. Обратимость обструкции изучали по приросту FEV_1 к должным величинам (ΔFEV_1). Расчет производили по формуле [1]. Бронхиальную обструкцию считали обратимой при $\Delta FEV_1 \geq 15\%$.

Состояние трахеобронхиального дерева оценивали при помощи фибробронхоскопа «Olympus BF P20». Проведению эндоскопии предшествовала премедикация атропином (1 мл 0,1% раствора) и транквилизатором (реланиум, 1 мл), которые вводили внутримышечно. Исследование проводили в утренние часы натощак. Местную анестезию верхних дыхательных путей (носовых ходов, глотки, надгортанника, голосовых связок) осуществляли с помощью 10% раствора лидокаина (спрей). Для анестезии трахеи и бронхов использовался 2% раствор лидокаина по общепринятой методике. После визуального осмотра бронхов фибробронхоскоп устанавливали в устье правого сегментарного бронха (N 4–5) и дробными дозами по 50 мл шприцем под давлением (для преодоления сопротивления узкого рабочего канала фиброскопа) вводили стерильный физиологический раствор с pH 7,2–7,4, нагретый до 37°C. Каждую порцию смыва аспирировали через биопсийный канал фибробронхоскопа в стерильный флакон. После сбора бронхоальвеолярного смыва (БАС) из той же зоны выполняли браш-биопсию слизистой дистального отдела бронха. БАС исследовали общеклиническим методом с изучением состояния секрета, наличия в нем белка, лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, показателей цитоза. БАС оценивали также по микробиологическим (культурально) и цитологическим показателям. Для цитологического исследования (после удаления слизи методом фильтрации) лаважную жидкость центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин на обычной центрифуге. Из осадка готовили мазки. Мазки браш-биопсии и лаважной жидкости

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания (в % от должного) больных ХОБ (n=49) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Показатель функции внешнего дыхания	Числовое значение
FVC	66,72±3,4
FEV_1	68,1±2,8
ΔFEV_1	5,6±1,8
FEF_{25}	41,8±2,6
FEF_{50}	48,2±3,1
FEF_{75}	42,8±2,2
PEFR	64,3±2,8

высушивали на воздухе, затем фиксировали раствором Май-Грюнвальда и окрашивали в течение 4 мин по Романовскому-Гимза. Микроскопию проводили под иммерсией (ув. 90×7×1,5), считали 500 клеток. При этом учитывали альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и др. Клетки бронхиального эпителия в мазке БАС не учитывали в связи с их незначительным количеством.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 49 больных с ХОБ. Этап лечения завершили все пациенты.

Клинико-лабораторные (табл.1) и функциональные (табл.2) показатели первичного обследования подтвердили, что все больные отвечали критериям средней степени тяжести ХОБЛ (ФП) и предъявляли жалобы на кашель со слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, выраженность которых отражена в табл.1.

У 44 (89,2%) пациентов в легких выслушивались свистящие хрипы при форсированном выдохе, из них у 27 (61,4%) при спокойном дыхании.

При эндоскопическом исследовании только у 5 (10,2%) человек картина трахеобронхиального дерева была нормальной, у 44 (89,8%) больных выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита. Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 29 (65,9%) больных: у 25 слизистого и у 4 слизистогнойного характера. Данные цитологического исследования лаважной жидкости и мазков слизистой бронхов свидетельствовали о наличии у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл.3).

Таблица 3

Клеточный состав (в %) слизистой бронхов больных ХОБ ($n=49$) на момент включения в исследование, $M \pm \sigma$

Клеточный состав	Числовое значение
Макрофаги	$16,4 \pm 9,8$
Нейтрофилы	$78,6 \pm 6,9$
Лимфоциты	$5,0 \pm 0,9$

Сопоставление результатов цитогрaмм БАС и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между ними ($p > 0,05$), что свидетельствует о взаимозаменяемости методов.

К моменту окончания лечения практически все больные отметили улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности одышки, снижении частоты приступов кашля, а также в уменьшении количества отделяемой мокроты (рис.1). Однако клинико-лабораторные и функциональные показатели больных в периоды лечения эреспалом (М1–М3, М6–М12) были лучше по сравнению с периодом, когда эреспал был отменен (М3–М6). После 3-месячного перерыва в лечении 31 (63,3%) больной принимал эреспал постоянно, остальные больные — с максимальными перерывами в 1–2 мес.

Положительная динамика клинической картины коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей. При этом достоверно повысилось p_aO_2 и снизилось p_aCO_2 ; средние показатели S_aO_2 увеличились с 92,3 до 94,9%, хотя этот прирост оказался статистически не значимым (рис.2).

В результате проведенного лечения у больных ХОБ к моменту окончания лечения отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении таких прогностически благоприятных показателей функции внешне-

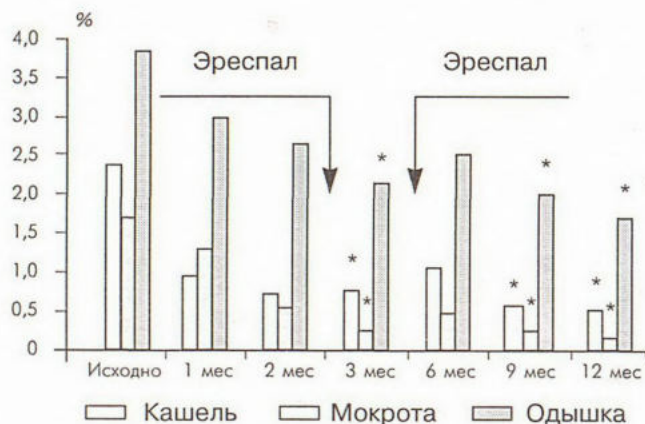


Рис.1. Динамика выраженности клинических показателей больных ХОБ в ходе лечения эреспалом.

Здесь и на рис.2–5: * — $p < 0,05$ по сравнению с этапом до лечения.

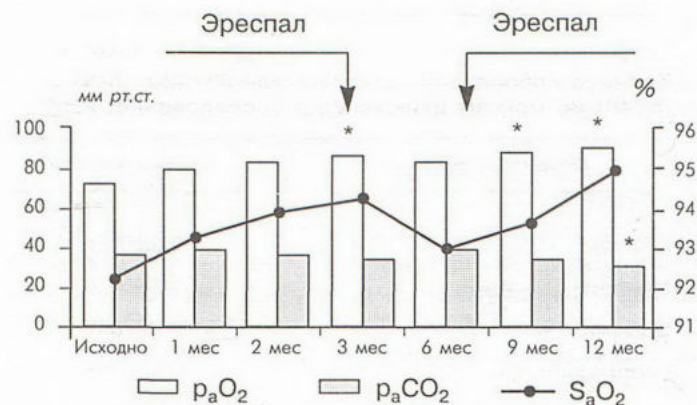


Рис.2. Показатели газового состава крови.

го дыхания, как FEV_1 , FEF_{25} , FEF_{75} , а также в статистически достоверном приросте ΔFEV_1 (рис.3).

Одновременно с улучшением клинических, лабораторных и функциональных показателей у больных отмечена положительная динамика эндоскопической картины. К моменту окончания исследования только у 3 (6,1%) больных сохранились признаки катарального эндобронхита, у остальных 46 (93,9%) больных картина трахеобронхиального дерева была нормальной.

Существенно изменился и клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис.4).

В цитогрaмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 2 (7,1%) больных сохранились умеренные признаки воспаления.

Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости.

Улучшение самочувствия больных на фоне приема эреспала повлияло и на ранее проводимую бронхолитическую терапию (табл.4).

До включения в исследование 23 (46,9%) больных применяли ипратропиум бромид в дозированном

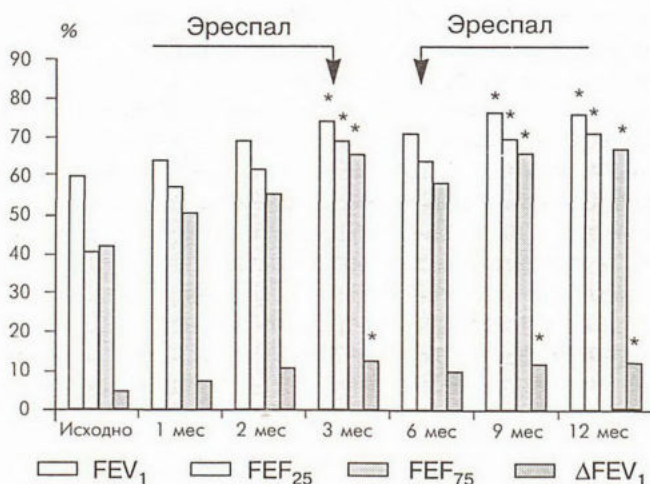


Рис.3. Показатели функции внешнего дыхания.

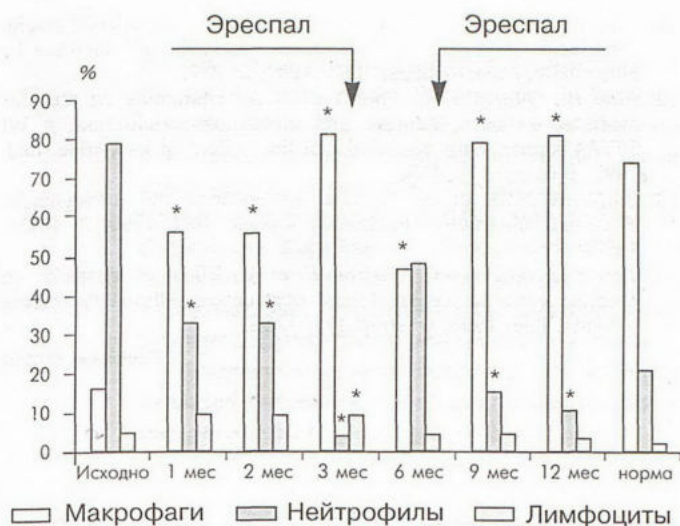


Рис.4. Показатели клеточного состава слизистой бронхов.

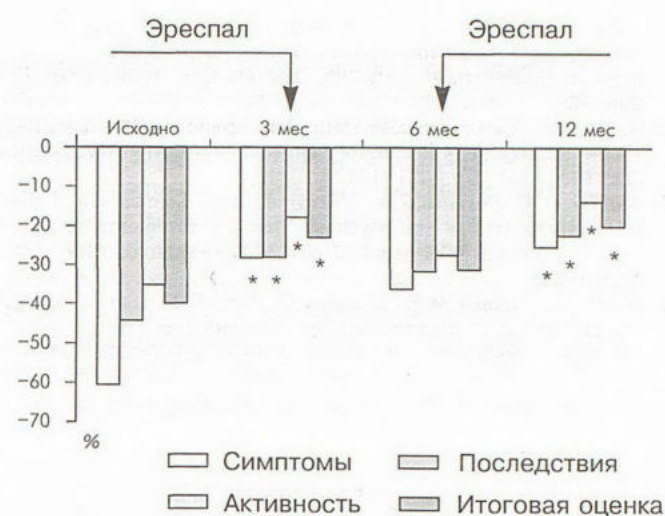


Рис.5. Влияние эреспала на качество жизни больных ХОБ.

аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 11 (22,4%) еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен. В ходе лечения эреспалом 6 (54,5%) больных отказались от применения эуфиллина и 6 (26,1%) — от ипратропиума бромида.

В течение всего периода лечения эреспалом ни у кого из больных не было обострения заболевания. Только 3 (6,1%) пациента перенесли респираторную вирусную инфекцию, которая длилась от 3 до 5 дней. Не выявлено и ухудшения FEV_1 , ΔFEV_1 , а также изменений ЭКГ, функциональных показателей печени, почек и других органов.

Нежелательные явления, связанные с приемом эреспала, отмечены у 6 (12,2%) больных. У 3 (6,1%) пациентов, имевших в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит, возникли диспептические явления в виде изжоги, боли в эпигастрии, которые прошли после назначения антацидов и применения эреспала после еды. Гипотония и сонливость наблюдалась у 2 (4,1%) и у 1 (2%) больного соответственно, которые прошли после снижения дозы и адаптации к препарату.

Одним из эффективных методов оценки состояния здоровья является изучение качества жизни — пока-

зателя, интегрирующего большое число физических и психологических характеристик больного, отражающих его способность адаптироваться к проявлению болезни [7].

Результаты анализа, представленные на рис.5, позволяют сделать вывод, что применение эреспала позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБ и неблагоприятные психологические последствия болезни и увеличить физическую активность больных.

Таким образом, у больных ХОБ даже в период ремиссии заболевания выявляются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается и данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятнее всего, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБ. В связи с этим противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения больных ХОБ.

Длительное применение эреспала (фенспирида), препарата с противовоспалительным действием, как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами, позволяет контролировать воспаление в трахеобронхиальном дереве, уменьшить проявления заболевания, а также улучшить качество жизни больных ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.; 2002.
3. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. М.; 2000.
4. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effets du fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl.2): 51–65.
5. Carre Ph., Pinelli E., Forgeue M.F. et al. In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Ibid. (2): 79–85.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Geneva WHO; 2001.

Таблица 4

Бронхолитическая терапия эреспалом 49 больных ХОБ

Препарат	До начала лечения	В ходе лечения
Ипратропиума бромид		
постоянно	23 (46,9%)	17 (34,7%)
эпизодически	14 (28,6%)	8 (16,3%)
Метилксантины	9 (18,4%)	9 (18,4%)
постоянно	11 (22,4%)	5 (10,2%)
эпизодически	7 (14,3%)	2 (4,1%)
	4 (8,2%)	3 (6,1%)

7. Guyatt G.H., Feeny D., Patrick D. Proceedings of the international conference on the measurement of quality of life as an outcome in clinical trials: postscript. *Controll. Clin. Trials.* 1991; 12: 266–269.
8. Jones P.W. Quirk of health status for chronic air flow limitation — the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327.
9. Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A. et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. *Ibid.* 1987; 135: 1229–1233.
10. Pinelli E., Frisach M.F., Crambes O., Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (suppl.18): 186S.
11. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca^{2+} increase by inflammatory macrophages. *Ibid.* 1992; 5: 237.
12. Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W1 26VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. *Ibid.* 1995; 8 (suppl.19): 43S.
13. Siafakas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1995; 8: 1398–1420.
14. Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al. Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ibid.* 1993; 6 (suppl.17): 426S.

Поступила 22.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.272.4.032.23

Е.И.Соколов, К.А.Зыков, А.Л.Пухальский, В.Г.Цыпленкова, В.И.Шевелев

ИНГАЛЯЦИИ УЛЬТРАМАЛЫХ ДОЗ АЛКИЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ¹

Лаборатория пульмонологии Московского государственного
медико-стоматологического университета, Москва

INHALATIONS OF ULTRA-LOW DOSES OF ALKYLATING DRUGS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

E.I.Sokolov, K.A.Zykov, A.L.Pukhalsky, V.G.Tsyplenkova, V.I.Shevelev

Summary

The treatment of severe steroid-dependent asthma is a very serious problem. Our aim was to work out a new method of asthma treatment with inhalations of ultra-low (non-cytotoxic) doses of an alkylating drug (Melfalan) and to investigate its efficacy and tolerability.

Forty-two patients with moderate and severe asthma, enrolled into a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, were divided into two groups: 21 patients from the Melfalan-treated group (MTG) were treated with the standard therapy plus 5 daily inhalations of 0.1 mg of Melfalan, while the control group (CG) patients (21 persons) were treated with the standard therapy plus placebo inhalations. Spirometric, biochemical, hematological and immunological data were obtained before and 10 days after the treatment. Fiberoptic bronchoscopy with further investigation of bronchial mucosa biopsies was performed in 33 of 42 patients. There were no adverse events during the study. No patient dropped out of this study. An exertion tolerance increased and exacerbation severity and frequency of β_2 -agonist inhalations markedly reduced in MTG. A positive dynamics of lung ventilation parameters ($p < 0.05$) and of the exertion tolerance was revealed in MTG, while changes in the CG were unreliable. In 60% of MTG patients histo-ultrastructural signs of bronchial epithelium regeneration were revealed.

In conclusion, our data suggest that combined therapy with inhalation of ultra-low doses of Melfalan is a safe and effective method of asthma treatment and needs further investigations.

Резюме

Лечение тяжелой бронхиальной астмы (БА) в настоящее время является серьезной проблемой. Целью исследования является разработка нового метода лечения БА ультранизкими (не цитотоксическими) дозами алкилирующего препарата мелфалана и оценка его эффективности и безопасности.

В одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 42 пациента с БА среднетяжелой и тяжелой степени. Пациентам контрольной группы (21 человек) проводилось стандартное общепринятое лечение с дополнительными ежедневными ингаляциями плацебо. Пациентам основной группы (21 человек), помимо стандартной терапии, проводились ежедневные

¹ Авторским коллективом получен патент Российской Федерации № 2162322 на изобретение "Способ лечения бронхиальной астмы и препарат для ее лечения".

ингаляции 0,1 мг мелфалана в течение 5 дней. Всем больным до и через 10 дней после лечения выполняли спирометрические, биохимические, гематологические и иммунологические исследования. У 33 из 42 пациентов проведены фибробронхоскопии с последующим гистоультраструктурным исследованием бронхобиоптатов. Побочных реакций на ингаляции ультранизких доз мелфалана не было отмечено. Ни один пациент не выбыл из исследования. Толерантность к физической нагрузке увеличилась, а частота использования β_2 -агонистов и тяжесть приступов БА в основной группе значительно снизились ($p < 0,05$). Позитивные изменения показателей функции внешнего дыхания также были более выражены у пациентов основной группы. Отмечена достоверная положительная динамика показателей клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у пациентов основной группы, в то время как изменения аналогичных параметров в контрольной группе были незначимы. У 60% пациентов основной группы после лечения отмечены гистоультраструктурные признаки регенерации эпителия.

Полученные данные показали, что ингаляционная терапия БА ультранизкими дозами мелфалана является безопасным и эффективным методом лечения данного заболевания; требуются дальнейшие разработки в этом направлении.

В последние годы в общей структуре заболеваемости и смертности отмечается тенденция к увеличению удельного веса хронических обструктивных заболеваний легких, из которых основными являются хронический бронхит и бронхиальная астма (БА). В промышленно развитых странах количество больных БА составляет около 5% населения [7]. В России более 7 млн человек страдают астмой, причем около 1 млн из них имеют тяжелые формы болезни [4,5].

БА представляет собой не только медицинскую, но и серьезную экономическую проблему. Прямые и косвенные годовые затраты, связанные с этой патологией, в США в 1998 г. составили более 12,7 млрд долларов [10].

Основой патогенеза БА являются воспалительные изменения бронхиального дерева, выраженность которых играет главную роль в формировании клинической картины заболевания и характеризуется увеличением числа активированных Т-лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [7].

Наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладают глюкокортикостероиды (ГКС), которые широко применяются для терапии БА. Разработка воспалительной теории БА привела к созданию новых групп противовоспалительных препаратов, однако появление новых лекарств и схем лечения не привело к кардинальному улучшению ситуации. Некоторые авторы даже полагают, что терапия ингаляционными ГКС является паллиативом [2]. В то же время пероральные формы ГКС зачастую назначались бессистемно и бесконтрольно, что привело к появлению большого числа пациентов, нуждающихся в поддерживающей терапии системными ГКС. Лечение таких больных представляет на настоящий момент серьезную проблему [5].

Для снижения зависимости пациента от приема пероральных ГКС применяется ряд препаратов: циклоспорин, метотрексат и др., которые позволяли снизить поддерживающую дозу ГКС. Однако их применение при БА остается сомнительным из-за большой вариабельности эффектов, значительного количества побочных реакций и ограниченного клинического опыта [6].

Активность алкилирующих соединений в настоя-

щий момент объясняется универсальным механизмом их действия, согласно которому цитостатический эффект связан с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК-ДНК, а также со вступлением в реакцию алкилирования аминокислотных остатков, в результате чего нарушается вторичная и третичная структура белковой молекулы [4].

В настоящий момент можно говорить лишь об отдельных попытках сформулировать тактику лечения стероидозависимых больных БА иммуносупрессивными препаратами.

Одним из них является мелфалан — бифункциональное алкилирующее соединение, которое (как и другие препараты этого класса) алкилирует многие внутриклеточные структуры за счет образования нестабильного иона этилениммония при режиме дозирования, применяемом в онкологической практике (10 мг/сут для больного массой тела 70 кг). Следует отметить, что наименьшая доза, применяемая в клинике, была 2,0 мг/сут [8,11].

Ранее было показано *in vitro*, что очень низкие дозы (более чем в 100 раз ниже терапевтических) алкилирующих препаратов оказывают не цитостатическое действие, призванное полностью подавить иммунный ответ, а проявляют иммуномодуляторный эффект. В экспериментах установлено, что в ультранизких дозах алкилирующие препараты не вызывают образование перекрестных сшивок ДНК-ДНК и ДНК с белками, а взаимодействуют с поверхностными клеточными рецепторами к различным цитокинам. В частности, данный эффект был выявлен в отношении тяжелой β -цепи рецептора к IL-2, блокада проведения по которому приводила к подавлению пролиферации лимфоцитов, предварительно стимулированных фитогемагглютинином или конканавалином А [9].

Как известно, CD3-лимфоциты являются "оркестрантами" воспаления в бронхиальном дереве, а IL-2 — ключевым фактором клеточной пролиферации и активации, поэтому блокада IL-2R приводит к снижению активации клеток (как лимфоцитов, так и эозинофилов), что уменьшает интенсивность воспаления в месте действия ультрамалых доз мелфалана.

Целью нашего исследования явилась разработка нового метода лечения тяжелой БА ингаляциями ультрамалых доз мелфалана².

Материалы и методы

В исследование были включены 42 больных (мужчин 22 и женщин 20), соответствующих критериям неатопической среднетяжелой и тяжелой БА, поступивших в пульмонологическое отделение Спасо-Перовского госпиталя Мира и Милосердия (Москва). Степень тяжести астмы определялась по критериям Европейской сети для изучения механизмов тяжелой астмы (*ENFUMOSA*). Средний возраст больных составил $56,4 \pm 16,9$ года. Средняя продолжительность заболевания составила 8,5 года. Табакокурением злоупотребляли 12 (29%) пациентов.

Критериями исключения из исследования являлись беременность, нарушения функции почек или печени, сахарный диабет, туберкулез, онкологические заболевания.

Из 42 человек 31 (74%) находился на постоянной поддерживающей терапии пероральными ГКС, а 11 (26%) их получали курсами. Все больные использовали бронходилататоры и большие дозы ингаляционных ГКС.

Пациенты случайным методом были разделены на 2 группы по 21 человеку в каждой (контрольная и основная). Всем пациентам контрольной группы проводилась стандартная терапия и ежедневные ингаляции плацебо (изотонический раствор хлорида натрия) в течение 5 дней, а пациентам основной группы — стандартная терапия в комбинации с ингаляциями ультранизких доз мелфалана. Ингаляции проводились в дозе 0,1 мг мелфалана ежедневно в течение 5 дней (в качестве растворителя использовался изотонический раствор хлорида натрия). Поддерживающая терапия после лечения оставалась без изменений. После проведения курса ингаляционной терапии стероидозависимым пациентам даже при хорошем самочувствии было рекомендовано не снижать обычную поддерживающую дозу пероральных ГКС.

Обследование проводилось в динамике (до и через 5 дней после окончания курса ингаляционной терапии) с использованием общеклинических (развернутый анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови), функциональных, лабораторных и специальных методов исследования.

Для удобства статистической обработки был применен клинический индекс (КИ), который рассчитывали на основании следующих показателей: одышка, кашель, толерантность к физической нагрузке, субъективное самочувствие пациента в межприступный период до и после лечения. Отдельно определялись частота использования короткодействующих ингаляционных β_2 -агонистов, а также частота и тяжесть приступов. Для оценки признаков мы использовали

5-балльную систему. Наименьшая выраженность признака соответствовала 1 баллу, наибольшая — 5. Для оценки частоты использования ингаляционных β_2 -агонистов применена следующая схема: 0–2 р/сут — 1 балл; 2–4 р/сут — 2 балла; 4–6 р/сут — 3 балла; 6–8 р/сут — 4 балла; более 8 р/сут — 5 баллов.

Анализ показателей механики дыхания проводился методом компьютерной флуометрии на системе "SuperSpiro" ("MicroMedical", Великобритания), получаемые результаты выражались в процентах к должной величине. Оценивались следующие показатели: FVC, FEV₁, PEF, MEF₇₅, MEF₅₀ и MEF₂₅. Пикфлуометром ("MicroMedical", Великобритания) пациенты 2 раза в день фиксировали пиковую скорость выдоха (ПСВ).

Для проведения ингаляций применялся аппарат "Bronchoscreen" ("Erich Eaege", Германия), который позволял оценить точную дозу введенного препарата и контролировать уровень аэродинамического сопротивления (RAW) методом перекрытия воздушного потока для исключения местного irritативного действия мелфалана.

Фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией слизистой оболочки бронхиального дерева была проведена 33 из 42 пациентов. Выполнение исследования 9 больным не представлялось возможным из-за тяжести состояния больных. ФБС выполняли по стандартной методике под местной анестезией фибробронхоскопом BF-30 фирмы "Olympus", Япония.

Для характеристики эндоскопической картины воспалительных изменений бронхов использовалась классификация Г.И. Лукомского и соавт. С целью математической обработки результатов эндоскопического исследования применялась качественно-количественная оценка воспалительных изменений бронхиального дерева. Учитывались гиперемия, отек, количество секрета, его вязкость и характер. Данная оценка проводилась по 4-балльной шкале, при этом отсутствие патологических изменений принималось за 0 баллов, а максимальная выраженность признака — за 3 балла.

Бронхиобипаты обрабатывались по стандартной методике с заливкой в аралдит. Полутонкие срезы толщиной 1–2 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и толудиновым синим; ультратонкие срезы толщиной 70–80 нм после двойного контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца просматривали в электронном микроскопе JEM-100 C-X (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось на лазерном проточном цитометре Beckman Coulter Epics XL реагентами Caltag Laboratories с одинарной меткой. Определялись уровни следующих CD-маркеров: CD3, CD4, CD8, CD20, CD25 (легкая цепь IL-2R), CD16, CD95 (Fas-рецептор).

Функциональная активность фагоцитов оценивалась по результатам латекс-теста, теста с зимозаном и нитросиним тетразолием.

² Материал исследований доложен на ежегодных конгрессах ERS в Мадриде, 1999 г.; Флоренции, 2000 г. и Берлине 2001 г.

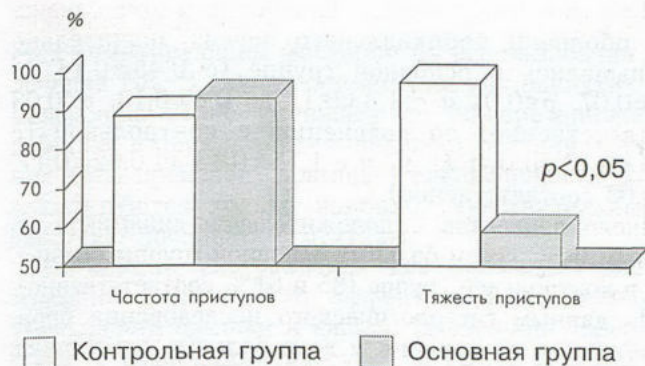


Рис.1. Динамика частота и тяжести приступов астмы.

Статистическая обработка результатов для параметрических данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента, для непараметрических — критерия Вилкоксона.

Все больные заполняли форму информированного согласия для участия в данном исследовании, которое проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией в модификации 41-й Всемирной медицинской ассамблеи (Гонконг, 1989 г.) и законами Российской Федерации.

Результаты

Побочных эффектов в процессе лечения мелфаланом отмечено не было. При проведении данной работы ни один из пациентов основной или контрольной групп не выбыл из исследования.

В ходе лечения как у пациентов контрольной, так и основной группы отмечены уменьшение одышки и кашля, но в основной группе выявлено статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке (с $2,1 \pm 0,6$ до $4,4 \pm 0,7$ балла, $p < 0,05$), тогда как в контрольной — с $4,0 \pm 0,6$ до $4,2 \pm 0,4$ балла. В основной группе достоверно снизилась час-

тота использования ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов с $4,6 \pm 0,5$ до $3,6 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$), в контрольной — с $4,5 \pm 0,6$ до $4,3 \pm 0,5$ балла. КИ при терапии мелфаланом снизился с 4,3 до 2,9 балла, в то время как в контрольной группе, получавшей в ингаляциях плацебо, КИ изменился лишь с 4,2 до 3,9 балла.

Частота приступов БА у больных обеих групп не изменилась, однако их тяжесть достоверно снизилась в основной группе по сравнению с контрольной (рис.1). Пациенты после курса ингаляций мелфалана купировали возникающие приступы самостоятельно (в основном, ингаляциями короткодействующих β_2 -агонистов), в то время как больные контрольной группы часто были вынуждены прибегать к медицинской помощи. Данные ФВД больных представлены в табл.1.

Как видно из приведенной табл.1, у пациентов основной группы отмечается достоверное улучшение показателей легочной вентиляции (более выраженное, чем у пациентов контрольной группы).

Ни в основной, ни в контрольной группе значимого роста RAW во время ингаляций при вдыхании аэрозоли с мелфаланом и плацебо не зафиксировано, что свидетельствовало об отсутствии раздражительного эффекта применяемых препаратов. Циркадные колебания ПСВ по данным пикфлоуметрии в основной группе оказались ниже, чем в контрольной.

Показатели клинического анализа крови не претерпели изменений в обеих группах. Лишь в основной группе отмечено достоверное повышение количества тромбоцитов (с $302,82 \pm 15,17$ до $362,56 \pm 24,62 \cdot 10^9/\text{л}$), в то время как в контрольной изменения были незначимы.

Динамика показателей биохимического анализа крови, анализа мочи была незначима в обеих группах.

При фенотипировании лимфоцитов периферической крови после лечения в обеих группах не было зафиксировано значимых изменений уровней CD3, CD4,

Таблица 1

Показатели ФВД у больных основной и контрольной групп до и после лечения

Показатель ФВД	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
FVC	$75,9 \pm 4,1$	$90,8 \pm 4,43^*$	$71,7 \pm 4,4$	$81,99 \pm 5,17$
FEV ₁	$55,3 \pm 4,5$	$69,15 \pm 5,62^*$	$53,0 \pm 4,3$	$65,00 \pm 5,52^*$
PEF	$50,9 \pm 3,8$	$70,5 \pm 5,27^*$	$48,8 \pm 3,8$	$64,81 \pm 4,7^*$
MEF ₇₅	$31,2 \pm 3,9$	$43,75 \pm 5,90^*$	$30,8 \pm 4,6$	$40,57 \pm 5,51^*$
MEF ₅₀	$26,8 \pm 3,3$	$38,1 \pm 4,46^*$	$23,8 \pm 3,6$	$31,85 \pm 4,06$
MEF ₂₅	$34,2 \pm 3,1$	$44,05 \pm 4,12^*$	$32,3 \pm 3,0$	$38,37 \pm 3,88$

* — Статистически значимые изменения.



Рис.2. Показатели фенотипирования лимфоцитов больных основной и контрольной групп до и после лечения (в % к исходному уровню), * — данные медиан.

Таблица 2

Показатели фагоцитоза больных основной и контрольной групп до и после лечения

Показатели фагоцитоза	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФАН	47±3,01	45,5±2,22	46,4±2,39	47,8±2,87
ФЧ	3,8±0,24	4,5±0,29*	4,4±0,38	3,98±0,21
ФР	11,8±1,53	13,7±1,54	13,7±1,78	13,78±1,56

* Изменение показателя является достоверным ($p<0,05$).

CD8, CD16, CD20. В то же время при лечении ингаляциями ультрамалых доз мелфалана выявлено достоверное снижение уровня CD95 (*Fas*-рецептор) (рис.2) с $32,85\pm4,71$ до $21,16\pm4,01$ ($p<0,05$), что происходило из-за снижения активации этих клеток. У пациентов основной группы отмечена тенденция к снижению экспрессии CD25 (легкая цепь рецептора к IL-2). В контрольной группе этот показатель увеличился.

При исследовании функциональной активности фагоцитов в основной группе отмечено достоверно возрастание фагоцитарного числа (ФЧ), отражающее способность клеток к захвату фагоцитируемых частиц при незначительных изменениях фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарного резерва (ФР) (табл.2).

По данным фибробронхоскопии при лечении ингаляциями ультранизких доз мелфалана наблюдалось резкое снижение вязкости секрета (с $1,8\pm0,2$ до $0,75\pm0,09$, $p<0,01$) при незначительном снижении его количества. Отмечено изменение характера секрета с серозно-гнойного на слизистый (с $1,10\pm0,10$ до $0,75\pm0,09$, $p<0,03$), в то время как в контрольной группе его вязкость и характер менялись незначительно: с $1,31\pm0,19$ до $1,08\pm0,22$ и с $1,0\pm0,15$ до

$0,92\pm0,16$ соответственно. Гиперемия и отек слизистой оболочки бронхиального дерева значительно уменьшались в основной группе (с $0,45\pm0,14$ до $0,1\pm0,07$, $p<0,01$ и с $1,4\pm0,17$ до $0,6\pm0,13$, $p<0,03$ соответственно) по сравнению с контрольной (с $0,69\pm0,12$ до $0,46\pm0,17$ и с $1,15\pm0,13$ до $0,62\pm0,17$, $p<0,03$ соответственно).

Число пациентов с положительной динамикой по данным ФБС среди больных основной группы больше, чем в контрольной группе (85 и 61% соответственно).

По данным гистологического исследования бронхобиоптатов до лечения у всех больных отмечались характерные для БА гистоультраструктурные изменения слизистой оболочки бронхиального дерева [3] (редукция мерцательного аппарата, утолщение базальной мембраны, инфильтрация эпителия и подслизистого слоя воспалительными клетками, гипертрофия подслизистых желез, гипертрофия гладких мышц, субэпителиальный фиброз) (рис.3).

После лечения мелфаланом в 60% случаев у пациентов отмечалась положительная динамика в гистоультраструктуре слизистой оболочки бронхов. Морфологические изменения заключались в восстановлении мукоцилиарного аппарата эпителиоцитов, нормализации количества и ультраструктур бокаловидных клеток, восстановлении межклеточных контактов, пролиферации эпителиоцитов и их органелл (в основном митохондрий), уменьшении отека слизистой оболочки, уменьшении количества клеток воспаления в подслизистом слое (рис.4).

При традиционном лечении положительная динамика по данным бронхобиоптатов отмечалась только в 23% случаев и заключалась в уменьшении инфильтрации клеточными элементами слизистой оболочки без полноценной регенерации эпителия.

Заключение

Как известно, применение терапевтических доз алкилирующих препаратов приводит к развитию



Рис.3. Трансформация бронхиального эпителия при астме. Случивание эпителиоцитов. Сосуды полнокровны с большим количеством эозинофилов. Полутонкий срез, окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$.

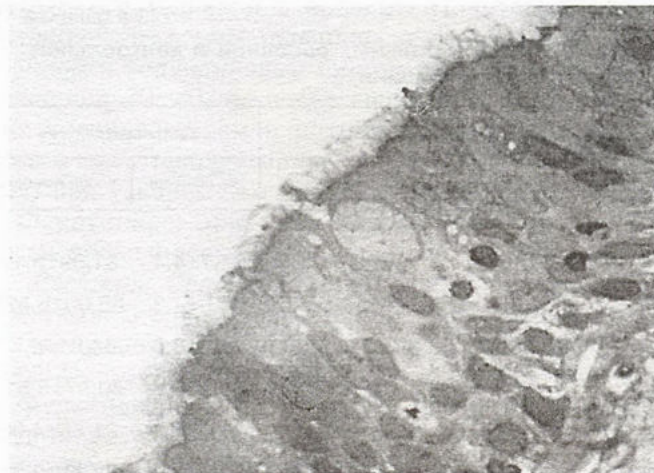


Рис.4. Восстановление эпителиальных структур. Большое количество ресничек. Нормализация соотношения реснитчатые/бокаловидные клетки. Полутонкий срез, окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$.

большого количества побочных эффектов, что является лимитирующим фактором их использования для лечения БА. В случае применения ультранизких доз мелфалана резко уменьшаются общерезорбтивное действие и риск развития побочных реакций. Снижение дозы препарата повышает специфичность, когда алкилируются только наиболее чувствительные к действию препарата структуры.

Ингаляции ультранизких доз мелфалана давали хороший клинический эффект, выражающийся в уменьшении одышки и кашля, увеличении толерантности к физической нагрузке, а также в снижении частоты использования ингаляционных β_2 -агонистов. В ходе исследования нами отдельно не ставилась задача оценки возможности снижения использования ГКС, поэтому всем пациентам было рекомендовано сохранять поддерживающую дозу после лечения.

Как отмечалось, частота приступов БА у больных контрольной и основной групп после проведенного лечения не отличалась. Однако тяжесть приступов при этом резко снизилась в группе больных, получавших терапию мелфаланом. Мы предположили, что ультранизкие дозы мелфалана не элиминируют триггерных механизмов бронхоспазма, а, снижая интенсивность воспаления в бронхиальном дереве, приводят к уменьшению тяжести приступов. Данные изменения подтверждаются улучшением показателей спирометрии у больных астмой при ингаляционном лечении ультранизкими дозами мелфалана.

Для терапевтических доз мелфалана в качестве одного из побочных действий описана тромбоцитопения, однако при применении ультранизких доз препарата нами отмечено достоверное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови. Как известно, степень активации тромбоцитов и их потребление в легких прямо коррелируют с тяжестью БА, поэтому отмеченные нами изменения можно объяснить снижением воспаления в бронхиальном дереве, уменьшением активации тромбоцитов, уменьшением их потребления в легких и соответственно повышением их количества в периферической крови.

Важным результатом исследования мы считаем отсутствие иммунодепрессивного влияния ингаляций ультранизких доз мелфалана на состояние клеточного иммунитета (после лечения уровни CD3,4,8,16,20 в обеих группах не изменились). Также не отмечены отличия в фагоцитарной активности нейтрофилов и уровнях фагоцитарного резерва. При этом ФЧ в основной группе достоверно увеличилось, что отражает положительное влияние проводимой терапии на фагоцитарное звено иммунной системы. Эти данные доказывают, что ультранизкие дозы алкилирующих препаратов не обладают цитостатическим действием, являясь, скорее, иммуномодуляторами.

Как известно, хроническое воспаление воздухоносных путей ассоциировано с повреждением эпителия (играющим одну из важнейших ролей в патогенезе БА) и притоком клеток воспаления (лимфоцитов и гранулоцитов), несущих на своей поверхности *Fas*-

лиганд. Одновременно с этим активируется регенераторный процесс в эпителии, и поэтому повышается экспрессия *Fas*-рецептора на пролиферирующих эпителиоцитах. Связывание *Fas*-рецептора и *Fas*-лиганда приводит к повышенной активации процесса апоптоза в клетках эпителия и его дегенерации. В соответствии с полученными нами данными уровень CD95 (*Fas*-рецептор) лимфоцитов снизился в основной группе ($p < 0,05$), не претерпев изменения в контрольной. По нашему мнению, это происходит из-за блокады *Fas*-рецептора мелфаланом.

При ингаляциях препарата блокада CD95 на эпителиоцитах может прервать апоптотический каскад, вследствие чего становится возможной полноценная регенерация эпителия с восстановлением его структурной и функциональной целостности.

Противовоспалительная активность ультранизких доз мелфалана отражена в снижении уровня CD25 (легкая цепь IL-2R) в основной группе. Как указывалось выше, при действии ультранизких доз алкилирующих препаратов происходит блокирование проведения сигнала по IL-2R, что приводит к снижению активации лейкоцитов и интенсивности воспаления в бронхах.

Наши предположения о механизме действия предлагаемого метода подтверждаются эндоскопическими и морфологическими критериями. В основной группе по данным ФБС воспалительные изменения бронхиального дерева значительно менее выражены после лечения, чем в контрольной группе. Проведенные гистологические исследования доказывают, что при лечении больных с БА ингаляциями ультрамалых доз мелфалана происходят регенеративные изменения эпителия, вплоть до восстановления его структурной целостности как пласта.

Проведенное исследование показало, что ингаляционная терапия БА ультранизкими дозами мелфалана является безопасным и эффективным методом лечения данного заболевания; требуются дальнейшие разработки в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). Томск: Сиб. мед. ун-т; 1996.
2. Соколов Е.И., Зыков К.А., Вешкина А.И. и др. Сравнительная морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Арх. пат. 2000; 4: 31–37.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис; 1999. Е-144.
4. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
5. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 12: 482–487.
6. Executive summary: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program Office of Prevention, Education, and Control National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health Bethesda, Maryland 20892 Publication No. 94-3042A Reprint. July 1994, p i.
7. McFadden E.R., Jr. In: Braunwald E. et al., eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York; 2001. 1456–1463.

8. Omoto E., Deguchi S., Kimura F. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996; 10 (4): 609–614.
9. Pukhalsky A., Topiygina A., Khaidukov S. *Mediat. Inflamm.* 1995; 4: 175–180.
10. Self-reported asthma prevalence among adults — United States, 2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2001; 50 (32): 682–686.
11. U.S. pharmacopeial convention drug information — United States pharmacopeial convention. Updated: March 1997. New York; 1997; vol.I.

Поступила 23.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.357.45.032.23

А.Н.Цой, Л.С.Аржакова, В.В.Архипов

ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ММА им. И.М.Сеченова

PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL EFFICACY OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

A.N.Tsoy, L.S.Arzhakova, V.V.Arkipov

Summary

The aim of the study was to evaluate pharmacodynamics and clinical efficacy of inhaled glucocorticosteroids (IGCS) when used via nebulizer or spacer in patients with bronchial asthma (BA) exacerbation needed to be admitted to a hospital.

The study involved 40 patients with BA exacerbation (the average age was 40.1 ± 5 years, males/females ratio was 27.5%/72.5%) having the forced expiratory volume for 1 sec (FEV_1) of 30–65% of the predictive values.

The patients were randomly divided to 3 groups: 13 patients received budesonide suspension via nebulizer in the dose of 1000 mcg once, 11 patients received flunisolide hemihydrate in a form of an aerosol inhaler with a high volume spacer (1 l) in the dose of 250 mcg every 10 min during 2.2 h (the total dose was 3250 mcg). Other 16 patients were given oral prednisolone 40 mg once.

The therapy efficacy was assessed with regard to FEV_1 dynamics in 1, 3 and 6 h starting the therapy. The treatment safety was evaluated regarding the patients' complaints, arterial blood pressure level, heart beat rate and a length of the QT interval.

All the patients demonstrated the FEV_1 growth which was the higher in the patients treated with budesonide. The maximal FEV_1 growth level (189.1% of the initial value) in this group was noted in 6 h after beginning the treatment. Flunisolide patients showed the maximal FEV_1 increase (150% of the initial value) in 1 h of the therapy, but there was no the further FEV_1 growth and for the next 5 h there was no any significant changes in the FEV_1 level.

The high doses of IGCS in patients with moderate and severe BA exacerbations who had not received GCS before were more effective and an action came faster compared with those of the oral prednisolone. The less doses of budesonide influenced to bronchial passability parameters more considerable than flunisolide.

Резюме

Целью исследования была оценка фармакодинамики и клинической эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при их применении через небулайзер и спейсер у больных с обострением бронхиальной астмы (БА), требующим госпитализации в стационар.

В исследование было включено 40 больных с обострением БА (средний возраст $40,1 \pm 5$ лет, отношение мужчины/женщины — 27,5%/72,5%) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 30–65% от должной величины.

Больные были рандомизированы для участия в исследовании на 3 группы: 13 больных получили суспензию будесонида через небулайзер — 1000 мкг однократно, 11 больных получали флунизолид гемигидрат в виде аэрозольного ингалятора со спейсером большого (1 л) объема по 250 мкг каждые 10 мин в течение 2,2 ч (общая доза 3250 мкг). Еще 16 больных получали при поступлении преднизолон внутрь в дозе 40 мг однократно.

Эффективность лечения оценивалась по динамике ОФВ₁ спустя 1, 3 и 6 ч после начала лечения. Безопасность терапии оценивалась по жалобам больных, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений и продолжительности интервала QT.

У больных в 3 группах в течение исследования отмечается увеличение показателя ОФВ₁, наиболее выраженного у больных, получавших будесонид. Максимальный уровень увеличения ОФВ₁ у больных, получавших будесонид (189,1% от исходного), отмечался спустя 6 ч после начала лечения. У больных, получавших флунизолид, максимальное улучшение уровня ОФВ₁ (на 150% от исходного) было отмечено через 1 ч от начала лечения, но в дальнейшем дополнительного увеличения ОФВ₁ не наблюдалось и на протяжении следующих 5 ч уровень ОФВ₁ значимых изменений не претерпел.

Применение высоких доз ИГКС для купирования умеренных и тяжелых обострений БА у больных, ранее не получавших ГКС, демонстрирует более высокую эффективность и более быстрое начало действия, чем лечение преднизолоном перорально. При этом влияние будесонида на величину бронхиальной проходимости при меньшей дозировке является более выраженным, чем действие флунизолида.

В последнее 10-летие ингаляционным глюкокортикоидам (ИГКС) отводится центральная роль в лечении бронхиальной астмы (БА). Согласно международным руководствам по терапии БА назначение этих лекарственных средств (ЛС) показано больным, у которых симптомы заболевания возникают 2 раза в неделю или чаще [1,9]. Положительное влияние ИГКС на течение заболевания определяется их выраженной противовоспалительной активностью [4] и способностью увеличивать число β_2 -адренорецепторов бронхов и их чувствительность к β -агонистам [3]. Назначение ГКС в виде ингаляций имеет несомненные преимущества по сравнению с пероральным приемом благодаря меньшей выраженности системных эффектов [4] и более высокой степени проникновения в ткани респираторного тракта [17]. Не все больные способны адекватно применять ИГКС с помощью аэрозольного дозированного ингалятора (АДИ) [9], поэтому в последнее время широкое распространение получили альтернативные способы доставки этих ЛС: ингаляторы с автоматическим высвобождением препарата, спейсеры и небулайзеры [2,18]. Использование альтернативных методов доставки позволяет с успехом применять ИГКС у детей, пожилых больных [4], а также у больных с дыхательной недостаточностью на фоне обострений БА [11].

Традиционно для терапии обострений БА ГКС назначаются перорально или внутривенно [1,14]. Эмпирически считается, что при выраженной бронхообструкции, которая сопровождается снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) ≤ 200 л/мин, применение АДИ малоэффективно, так как препарат не попадает в дистальные (спазмированные и /или заполненные мокротой) участки дыхательных путей [11]. Другим ограничением в применении ИГКС при обострении БА стало представление о системном характере воспалительного процесса, при котором ИГКС (в отличие от системных) не способны должным образом воздействовать на пролиферацию эозинофилов и процессы межклеточной кооперации клеток иммунной системы, которая поддерживает воспаление в дыхательных путях [5]. Однако назначение бронхолитиков через небулайзер демонстрирует высокую эффективность даже у пациентов с выраженной

бронхообструкцией, а назначение бронхолитиков внутривенно не дает дополнительных преимуществ по сравнению с небулайзерной терапией [11]. Системная доступность ГКС при назначении в виде ингаляций составляет от 16–17% (будесонид через небулайзер) [7] до 26% (будесонид через АДИ) и 38% (будесонид через турбухалер) [19].

Тем не менее имеющихся клинических исследований, посвященных эффективности применения ИГКС у больных с обострением БА, пока еще недостаточно для суждения об эффективности этих ЛС при обострениях БА.

В исследовании 430 взрослых пациентов, обратившихся в стационар с обострением БА [10] и величинной ПСВ $>60\%$ от должного, сравнивалась клиническая эффективность 16-дневных курсов перорального приема преднизолона (начиная с 40 мг/сут) и ингаляций флютиказона пропионата (по 2 мг ежедневно). У 48% больных в каждой из групп проводимая терапия была оценена как эффективная; отсутствие эффекта было отмечено у 23% пациентов, получавших преднизолон, и у 27% пациентов, получавших ингаляции флютиказона пропионата. В другом исследовании оценивалась эффективность ИГКС у 94 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу обострений БА [15]. Эти больные каждые 10 мин в течение 3 ч получали ингаляции 400 мкг сальбутамола в сочетании с 1 мг флунизолида или плацебо (через АДИ со спейсером). Через 90, 120, и 180 мин лечения у больных, получавших флунизолид, отмечалось более выраженное улучшение бронхиальной проходимости, чем у пациентов, получавших плацебо. Необходимость в продолжении госпитализации через 3 ч лечения возникла у 25,5% пациентов, получающих плацебо, по сравнению с 8,5% пациентов, получающих ИГКС.

Также был проведен ряд исследований, где изучалось действие суспензии будесонида при обострении бронхиальной астмы, в том числе в сравнении с преднизолоном [6,8,12,13]. В одном из исследований сравнивали действие небулизированного будесонида и перорального преднизолона на функцию легких на протяжении 24 ч у пациентов, госпитализированных по поводу обострений БА [6]. Одна группа больных

получала будесонид 1 мг 2 раза в день, другая — преднизолон 2 мг/кг/день. Средние изменения ОФВ₁ (средневзвешенные величины) составили: +0,19 л для преднизолона и +0,33 л для будесонида. В другом исследовании [13] взрослые пациенты с тяжелым обострением БА были разделены на 3 группы: первая получала небулизированный будесонид 20 мг/сут, вторая — пероральный преднизолон 30 мг/сут, третья — пероральный преднизолон 160 мг/сут. Прирост ПСВ (до приема β_2 -агонистов/после приема β_2 -агонистов) в группе будесонида 67/76 л/мин, в группе преднизолона (30 мг) — 55/65 л/мин, в группе преднизолона (160 мг) — 73/70 л/мин. Таким образом, в данных исследованиях будесонид оказался столь же эффективным, как пероральный стероид. В исследовании, где сравнивалась эффективность небулизированного будесонида и перорального преднизолона на раннем этапе оказания неотложной помощи при обострениях БА [8], 80 детей со среднетяжелыми приступами были разделены на две группы: одна получала небулизированный сальбутамол (0,15 мг/кг) и плацебо 3 раза с получасовыми интервалами плюс однократную дозу перорального преднизолона (2 мг/кг), а другая — 3 дозы небулизированного сальбутамола и будесонида (800 мкг) с получасовыми интервалами плюс однократную дозу плацебо в таблетках. Процент пациентов, которые были готовы к выписке после проведения 2-го или 3-го сеанса небулайзерной терапии, был значимо выше в группе будесонида, чем в группе преднизолона (54% по сравнению с 18%, $p < 0,001$). Полученные данные предполагают, что комбинация небулизированного будесонида может быть методом выбора на раннем этапе оказания неотложной помощи при среднетяжелых и тяжелых обострениях БА у детей.

В метаанализе, посвященном эффективности ГКС при обострениях БА [16], было показано, что при пероральном и парентеральном назначении ГКС для достоверного улучшения бронхиальной проходимости у больных требовалось более 6–24 ч, однако в приведенном выше исследовании [15] высокие дозы ИГКС вызвали улучшение функции внешнего дыхания уже в первые 1–3 ч после начала лечения.

Таким образом, применение ИГКС может стать альтернативой пероральным ГКС при лечении больных с обострением БА.

Целью настоящего исследования была оценка фармакодинамики и клинической эффективности ИГКС при их применении через небулайзер и спейсер у больных с обострением БА, требующим госпитализации в стационар.

Материалы и метод

В исследование было включено 40 больных с обострением БА в возрасте от 18 до 60 лет (в среднем $40,1 \pm 5$ лет), госпитализированных в пульмонологическое отделение по скорой медицинской помощи. Отношение мужчины/женщины — 27,5%/72,5%.

Больные, включенные в исследование, отвечали следующим критериям:

- наличие информированного согласия больного,
- диагноз БА подтвержденный клинически и по наличию обратимой бронхообструкции,
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 30–65% от должной величины,
- продолжительность обострения ко времени поступления в стационар — не более 24 ч,
- отсутствие хронической обструктивной болезни легких.

В исследование не включались больные, получавшие ГКС до включения в исследование.

Больные были рандомизированы для участия в исследовании на 3 группы:

1-я группа ($n=13$) больных получили терапию суспензией будесонида (Пульмикорт® небулы, "Astra Zeneca") — 1000 мкг однократно, через небулайзер Pulmo-Aide® 56501 ("DeVilbiss Health Care Inc.", США).

2-я группа ($n=11$) больных получали флунизолида гемигидрат (Ингакорт® "Boehringer Ingelheim") через АДИ со спейсером большого (1 л) объема по 250 мкг каждые 10 мин в течение 2,2 ч (общая доза 3250 мкг).

3-я группа ($n=16$) больных получили при поступлении преднизолон перорально в дозе 40 мг однократно.

Таблица 1

Клинические и демографические параметры пациентов

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	$44,3 \pm 9,1$	$38,1 \pm 10,6$	$39,4 \pm 12,3$
Продолжительность заболевания, годы	$10,6 \pm 3,5$	$12,6 \pm 5,7$	$12,3 \pm 3,9$
ОФВ ₁ на момент включения в исследование, л	$1,1 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,12$	$1,06 \pm 0,05$
ОФВ ₁ на момент включения в исследование, в % от должного	41,3	38,1	44,3
Средняя потребность в ингаляциях бронхолитиков в течение суток, предшествующих включению в исследование	$10,3 \pm 3,5$	$8,6 \pm 4,2$	$10,0 \pm 3,1$

Больные во всех группах получали "Вентолин®" небулы через небулайзер Pulmo-Aide® 56501 по 2,5 мг каждые 20 мин до достижения уровня ОФВ₁ >50% от должного, в дальнейшем вентолин назначался в режиме по требованию больного.

Клинические и демографические показатели пациентов в исследуемых группах статистически значимо не отличались (табл.1).

Эффективность лечения оценивалась по динамике ОФВ₁ спустя 1, 3 и 6 ч после начала лечения. Безопасность терапии оценивалась по жалобам больных, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений и продолжительности интервала QT.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы GraphPad PRISM® 3.02 с применением дисперсионного анализа повторных измерений (ANOVA).

Результаты и обсуждение

У больных во всех 3 группах в течение исследования отмечается увеличение показателя ОФВ₁, наиболее выраженное у больных, получавших будесонид. Максимальный уровень увеличения ОФВ₁ у больных, получавших будесонид, (189,1% от исходного) отмечался спустя 6 ч после начала лечения (см. рисунок). У больных, получавших флунизолид, максимальное улучшение уровня ОФВ₁ (150% от исходного), было отмечено через 1 ч от начала лечения, но в дальнейшем дополнительного увеличения ОФВ₁ не наблюдалось и на протяжении следующих 5 ч уровень ОФВ₁ значимых изменений не претерпел.

Больные, получавшие ИГКС, не отличались между собой по числу ингаляций вентолина за время наблюдения. В то же время больные, получавшие преднизолон, за время наблюдения испытывали большую потребность в ингаляциях вентолина ($p > 0,05$), чем при лечении ИГКС.

В ходе исследования были выявлены различия в фармакодинамике будесонида (максимальное увеличение ОФВ₁ через 6 ч после начала лечения) и флу-

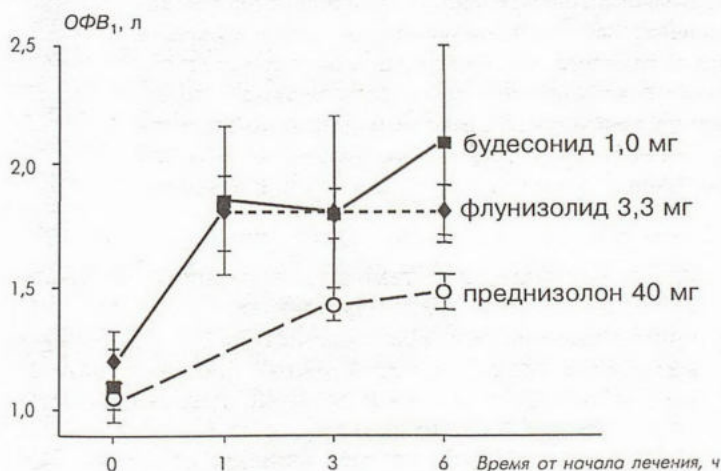


Рис. Динамика ОФВ₁ у больных на фоне лечения будесонидом, флунизолидом vs и преднизолоном; $p = 0,012$ (ANOVA).

Таблица 2

Клиническая эффективность проводимого лечения

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Максимальное увеличение уровня ОФВ ₁ , в % по сравнению с исходным	189,1	150,0	150,9
Потребность в ингаляциях сальбутамола в течение лечения	5,3±2,1*	5,4±3,6*	8,2±4,1

* Группы 1 и 2 vs группа 3 — $p > 0,05$.

низотида (максимальное увеличение ОФВ₁ через 1 ч после начала лечения). Возможное объяснение этого явления может заключаться в микрокинетике будесонида, который способен накапливаться в клетке в виде неактивных конъюгатов с липидами и в дальнейшем высвобождаться в течение продолжительного времени [4], в то время как флунизолид не способен накапливаться в клетках эпителия бронхов. Быстрое начало действия ИГКС объясняется не только противовоспалительным действием этих ЛС, но и их благоприятными взаимодействиями с системой β_2 -адренорецепторов [3] — табл.2.

Выводы

Применение высоких доз ИГКС для купирования умеренных и тяжелых обострений БА у больных, ранее не получавших ГКС, демонстрирует более высокую эффективность и более быстрое начало действия, чем лечение преднизолоном перорально. Лечение ИГКС (в сравнении с преднизолоном) также позволяет уменьшить потребность в ингаляционных бронхолитиках в течение 1-х суток лечения. При этом влияние будесонида на величину бронхиальной проходимости при меньшей дозировке является более выраженным, чем действие флунизолида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; Прил. 1: 165.
2. Genne H.A. Место будесонида (пульмикорта) суспензии для небулайзера в терапии бронхиальной астмы у детей. Клин. фармакол. 1999; 8 (5): 40-43.
3. Barnes P.J. Effects of beta2-agonists and steroids on beta2-adrenoreceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210-215.
4. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: s51-s53.
5. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacol. Rev. 1998; 50 (4): 515-526.
6. Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: a pilot study. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 470s.

7. Dahlstrom E., Larsson P. Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulized suspension from different nebulizers (abstract). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: A339.
8. Devidayal D., Singhi S., Kumar L. et al. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. Acta Paediatr. 1999; 88: 835–840.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert panel report, N 2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication N 97-4051).
10. Levy M.L., Stevenson C., Maslen T. Comparison of short course of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. Thorax 1996; 51: 1087–1092.
11. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
12. Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Acta Paediatr. 1999; 88: 841–843.
13. Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl.19): 490s.
14. Nelson H.S. Role of systemic and inhaled glucocorticoids in asthma. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19 (4): 739–751.
15. Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 698–701.
16. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. Chest 1999; 116: 285–295.
17. Spahn J.D. Glucocorticoid pharmacokinetics. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19 (4): 709–723.
18. Szeffler S.J. Clinical need for a nebulized corticosteroid. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: S162–S168.
19. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1839–1844.

Поступила 29.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.234

Д.Б.Утешев, А.А.Карабиненко, В.И.Светлаков, А.С.Соколов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛЬГИМА ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая больница МСЧ №1 "АМО Зил", НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

ASALGIM EFFICACY IN INPATIENTS THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

D.B.Uteshev, A.A.Karabinenko, V.I.Svetlakov, A.S.Sokolov

Summary

An investigation of clinical efficacy, safety and dispensation in airways of 0.1% salbutamol hemisuccinate nebulized solution was performed in moderate to severe bronchial asthma patients under a 10-day inpatient treatment. The analysis showed the Russian β_2 -agonist to be an effective medication for bronchial asthma inpatient treatment. It fits to all safety requirements and has the equal efficacy but more beneficial cost-effectiveness compared with the foreign analog Ventolin.

Резюме

Было проведено исследование клинической эффективности, безопасности и распределения в дыхательных путях 0,1% раствора салбутамола гемисукцината ("Сальгим") при ингаляции через небулайзер у больных с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения на протяжении курсового 10-дневного лечения в условиях стационарного лечения. Анализ проведенной работы свидетельствует, что отечественный β_2 -агонист адренергических рецепторов является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы на госпитальном этапе, отвечает всем требованиям безопасности и при одинаковой эффективности обладает лучшим соотношением цена–качество по сравнению с лечением зарубежным аналогом вентолином.

В настоящее время, согласно современным рекомендациям, для купирования обострения бронхиальной астмы рекомендовано ингаляционное применение короткодействующих β_2 -адреномиметиков, в частности салбутамола, через небулайзер [2]. На современном фармацевтическом рынке существует много различных коммерческих препаратов, содержащих салбутамол в качестве активного вещества, в том числе и отечественный препарат "Сальгим"

(0,1% раствор салбутамола гемисукцината), производимый фирмой ЗАО "Пульмомед". Известно, что при использовании короткодействующих β_2 -адреномиметиков регистрируется целый ряд нежелательных побочных эффектов и реакций, требующих осторожности при их применении.

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения отечественного препарата сальгима у больных



Рис.1. Распределение больных по степени тяжести бронхиальной астмы.

бронхиальной астмой. Исходя из поставленной цели, основными задачами исследования были изучение распределения сальбутамола в анатомических отделах дыхательных путей, оценка эффективности в динамике клинических симптомов и функции внешнего дыхания (ФВД), регистрация всех возможных побочных эффектов сальгима в сравнении с зарубежными аналогами.

Материалы и методы

Был проведен анализ 750 историй болезни пациентов с направительным диагнозом "бронхиальная астма", лечившихся стационарно в пульмонологическом отделении клинической больницы МСЧ №1 "АМО Зил" с ноября 1998 г. по март 2002 г. Из них 597 (79,6%) больных страдали бронхиальной астмой среднетяжелого течения, 135 (20,4%) пациентов — тяжелой формой и 18 — легкой персистирующей формой (рис.1).

Среди пациентов с бронхиальной астмой 273 (36,4%) страдали гипертонической болезнью, у 57 (7,6%) человек имелись признаки хронического легочного сердца, 77 (10,3%) больных страдали ИБС, в том числе у 8 пациентов было нарушение ритма по типу мерцательной аритмии, у 4 — по типу желудочковой экстрасистолы (1–2 класса по Лауну), у 55 (7,3%) пациентов — стенокардия различных функциональных классов. Всем пациентам в качестве симптоматической терапии назначали сальбутамола в растворе для ингаляции через небулайзер. 47 (6,3%) пациентов получали препарат "Вентолин", производства фармацевтической фирмы "Glaxo Wellcome" (Великобритания), 703 (93,7%) пациента — ингаляции отечественного препарата "Сальгим", производства ЗАО "Пульмомед". Препараты применялись дозах 5–10 мг сальбутамола в сутки ежедневно в течение 10 дней с помощью небулайзера "Parr LC" и компрессора "Turbo Boy" фирмы "Pari", Германия.

Для интегральной оценки динамики клинических симптомов была использована модифицированная система баллов, по которой оценивали эффективность вентолина и сальгима [1]. Система включала в себя следующие симптомы: уменьшение кашля, уменьшение количества мокроты, изменение качества жизни и работоспособности. Анализ проводился путем суммирования баллов после окончания курса лечения.

Оценка изменения показателей ФВД проводилась с помощью прибора "Астма-Монитор АМ-1" фирмы

"Erich Jaeger" (Германия) до и в конце курса ингаляций препаратов. Анализировались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (FVC); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) и пиковая скорость выдоха (PEF).

У 18 больных бронхиальной астмой легкого персистирующего течения (10 женщин, 8 мужчин; средний возраст $36,4 \pm 6,7$ года) исследовали распределение сальбутамола в легких при ингаляции через небулайзер с помощью метода ингаляционной бронхосцинтиграфии с изотопом пирофосфата технеция. Использовалась радиодиагностическая система MB9100-9191/A (Венгрия), включающая гамма-камеру и персональный компьютер с программным обеспечением "Голд Рада+3.0", Россия. Ингаляцию изотопа ^{99m}Tc (активность 300 МБк) производили с помощью небулайзера *Pari LC* фирмы "Pari" (Германия) в течение 10 мин при скорости воздушного потока 10 л/мин. Активность гамма-излучения после ингаляции радиофармпрепарата (РФП) регистрировали на протяжении 30 мин, в режиме 1 кадр в 2 мин. Распределение РФП исследовали 2-кратно: накануне и на следующий день через 20 мин после ингаляции бронхолитика. У 10 больных исследовали распределение сальбутамола после ингаляции сальгима, у 8 — после ингаляции вентолина. Морфометрическую обработку производили с помощью программы *Image Tool* на персональной ЭВМ. Результаты распределения препаратов оценивались по разнице между накоплением РФП в различных анатомических областях до и после ингаляции бронхолитиков.

Анализ побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании препаратов, содержащих сальбутамола, был проведен в соответствии с рекомендациями ФЦПДЛ МЗ РФ. Учитывались все возможные побочные и нежелательные реакции, возникающие при применении вентолина и сальгима.

Результаты

Для оценки распределения сальбутамола (сальгим и вентолин) была использована методика ингаляционной доставки РФП в легкие. В качестве РФП был использован изотоп ^{99m}Tc , связанный с альбумином. Учитывая вероятные бронхообструктивные реакции на ингаляционное введение носителя, увеличение размера частиц аэрозоля и высокую стоимость комплекса альбумин — РФП, нами был разработан и внедрен в клиническую практику модифицированный способ ингаляционной бронхосцинтиграфии с изотопом ^{99m}Tc без носителя [3]. Способ включал в себя определение накопления РФП в легочной ткани (статическая бронхосцинтиграфия). При статической бронхосцинтиграфии оценивалось накопление РФП (в %) в различных отделах легких, позволяющее визуализировать анатомические отделы. Объем ингалируемого РФП и площадь его распространения в легких принималось за 100%. Часть РФП задержи-

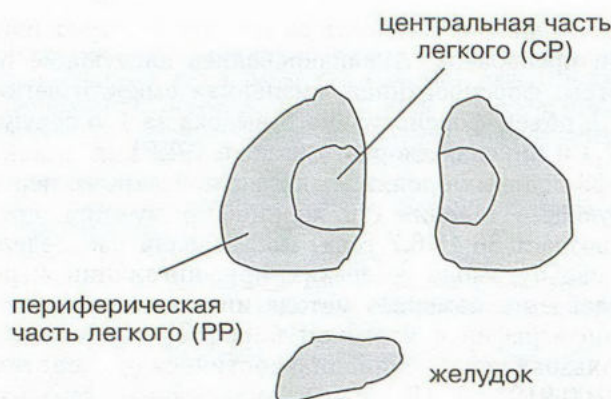


Рис.2. Схема распределения ^{99}Tc при ингаляционном введении по S.P.Newman и соавт. [4].

валась в ротовой полости при ингаляции, заглатывалась со слюной пациента и определялась в виде метки свечения в желудке (рис.2).

Результаты распределения сальгима и вентолина при ингаляции через небулайзер у больных легкой персистирующей формой бронхиальной астмы представлены в табл.1.

Таким образом, исследование распределение салбутамола в дыхательных путях пациентов с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы показало, что препарат при ингаляционном пути введения распределяется в равной степени в центральных и периферических отделах легких. При этом не отмечается различий в распределении сальгима и вентолина у обследованных больных.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность короткодействующих β_2 -адреномиметиков сальгима и вентолина в лечении обострения бронхиальной астмы на стационарном этапе при ингаляционном пути введения в течение 10 дней. Было получено, что улучшение клинической картины, оцениваемое по баллам, составило $6,9 \pm 2,5$ в группе пациентов, страдающих среднетяжелой формой бронхиальной астмы и получавших

вентолин, и $7,2 \pm 2,7$ в аналогичной группе пациентов, получавших сальгим. В то же время у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы, получавших вентолин, клиническая эффективность по сумме баллов составила $5,3 \pm 1,6$. У пациентов, получавших сальгим, — $5,0 \pm 1,8$ балла. Таким образом, было установлено, что в группах больных со среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы, получавших курсовое лечение различными препаратами салбутамола, не имеется достоверных различий в эффективности купирования клинических симптомов бронхиальной астмы. При исследовании изменений показателей ФВД у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения через 15 мин после ингаляции салбутамола отмечалось увеличение ОФВ₁ на $19,5 \pm 0,06\%$ (сальгим) и $18,9 \pm 0,08\%$ (вентолин). У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы коэффициент бронходилатации составил $13,5 \pm 0,08\%$ (сальгим) и $13,2 \pm 0,09\%$ (вентолин). При мониторинге показателей ФВД также не было получено статистически значимых различий при курсовом использовании сальгима и вентолина. Результаты исследования показателей ФВД у больных бронхиальной астмой, получавших различные препараты, содержащие салбутамола, представлены в табл.2.

Анализ побочных эффектов и нежелательных реакций при использовании препаратов, содержащих салбутамола, показал, что применение короткодействующего β_2 -адреномиметика на протяжении 10 дней в виде ингаляций через небулайзер может вызывать легкий тремор скелетной мускулатуры, который обычно наиболее выражен в руках и не требует отмены препарата. В случае использования сальгима этот побочный эффект наблюдался в 9 (1,28%) случаях, а при применении вентолина — в 1 (1,7%) случае. При ингаляционном применении сальгима у некоторых пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы отмечалось появление головной боли (3 случая) и незначительное компенсаторное увеличение ЧСС (12 случаев). У одного пациента после первой ингаляции сальгима развилась реакция гиперчувствительности (включающая ангионевротический отек, крапивницу и парадоксальный бронхоспазм).

У одного пациента с тяжелой формой бронхиальной астмы и декомпенсированным легочным сердцем

Таблица 1
Распределение салбутамола (сальгим и вентолин) при ингаляции через небулайзер (сальгим), в % ($M \pm m$)

Зона легкого	Накопление РФП по сумме проекций (передняя и задняя)			
	сальгим (n=10)		вентолин (n=8)	
	правое легкое	левое легкое	правое легкое	левое легкое
Центральная часть	$20,8 \pm 3,1$	$17 \pm 2,3$	$19,9 \pm 3,3$	$16 \pm 2,2$
Периферическая часть	$27,6 \pm 2,8$	$18 \pm 2,5$	$26,6 \pm 2,4$	$18 \pm 2,7$
Орофарингеальная область и желудок	$18 \pm 3,0$		$19,1 \pm 3,2$	

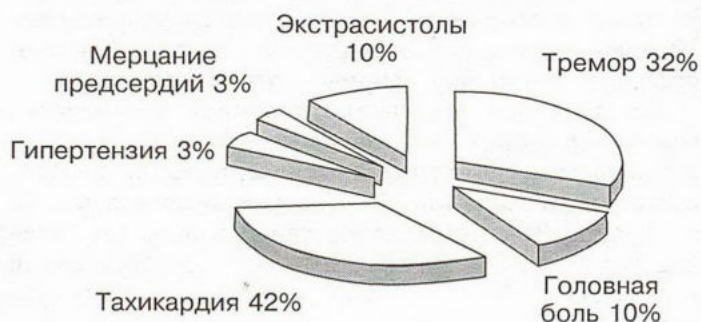


Рис.3. Частота побочных реакций и эффектов при использовании сальгима.

Таблица 2

Изменение показателей ФВД до и после курсового лечения различными препаратами салбутамола у больных среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы ($M \pm m$)

Группа	FVC, %		FEV ₁ , %		PEF, %	
	до	после	до	после	до	после
Среднетяжелая форма бронхиальной астмы						
Сальгим (n=28)	65,9±4,8	80,7±5,4	68,3±4,2	75,5±5	70,4±11	80,6±6,3
Вентолин (n=20)	64,3±5,0	80,9±5,6	65,3±3,5	76,1±6,4	71,4±5,7	84,2±6,7
Тяжелая форма бронхиальной астмы						
Сальгим (n=25)	57,9±4,8	68,7±5,1	62,3±3,7	70,5±1,2	59,4±11	65,8±5,3
Вентолин (n=19)	56,3±5,2	67,9±5,2	64,3±3,4	73,2±3,4	60±4,9	69±5,6

на 2-й день ингаляции сальгима было отмечено развитие пароксизма мерцательной аритмии, потребовавшего отмены препарата. У 3 больных с тяжелой формой бронхиальной астмы на фоне ингаляции сальгима были отмечены нарушения сердечного ритма по типу суправентрикулярной экстрасистолы. Однако в этом случае не потребовалось отмены препарата. На фоне лечения сальгимом не было отмечено развития желудочковых нарушений ритма сердца и существенного повышения АД по данным суточного мониторирования. Таким образом, при использовании сальгима у 703 больных с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, в том числе и с сопутствующей фоновой патологией (ИБС, артериальная гипертензия, хроническое легочное сердце и т. д.), побочные реакции и эффекты возникли у 29 пациентов (4,1% от общего числа больных) (рис.3). При этом отменить препарат потребовалось только у 2 пациентов (0,3% от общего числа больных).

Известно, что терапия агонистами β_2 -адренорецепторов может иногда вызывать гипокалиемию, повышение АД и усиление двигательной активности. В нашем исследовании применение сальгима и вентолина не приводило к развитию данных побочных реакций. Приведенные данные свидетельствуют о безопасности применения препаратов салбутамола у больных с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе, однако детальное сравнение частоты побочных реакций и эффектов сальгима и вентолина не может быть осуществлено, так как в исследование было включено слишком мало больных, получавших ингаляции вентолина.

Проведенное исследование показало, что использование короткодействующих β_2 -адреномиметиков саль-

гима и вентолина является эффективным и практически безопасным методом лечения обострения бронхиальной астмы, в том числе и тяжелой формы, на госпитальном этапе. Клиническая эффективность препаратов, параметры их распределения в бронхиальном дереве и улучшение показателей ФВД в ходе курсового лечения были практически одинаковыми. Однако при сопоставлении стоимости курсового лечения одного пациента отечественным препаратом салбутамола сальгимом и его зарубежным аналогом вентолином следует отметить, что стоимость лечения сальгимом одного больного составила 67 руб., в то время как при использовании вентолина происходит значительное удорожание стоимости лечения до 209 руб.

Анализ проведенной работы свидетельствует, что отечественный бронхолитик сальгим является эффективным препаратом лечения бронхиальной астмы на госпитальном этапе, отвечает всем требованиям безопасности и при одинаковой эффективности обладает лучшим соотношением цена-качества, чем его зарубежные аналоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грант; 1998. 255-256.
2. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблшинг; 2000. 15-52.
3. Newman S.P. Characteristics of radiolabelled versus unlabeled formulations. J. Aerosol. Med. 1996; 9 (suppl.1): S37-S47.
4. Newman S.P., Pitcfrini G.R., Hirst P.H. et al. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. Eur. Respir. J. 2000; 16: 178-183.

Поступила 23.04.02

М.Ю.Дробизhev³, С.И.Овчаренко¹, Э.Н.Ищенко², О.В.Вишневская¹,
К.А.Батурин³, Н.А.Токарева¹

ПАРОКСЕТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (пилотное исследование)

¹ Кафедра внутренних болезней № 1 ММА им. И.М.Сеченова,
² межклиническое психосоматическое отделение клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова,
³ отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств
НЦПЗ РАМН, Москва

PAROXETIN IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE AND ANXIO-FOBIC DISORDERS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

M.Yu.Drobizhev, S.I.Ovcharenko, E.N.Ishchenko, O.V.Vishnevskaya, K.A.Baturin, N.A.Tokareva

Summary

We performed an opened, uncontrolled study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of the psychotropic drug paroxetine (Paxil) in 25 patients with bronchial asthma (BA) and depressive (DD) or anxiety disorders (AD). The patients' group involved 7 males and 18 females aged 34 to 61 years. All the patients received the antiasthmatic therapy according to the severity of the disease. Paroxetine was taken in the daily dose of 20 mg for 6 weeks. The patients' status was evaluated with the *HADS* scale; the reduction of this parameter by 50% and more was considered as an efficacy criterion. The safety and tolerability of the drug were assessed using pneumotachometry and adverse events were evaluated with the *UKU* scale.

The study results showed the paroxetine is well-tolerated (only 3 patients drop out from the study due to dyspeptic syndrome) and an effective drug for DD and AFD in BA patients. The airway obstruction parameters were significantly increased under the combined treatment with paroxetine and anti-asthmatic medication.

Резюме

Нами проведено открытое неконтролируемое исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости нового психотропного препарата пароксетина (паксила) при лечении депрессивных и тревожно-фобических расстройств (ДР и ТФР), у 25 больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 34 до 61 года (7 мужчин, 18 женщин). Все больные получали ступенчатую (с учетом тяжести заболевания) противоастматическую терапию. Пароксетин назначался в течение 6 нед по 20 мг утром. До начала лечения, а также через 1, 2, 4 нед и в конце лечения регистрировалась общая оценка по шкале *HADS*. Критерием эффективности лечения считалось уменьшение этого показателя на 50% и более. Безопасность и переносимость препарата оценивали по данным пневмотахометрии, побочные эффекты — по шкале *UKU*.

Результаты показали, что пароксетин эффективен при лечении ДР и ТФР у больных БА, хорошо переносится (лечение было прервано только в 3 случаях из-за диспепсических явлений). На фоне комбинированной терапии пароксетином и противоастматическими препаратами отмечался значительный прирост показателей бронхиальной проходимости.

В последние десятилетия возросла смертность больных от бронхиальной астмы (БА), что объясняется рядом причин, в том числе нерациональным использованием противоастматических препаратов, несвоевременным распознаванием обострений, неадекватным лечением. В качестве одной из предпосылок ухудшения прогноза БА рассматриваются сопутствующие заболеванию депрессивные (ДР) и тревожно-фобические расстройства (ТФР), высокая распространенность которых отмечается в ряде исследований [5,7,11,17,18].

Лечение ДР и ТФР у больных БА представляет собой серьезную проблему. Психотерапия в этом случае существенным образом затрудняется из-за ограничений, связанных с побочными эффектами чаще всего используемых в отечественной общедицинской практике трициклических антидепрессантов (амитриптилин, мелипрамин и т.д.). Последние не только оказывают неблагоприятное влияние на внутрижелудочковую проводимость, артериальное давление, но в ряде случаев могут приводить к развитию токсических альвеолитов [2,16]. Потенциаль-

но неблагоприятны и побочные эффекты, связанные с использованием в рассматриваемых случаях транквилизаторов, производных бензодиазепина, обладающих угнетающим действием в отношении дыхательного центра [14,15], поведенческой токсичностью (сонливость днем, миорелаксация, возможное угнетение дыхательного центра), а в ряде случаев — рефрактерностью и быстрым нарастанием толерантности или возникновением психологической зависимости [1].

В результате активных фармакологических поисков созданы новые препараты, различающиеся по химической структуре, спектру терапевтической активности (выраженность тимолептического, анксиолитического действия, а также других эффектов: седативного, вегетостабилизирующего и др.), по ряду фармакологических характеристик (воздействию на обмен биогенных аминов, периоду полувыведения, связыванию с белками плазмы крови, активностью метаболитов и др.). Определенные преимущества этих психотропных средств, предопределяющие возможность их использования в общесоматической практике, связаны с сочетанием антидепрессивной и анксиолитической активности, эффективностью как при кратковременных, так и при длительных курсах терапии; быстрым началом действия; лучшей переносимостью и безопасностью (минимизация риска для жизни в случае передозировки), а также минимальными взаимодействиями с лекарственными средствами других классов.

В качестве такого нового психотропного средства может рассматриваться антидепрессант пароксетин (паксил). Этот препарат не только отвечает указанным требованиям, но и, по всей видимости, обладает умеренно выраженными бронхолитическими свойствами [10]. Соответственно представляется целесообразным проведение пилотного изучения терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата при лечении ДР и ТФР у больных БА.

Материалы и методы

Проведено открытое неконтролируемое исследование. Выборку составили (критерии включения) больные с обострением БА в возрасте от 20 до 65 лет из амбулаторного и стационарного контингента кафедры внутренних болезней №1 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова с ДР и ТФР, удовлетворяющие критериям МКБ-10, давшие добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты проходили клиническое обследование, осуществляемое сотрудниками межклинического психосоматического отделения (руководитель — акад. РАМН А.Б.Смулевич) при клинике кардиологии (руководитель — проф. А.Л.Сыркин) ММА им. И.М.Сеченова, факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова (дир. — член-корр. РАМН В.И.Маколкин) ММА им. И.М.Сеченова, отделения функциональной диагностики (руководитель — канд. биол. наук Э.А.Богданова).

Из исследования исключались пациенты с гиперчувствительностью к пароксетину в анамнезе; с делирием, деменцией, амнестическими и другими когнитивными расстройствами (F0); с алкоголизмом, наркоманиями (F1); с кататоническими, бредовыми и галлюцинаторными расстройствами в пределах шизофрении (F2); с тяжелой депрессией, протекающей с психотическими симптомами и/или суицидальными мыслями; с тяжелой легочной, печеночной, почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, тяжелым соматическим состоянием, препятствующим обследованию; участвующие в каких-либо других исследованиях.

Пароксетин назначался на 6 нед в стабильной дозе (1 таблетка — 20 мг утром).

Состояние больных регистрировалось до начала терапии (H0) и в дальнейшем через 1 (H1), 2 (H2), 4 нед (H4), в конце лечения (H6). При каждом осмотре регистрировались общая оценка по *HADS* (госпитальная шкала тревоги и депрессии) [19]. Критерием эффективности психофармакотерапии ДР и ТФР являлось число пациентов, у которых сумма баллов по шкалам тревоги и депрессии *HADS* на момент окончания терапии уменьшилась на 50% и более в сравнении с исходными показателями (количество респондеров).

Безопасность и переносимость антидепрессанта оценивали на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных исследований (пневмотахометрии с оценкой максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% форсированной жизненной емкости легких — $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Побочные эффекты регистрировали с помощью шкалы *UKU* [8].

Результаты

Выборку составили 25 больных БА в возрасте от 34 лет до 61 года (7 мужчин, 18 женщин). Все они получали ступенчатую (с учетом тяжести течения) противоастматическую терапию, включавшую бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды и/или нестероидные противовоспалительные средства (интал, тайлед). У 14 пациентов диагностированы ТФР, манифестировавшие до возникновения БА, представленные в пределах так называемого гипервентиляционного синдрома (в МКБ-10 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания). У 5 больных ТФР выступают в структуре нозогенных реакций (реактивных состояний, возникших в связи с психотравмирующим воздействием соматического заболевания), еще у 6 выявлены ДР (в пределах циклотимии или дистимии).

Клиническое содержание гипервентиляционного синдрома (ГВС), симптомы которого персистируют уже с подросткового возраста, определяется явлениями гиперчувствительности к состоянию окружающей среды [3] и функциональными нарушениями дыхания. Отмечается непереносимость разных химических и

летучих веществ, пищи, табака, алкоголя, при контакте с которыми отмечается манифестация соматизированных и/или конверсионных расстройств. Последние варьируют от неопределенного дискомфорта, общего недомогания до головных болей (по типу обруча или *clavus hystericus*) и ощущения затрудненного дыхания. Невротическая природа описанных расстройств проявляется в особой избирательной чувствительности к поллютантам, когда один и тот же запах оказывается раздражающим или патогенным в зависимости от обстоятельств экспозиции (например, в домашних условиях или на работе).

Функциональные нарушения дыхания ассоциируются с жалобами на неудовлетворенность вдохом ("пустое" дыхание), сухой навязчивый кашель, приступообразную зевоту, ощущение тяжести, давления в грудной клетке, преграды (заслонки) в дыхательных путях. Среди расстройств дыхания отмечаются также удлиненные более глубокие и протяжные (в сравнении с нормальными) вздохи, аэрофагия — отрыжка воздухом. Отмечаются также различные нарушения ритма и регулярности дыхательных циклов. Невротическая природа описанных расстройств проявляется и в ситуационной или психогенной обусловленности. Так, функциональные нарушения дыхания всякий раз появляются в субъективно значимых ситуациях (например, конфликты в семье или на работе, неприятный разговор по телефону) и полностью редуцируются по их минованию. Зачастую они не расцениваются, как болезненные, самими больными и их окружающими, не служат поводом для обращения за медицинской помощью, не сопряжены со сколько-нибудь значительной утратой трудоспособности.

Дальнейшая динамика ГВС сопряжена с дебютом и течением БА. Так, на фоне манифестации и обострений соматического заболевания ГВС, как правило, приобретает постоянный характер. Более того, у некоторых больных отмечается формирование дублирующих приступ БА соматизированных панических атак. Последние провоцируются условно-патогенными (в аспекте легочной патологии) средовыми факторами (пребывание в метрополитене, при контакте со все расширяющимся кругом поллютантов или раздражителей, тем не менее, не являющихся аллергенами, и т.д.) и не сопровождаются ухудшением бронхиальной проходимости. На первом плане в клинической картине рассматриваемой панической атаки — более выраженные и полиморфные (в сравнении с наблюдающимися при поведенческой одышке) нарушения дыхания. Они связаны, как правило, с ощущением препятствия для тока воздуха, локализующегося в горле ("комок") или верхней половине грудной клетки ("мембрана"). Указанные жалобы ассоциируются с соматизированными нарушениями, локализующимися в области сердца или живота, характеризующимися яркостью, образностью и отчетливой предметностью патологических телесных ощущений ("сердце колотится, стучит, готово выскочить из груди", в нем воз-

никает "гвоздь" или "игла", живот "раздувает" или, напротив, "спазмируется" и т.д.), достигающих степени телесных фантазий ("комок", инородное тело в грудной клетке или животе).

Для ТФР, выступающих в структуре нозогенных реакций, характерны тревожные опасения по поводу исхода БА, побочных эффектов терапии, возможности социальной реабилитации. На фоне острых проявлений заболевания (приступ БА, астматический статус и т.д.), сопровождающихся нарушением жизненно важных функций со стороны системы кровообращения, дыхания, такие тревожные опасения принимают форму когнитивных панических атак амплифицирующих (усиливающих) симптомы БА. Для последних характерны витальный страх смерти, сопряженный с чувством собственной беспомощности перед лицом соматического неблагополучия. Пациентов тревожит возможность утратить контроль над ритмом дыхания и "задохнуться". Психопатологическая структура рассматриваемых панических атак настолько интегрирована с проявлениями острой бронхообструкции, что симптомы соматизированной тревоги остаются неразвернутыми. Среди телесных симптомов преобладают свойственные приступу БА выраженное диспноэ с затрудненным выдохом (экспираторное диспноэ); приступообразный кашель (так называемый кашлевый эквивалент приступа) с чувством сдавления грудной клетки, напряжением мышц брюшного пресса и верхнего плечевого пояса (*mm. trapezius, levator scapulae, rhomboideus, sternocleidomastoideus*). О наличии тесных взаимосвязей клинических особенностей панической атаки и приступа БА свидетельствует и тот факт, что рассматриваемые ТФР, возникая на высоте острой бронхообструкции, быстро подвергаются обратному развитию по мере редукции диспноэ либо при возникновении необходимых условий (доступность эффективных бронхолитиков, стационарирование и т.д.) для купирования этих угрожающих проявлений соматического заболевания.

Независимо от нозологической принадлежности



Рис. Динамика сумм баллов по шкалам HADS.

Таблица

Сравнение с помощью критерия Манна-Уитни скоростных показателей бронхиальной проходимости (% $\pm$ стандартная ошибка средней) до и после комбинированного лечения

Показатель пневмотахометрии	До лечения	После лечения	p
МОС ₂₅	47,3 $\pm$ 4,1	72,4 $\pm$ 4,2	0,0002*
МОС ₅₀	39,4 $\pm$ 3,3	56,2 $\pm$ 4,1	0,004*
МОС ₇₅	46,4 $\pm$ 3,9	54,5 $\pm$ 4,9	0,076**

* Различия статистически достоверны.

** Различия на уровне тенденции.

ДР (к циклотимии или дистимии) в проявлениях депрессии отмечаются ипохондрический содержательный комплекс, выраженные соматовегетативные расстройства, включающие такие общие для соматической и психической патологии симптомы, как астения, похудание, нарушения сна, головокружение, тремор, тахикардия, боли в грудной клетке и животе, диспноэ, диспепсические нарушения (горечь, сухость во рту, запоры, метеоризм и др.). При этом тоска и тревога приобретают соматизированный оттенок (дискомфорт в области груди, "сосущее" ощущение под ложечкой, в эпигастрии и др.).

Полный курс терапии завершен у 22 из 25 больных. В трех наблюдениях лечение было прервано на 1-й неделе из-за усиления перистальтики кишечника, сопровождающейся легкой тошнотой и умеренно выраженной диареей. Среди побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, отмечались легкая сонливость, непродолжительная тошнота, некоторое учащение стула. Как правило, все побочные эффекты возникали в течение 1-й недели лечения и полностью проходили к началу 2-й. Ни в одном из наблюдений не отмечено отклонений от ожидаемых результатов противоастматической терапии. При проведении повторного исследования функции внешнего дыхания на фоне комбинированного лечения (базисная противоастматическая терапия в сочетании с пароксетином) отмечен значительный прирост показателей бронхиальной проходимости (см. таблицу).

Из 25 пациентов 19 (76%) оказались респондерами на момент окончания исследования. Динамика общей суммы баллов по *HADS* в процессе терапии пароксетином представлена на рисунке.

Тенденция к уменьшению показателей отчетливо проявлялась к исходу 2-й недели лечения (парный критерий Вилкоксона, $p < 0,001$) и становилась наиболее выраженной к моменту окончания терапии (у большинства больных сумма баллов по *HADS* снижалась до значений, которые были ниже, чем общепринятые показатели; граничные показатели для тревоги и депрессии 8 баллов).

Известно, что ДР и ТФР могут способствовать у больных БА усугублению бронхообструкции [9]. Соответственно лечение ДР и ТФР может способствовать как редукции психопатологических расстройств, так и оптимизации терапии больных, страдающих БА. Вместе с тем возможность осуществления психофармакотерапии ДР и ТФР у больных БА с использованием такой современной группы медикаментозных средств, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ставится некоторыми пульмонологами под сомнение [12]. При этом обычно указывается, что серотонин не только соучаствует в регуляции эмоций (и патогенезе ДР и ТФР), но и влияет на тонус гладкой мускулатуры бронхов, способствуя развитию бронхоспазма [4]. Последний эффект может реализовываться как напрямую, через воздействие на серотониновые рецепторы типа 2А и 1А в гладкой мускулатуре бронхов, так и непрямым образом. В последнем случае предполагается, что серотонин будет стимулировать серотониновые рецепторы типа 3 и 7, которые располагаются в окончаниях холинергического нейрона. При этом последует выброс ацетилхолина. Одновременно будут стимулироваться M_3 -холинорецепторы и усиливаться бронхоспазм. Следует, однако, иметь в виду, что вплоть до настоящего времени предположения о возможных неблагоприятных последствиях использования СИОЗС у больных БА не получили клинического подтверждения [6]. Более того, эти предположения, по всей вероятности, не могут распространяться на пароксетин, который, по данным некоторых исследователей [13], обладает собственным (хотя и слабо выраженным) холинолитическим действием.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что пароксетин эффективен при лечении ДР и ТФР у больных БА и хорошо переносится больными (выраженные побочные эффекты лишь в трех наблюдениях). Препарат не вступает в клинически значимые взаимодействия с противоастматическими препаратами. На фоне комбинированной терапии (противоастматические препараты и пароксетин) отмечался значимый прирост показателей бронхиальной проходимости. Вполне возможно, что некоторая часть этого прироста обеспечивалась за счет терапии пароксетином. Однако оценка рассматриваемой возможности выходила за рамки задач настоящего пилотного исследования и может быть целью для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздов Д.В., Аллилуев И.Г., Полтавская М.Г. Применение психотропных препаратов и возможности лекарственных взаимодействий у кардиологических больных. В кн.: Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. (ред.) Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. М.; 1994. 101-112.
2. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. Л.; 1988.
3. Binkley K.E., Kutcher S. Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99(4): 570-574.

4. Cazzola M., Matera M.G. 5-HT modifiers as a potential treatment. *TiPS* 2000; 21: 13–16.
5. Dirks J.F., Schraa J.C., Brown E. Psychomaintenance in asthma: hospitalisation rates and financial impact. *Br. J. Med. Psychol.* 1980; 53: 349–354.
6. Dupont L.J., Pype J.L., Demedts M.G. et al. The effects of 5-HT on cholinergic contraction in human airways *in vitro*. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(3): 642–649.
7. Hyland M.E., Kenyon C.A., Allen R., Howarth P. Diary keeping in asthma: comparison of written and electronic methods. *Br. Med. J.* 1993; 306(6876): 487–489.
8. Lingaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; suppl.334: 1–100.
9. Moran M. The anxiety of asthma: emotions can trigger attack. Recognizing psychological triggers can help master disease. <http://my.webmd.ca/content/article/1728.79155>
10. Reuters Health. Paroxetine therapy improves premenstrual asthma. Toronto, May 10, 2000 <http://www.helphorizons.com/vo/default.asp>
11. Rubin N.J. Severe asthma and depression. *Arch. Fam. Med.* 1993; 2: 4433–4440.
12. Sperber A.D. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf.* 1991; 6(6): 460–462.
13. Stahl S.M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Cambridge university press; 2000.
14. Stoudemire A., Moran M.G., Fogel B.S. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I. *Psychosomatics* 1990; 31 (4): 377–391.
15. Taylor C.B., Hayward C. Cardiovascular considerations in selection of anti-panic pharmacotherapy. *J. Psychosom. Res.* 1990; 24 (suppl.2): 496–497.
16. Wamboldt M.Z., Yancey A.G., Jr., Roesler T.A. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in childhood asthma: a case series and review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1997; 7(1): 45–64.
17. Yellowlees P.M., Alpers J.H., Bowden J.J. et al. Psychiatric morbidity in-patients with chronic airflow obstruction. *Med. J. Aust.* 1987; 146: 305–307.
18. Yellowlees P.M., Haynes S., Potts N., Ruffin R.E. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. *Ibid.* 1988; 149: 246–249.
19. Zigmont A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

Поступила 16.07.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24-036.12-06:616.127-005.4]-085.23

О.А.Цветкова, А.А.Белов, О.Е.Буянова, Н.А.Лакшина, О.О.Воронова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АТРОВЕНТОМ И БЕРОДУАЛОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра внутренних болезней №2 (зав. — акад. РАМН Л.И.Ольбинская)
лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

AN EFFICACY AND A SAFETY OF A THERAPY WITH ATROVENT AND BERODUAL
IN PATIENTS WITH COPD ACCOMPANIED BY ISCHAEMIC HEART DISEASE

O.A.Tsvetkova, A.A.Belov, O.E.Buyanov, N.A.Lakshina, O.O.Voronova

Summary

The aim of the study was to evaluate an efficacy and a safety of long-term therapy with Atrovent and Berodual in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischaemic heart disease (IHD) considering a quality of life and pharmaeconomic aspects. The study is been lasting now, so that this report involves preliminary results.

Forty patients aged 43 to 79 years (in average 60.9±8.7 years) have been examined till now. The I stage of COPD was diagnosed in 11 (28%) of the patients, the IIA stage was in 19 (48%), the IIB stage was in 10 (24%) of the patients. The IHD in the form of angina pectoris the 1st functional class (FC) was found in 9 (28%) of the patients, the 2nd FC was in 20 (63%), the cardiosclerosis was diagnosed in 23 (72%), the heart rhythm disorders were in 4 (13%), the conduction impairment was in 14 (44%) and the heart failure of the 1st FC was in 13 (41%) of the patients. All the patients received bronchodilating therapy with Berodual or Atrovent according to the severity of COPD. The drug was chosen based on the FEV₁ growth by 5–12% after the acute inhaled test. The study was performed against the background of the antianginal therapy selected before. We assessed physical data, lung function parameters, performed the cardiopulmonary test using bicycle test technique, blood gases analysis, daily electrocardiography, arterial blood pressure and heart beat rate monitoring. The quality of life was evaluated with a Russian version of the SGRQ questionnaire; pharmaeconomic analysis

was performed regarding costs of the full treatment course, the anti-anginal medication, the patients' status monitoring, the fee of the personnel's work and the patients' admission to a hospital.

The preliminary results showed the safety of the long-term application of the bronchodilating drugs in the therapy of patients with combined lung and heart pathology. The analysis demonstrated the necessity and the reasonability of such the treatment programmes. A certain increase in the examination cost is defended by rarer hospitalizations and disabilities.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности длительной терапии атровентом и беродуалом больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) с учетом влияния на качество жизни и фармакоэкономических аспектов. Исследование продолжается до настоящего времени, поэтому в данной публикации приведены предварительные результаты.

К настоящему моменту обследовано 40 человек в возрасте от 43 до 79 лет (средний возраст $60,9 \pm 8,7$ года), из них 27 (68%) мужчин. ХОБЛ I степени диагностирована у 11 (28%) человек, IIA — у 19 (48%), IIB — у 10 (24%). ИБС, проявлявшаяся стенокардией I функционального класса (ФК), диагностирована у 9 (28%) больных, II ФК — у 20 (63%), атеросклеротическим кардиосклерозом — у 23 (72%), нарушениями ритма — у 4 (13%), проводимости — у 14 (44%), сердечной недостаточностью I ФК — у 13 (41%) больных. Всем больным назначали бронхолитическую терапию беродуалом или атровентом в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Бронхолитик выбирался по приросту ОФВ₁ на 5–12% в острой ингаляционной пробе. Исследование проводилось на фоне ранее подобранной антиангинальной терапии. Оценивали физикальные данные, показатели ФВД, проводили кардиопульмональное тестирование на велоэргометре, анализ газов крови, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД и ЧСС. Качество жизни исследовали по русскоязычной версии опросника *SGRQ*. Фармакоэкономический анализ проводили с учетом стоимости лекарственного препарата на полный курс лечения, стоимости лекарственных препаратов, назначенных по поводу ИБС, стоимости затрат, связанных с мониторингом лечения, работой медицинского персонала и пребыванием больного в стационаре.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют о безопасности длительного использования бронхолитических препаратов в комплексной терапии больных с сочетанной патологией легких и сердечно-сосудистой системы. Комплексная оценка динамики состояния кардиореспираторной системы показала необходимость и обоснованность таких терапевтических программ. Некоторое повышение затрат на обследование окупается уменьшением числа госпитализаций, повышением работоспособности, снижением инвалидизации.

Особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), лидирующей в структуре общей заболеваемости, а также среди причин инвалидизации и смертности, является длительное многолетнее течение с прогрессивным нарастанием необратимого компонента бронхиальной обструкции [3]. Важным условием успешного лечения, направленного на сдерживание прогрессирования ХОБЛ и развитие инвалидизирующих осложнений, является его индивидуализация с учетом степени риска, наличия ассоциированных заболеваний и состояний [1,2,7]. Серьезной проблемой является нередкое сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией. Это обусловлено тем, что клинические проявления болезни, вызывающие у больного серьезное беспокойство за свое здоровье и заставляющие обратиться за медицинской помощью, чаще возникают в возрасте старше 50 лет, когда значительно повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии таких факторов риска, как курение, повышенная масса тела, малоподвижный образ жизни, связанный с вовлечением в так называемую "спираль диспноэ". Сочетание ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно затрудняет подбор долгосрочных терапевтичес-

ких программ. Необходимость постоянного приема бронхолитических препаратов продиктована тем, что длительно существующие нарушения вентиляционной функции легких вследствие гипоксемии и активации симпатoadреналовой системы могут приводить к утяжелению течения ИБС. С другой стороны, фармакодинамические эффекты метилксантинов, адреномиметиков, даже высокоселективных, воздействуют на основные гемодинамические показатели. Теоретически возможно увеличение ЧСС, повышение пульсового АД, возрастание потребности миокарда в кислороде, аритмогенное действие. В этих случаях при назначении адекватной терапии врач должен руководствоваться соотношением ожидаемой пользы и риска лечения, а в случае постоянного использования бронхолитиков иметь хороший инструмент оперативного контроля за безопасностью их применения. Учитывая необходимость длительной комбинированной терапии, обязательным является оценка качества жизни и стоимости проводимого лечения [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности, безопасности длительной бронхолитической терапии атровентом и беродуалом больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС с учетом ее влияния на качество жизни

ни и фармакоэкономических аспектов. Исследование продолжается до настоящего времени, планируется включение значительно большего числа обследованных, поэтому в нашей публикации приводятся предварительные результаты по данным анализа законченных клинических наблюдений.

К настоящему моменту было обследовано 40 человек в возрасте от 43 до 79 лет, средний возраст $60,9 \pm 8,7$ года, из них 27 (68%) мужчин, 13 (32%) женщин. Среди обследованных курильщиков с длительным стажем курения было 25 человек. О тяжести течения ХОБЛ судили по степени снижения ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ в соответствии с рекомендациями GOLD: легкая (I степень) отмечена у 11 (28%) человек, умеренная (IIA) — у 19 (48%) человек, умеренная (IIB) — у 10 (24%) человек. Одним из критериев включения в исследование было наличие у пациента ИБС, проявлявшейся: стенокардией I функционального класса (ФК) у 9 больных (28%), II ФК — у 20 (63%), атеросклеротическим кардиосклерозом — у 23 (72%), нарушениями ритма — у 4 (13%) и проводимости — у 14 (44%), сердечной недостаточности I ФК — у 13 (41%).

Всем больным назначали бронхолитическую терапию по одной из следующих схем: беродуал (ипратропиум бромид/фенотерол 20/50 мкг) по 2 ингаляции 4 раза в день или атровент (ипратропиум бромид) 20 мкг 2 ингаляции 4 раза в день ежедневно на протяжении 90 дней (схема 1) — при I и II степени тяжести; беродуал по 0,5 мл небулизированного раствора 4 раза в день или атровент по 0,5 мл небулизированного раствора 4 раза в день на протяжении 14 дней, а затем в оставшиеся 76 дней продолжали прием бронхолитика в виде обычных дозированных ингаляций по 2 ингаляции 4 раза в день (схема 2) — при тяжести IIB [2].

Критерием выбора бронхолитического препарата явилось предварительно прогнозируемая эффективность по результатам острой ингаляционной пробы по приросту ОФВ₁ на 5–12% через 30 мин.

Во время проведения исследования исключался прием других бронхолитических препаратов. Исследование проводилось на фоне продолжающегося приема ранее подобранной антиангинальной терапии, причем замена препарата или коррекция доз не допускалась.

Дизайн исследования предусматривал определенный объем обследования во время 5 обязательных визитов (0-й визит — до начала бронхолитической терапии; и контрольные визиты на 10, 30, 45 и 90-й дни лечения). Оценивалась динамика бронхообструктивного синдрома по физикальным данным и исследованию функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате фирмы "Sensor Medics" (США), каузальное значение АД и ЧСС. На 2-м и 5-м визите проводилось кардиопульмональное тестирование (спироэргометрия) с дозированной ступенчато-возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре и анализом газов крови на аппарате фирмы "Schiller" (Швейцария), на 3-м — суточное мониторирование ЭКГ по

Холтеру с использованием рекордеров и программного обеспечения для анализа записи фирмы "Space Labs" (США), на 4-м — суточное мониторирование АД и ЧСС с использованием осциллометрического регистратора АВРМ-04 и программного обеспечения фирмы "Медитех" (Медимпекс, Венгрия). Качество жизни (КЖ) оценивали до начала лечения и во время заключительного визита с использованием русскоязычной версии опросника SGRQ, рекомендованной в качестве инструмента для оценки КЖ больных ХОБЛ [5]. Для этого при каждом визите пациенты заполняли анкету самоконтроля, представляющую первый, так называемый респираторный домен опросника SGRQ.

Основным параметром эффективности были показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ и их вариабельность по данным серийных спирометрических исследований, дополнительными параметрами — динамика среднего анкетного балла, качество жизни и частота обострений.

На протяжении исследования регистрировали все побочные эффекты и проводили их мониторинг. Побочным эффектом считался любой клинический симптом, объективный признак по данным физикального или инструментального исследования, которые возникали или усиливались после начала лечения.

Фармакоэкономический анализ проводился с учетом стоимости лекарственного препарата на полный курс лечения, стоимости лекарственных препаратов, назначаемых по поводу ИБС, стоимости затрат, связанных с мониторингом проводимого лечения, работой медицинского персонала и пребыванием больного в стационаре, по следующим направлениям: стоимость/эффективность, стоимость/преимущество и минимализация стоимости.

Анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ "Statistica for Windows 4.3".

Результаты и обсуждение

Ингаляционная проба с атровентом была положительной у 19 больных, а с беродуалом — у 21 больного, причем при использовании обоих препаратов прослеживалась известная дозозависимость бронходилатационного ответа [6]. Небулайзерная форма введения у больных с тяжестью IIB (5 — атровент, 6 — беродуал), несмотря на большую выраженность бронхообструкции, сопровождалась более быстрым улучшением бронхиальной проходимости. В соответствии с результатами острой пробы атровент назначался 19 больным, полностью лечение завершено у 16 (по схеме 1 у 11, по схеме 2 у 5); беродуал — 21 больному, полностью лечение завершено также у 16 (по схеме 1 у 10, по схеме 2 у 6). В общей сложности к настоящему времени протокол исследования полностью выполнили 32 больных. Из исследования на разных его этапах выбыло 8 человек. Основной причиной явился низкий уровень сотрудничества и нарушения протокола, отмеченные у 6 человек. Самостоятельно отказа-

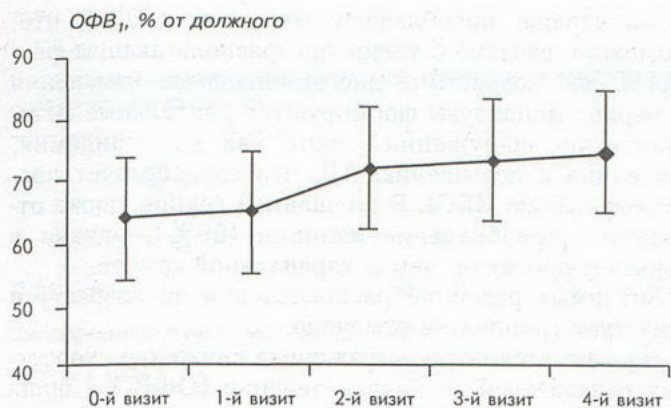


Рис. 1. Тренд изменений ОФВ₁ на фоне длительной бронхолитической терапии.

лись от приема препарата, не мотивируя четко причину отказа, 2 человека. Не было отмечено ни одного случая прекращения приема препарата из-за развития каких-либо побочных эффектов.

Среди больных, полностью выполнивших протокол исследования, стойкое улучшение бронхиальной проходимости отмечено в 76 % случаев (11 больных, получавших беродуал, 13 — атровент). У этих больных (рис. 1) обычно уже к 3-му визиту ОФВ₁ повышался в среднем на 30%, а его вариабельность по данным серийных измерений не превышала 10%. У 10% (2 больных, получавших беродуал, и 1 — атровент) на фоне лечения также отмечалось достоверное повышение ОФВ₁, однако высокая вариабельность его от визита к визиту (15% и более) не позволяла говорить об устойчивом эффекте. Отсутствие устойчивой положительной динамики с приростом ОФВ₁ менее 10% отмечено у 2 больных, получавших беродуал, и 3 больных, получавших атровент. Нестабильный клинический эффект или отсутствие эффекта были более характерны для больных с более тяжелым течением ХОБЛ (степень IIВ). Распределение больных, получавших терапию атровентом и беродуалом в зависимости от степени ответа, представлено на рис. 2.



Рис. 2. Варианты ответа на бронхолитическую терапию атровентом и беродуалом

Средний балл по анкетам самооценки до начала бронхолитической терапии составил $10,4 \pm 3,1$, что свидетельствовало о наличии отчетливых клинических проявлений заболевания, снижающих КЖ. Следует отметить, что у пациентов, положительно ответивших в острой пробе на ингаляцию атровента, средний балл ($8,4 \pm 2,1$) был достоверно ниже, чем у пациентов с отрицательной реакцией на атровент и положительной на беродуал ($12,0 \pm 2,8$ балла; $p < 0,05$). Уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания по анкетам самооценки пациента отмечено в 80% случаев (10 больных, получавших беродуал, 7 — атровент). Отчетливое снижение анкетного балла у трети обследованных отмечалось уже на 2-м визите, у остальных — начиная с 3-го визита. К 5-му визиту средний по группе балл снизился на 30% и составил $7,2 \pm 2,8$. Не отметили явного клинического улучшения 2 пациента, получавших беродуал, и 1 пациент, получавший атровент. Еще один пациент, получавший атровент, отметил некоторое ухудшение течения заболевания. По данным исследования ФВД у этих 4 пациентов положительная динамика также отсутствовала либо была неустойчивой.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, которое проводилось на 30-й день лечения, количество наджелудочковых экстрасистол за сутки у подавляющего большинства пациентов не превышало нормы и составило от 0 до 203. У одного больного, получавшего беродуал, с уже имевшимися до начала лечения нарушениями ритма в программе ИБС, отмечено некоторое превышение допустимых значений (853 за сутки), что не сопровождалось каким-либо субъективным ощущением ухудшения самочувствия и поэтому не потребовало отмены препарата. Количество желудочковых экстрасистол в основной массе обследованных не выходило за рамки допустимых, их количество за сутки составило от 0 до 528. Превышение допустимых значений, не сопровождавшееся субъективным ухудшением самочувствия, отмечено у 2 больных, получавших атровент (902 и 1701 за сутки), с имевшимися анамнестическими указаниями на наличие подобных нарушений ритма. Средняя ЧСС составила 76 ± 7 в 1 мин. У 4 больных ЧСС превышала 80 в 1 мин, 3 из них получали беродуал, 1 — атровент. Ни у одного больного не отмечено экстрасистол высоких градаций (парных экстрасистол, ранних экстрасистол) пробежек тахикардий, появления или нарастания признаков нарушения внутрисердечной проводимости; не было выявлено также ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса.

По результатам суточного мониторирования АД, которое проводилось на 45-й день лечения, ни у одного больного не отмечено превышения среднесуточных значений систолического и диастолического АД выше допустимых (140 и 90 мм рт.ст.). Среднее САД составило $120,1 \pm 12,4$ мм рт.ст., ДАД — $74,41 \pm 10,5$ мм рт.ст. Средняя ЧСС составила $75,9 \pm 10$ в 1 мин.



Рис. 3. Зависимость степени десатурации на пике нагрузки от тяжести течения ХОБЛ.

У 5 больных ЧСС превышала 80 в 1 мин, из них 3 получали беродуал, 2 — атровент. Вариабельность ЧСС за сутки составила $11 \pm 6,9\%$. У 3 больных вариабельность превысила 15% (1 получал беродуал, 2 — атровент). Основные параметры суточного мониторингирования у больных, получавших атровент и беродуал, представлены в табл. 1.

При проведении первого кардиопульмонального тестирования на пике нагрузки снижение SaO_2 (десатурация) отмечено у всех больных. Клинически значимая десатурация ниже 90% отмечена у 14 (44%) человек, причем, как видно из рис. 3, у 2 человек с тяжестью течения ХОБЛ I степени и у 4 человек с тяжестью течения IIА степени, наиболее часто отмечалось значимое снижение SaO_2 на нагрузке у больных с тяжестью ХОБЛ IIВ (8 человек) и у этих же больных отмечено снижение вентиляционного резерва BR ниже 30%.

Низкие показатели кислородного пульса (ниже 60% от должного) на пике нагрузки отмечены у 10 (31%) человек. На фоне лечения у 5 из них значение кислородного пульса отчетливо увеличилось, что свидетельствовало об улучшении сократимости сердца, возможно, из-за уменьшения фактора гипоксии. Снижение сердечного выброса было более характерным для больных с меньшей степенью бронхиальной обструкции, что свидетельствовало о ведущем значении сердечно-сосудистой патологии в ограничении физической активности. В связи с этим проведен кластерный анализ по показателям ОФВ_1 и кислородного пульса и выделены 3 группы пациентов, условно обозначенные как 1-я, "легочная" (16 пациентов), 3-я, "кардиальная" (10 пациентов) и 2-я, "смешанная" (5 пациентов). Результаты статистического анализа в пределах этих групп изложены в табл. 2.

При сравнении этих групп отмечается тенденция распределения по полу. В группе легочных больных преобладают мужчины (75%), что, вероятнее всего, связано с привычкой курения в России, более распространенной среди мужчин. В группе, где ведущей в ограничении физической нагрузки оказалась пато-

логия сердца, преобладают женщины (80%), что, возможно, связано с таким предрасполагающим фактором, как возрастные дисгормональные изменения (в период менопаузы формируются длительные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, тенденция к повышению АД, что способствует прогрессированию ИБС). В смешанной группе также отмечается преобладание женщин (66%), однако в меньшем проценте, чем в кардиальной группе.

Значимых различий распределения по возрасту в этих трех группах не отмечено.

Наблюдается более выраженное снижение скоростных показателей до начала лечения (ОФВ_1) у больных 1-й группы, с ведущей патологией легких, по сравнению с кардиальной группой, что ожидалось ввиду наличия более выраженного обструктивного синдрома у больных в 1-й группе. Особое внимание обращается на тот факт, что среди больных со смешанной патологией степень снижения ОФВ_1 была наибольшей, достоверно различаясь даже при сравнении с легочной группой ($p < 0,05$), что еще раз демонстрирует отягощение патологии легких при сочетании с ИБС. На фоне лечения прирост ОФВ_1 был достоверным в 1-й группе, что свидетельствует о наибольшей выраженности регрессии бронхообструктивного синдрома в ответ на длительную терапию атровентом и беродуалом у этих пациентов.

Таблица 1
Результаты суточного мониторингирования АД (45-й день лечения), $n=16$, $M \pm m$

Суточное мониторингирование	Атровент	Беродуал
Систолическое АД, мм рт.ст.	118,9 $\pm$ 12,4	121,2 $\pm$ 12,3
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	152,7 $\pm$ 23,4	157,3 $\pm$ 13,1
Вариабельность систолического АД, %	10,3 $\pm$ 2,3	11,8 $\pm$ 4,6
Суточный индекс систолического АД	11,5 $\pm$ 1,0	12,7 $\pm$ 1,5
Временной индекс систолического АД	13,6 $\pm$ 2,9	16,0 $\pm$ 14,6
Диастолическое АД, мм рт.ст.	74,0 $\pm$ 11,1	74,4 $\pm$ 9,8
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	93,0 $\pm$ 14,8	101,2 $\pm$ 12,3
Вариабельность диастолического АД, %	10,8 $\pm$ 2,5	11,2 $\pm$ 2,4
Временной индекс диастолического АД	8,0 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 5,4
Пульсовое АД, мм рт.ст.	47,9 $\pm$ 6,2	41,7 $\pm$ 7,8
ЧСС в 1 мин	73,9 $\pm$ 9,6	77,8 $\pm$ 4,3
Вариабельность ЧСС, %	11,4 $\pm$ 4,4	10,8 $\pm$ 3,3

Таблица 2

Параметры кардиореспираторной функции и качество жизни до и после лечения в зависимости от типа ограничения физической активности

Параметр	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=5)		3-я группа (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОФВ ₁ , %	60,9±10,3	75,7±16,8**	46,3±5,7*	49,0±16,9	83,6±26,1	89,3±12,0*
Кислородный пульс, мл/удар	73,8±15,9	75,3±11,4	40,3±9,8*	46,4±11,4	48,6±8,5*	56,8±10,5
ЧСС в 1 мин	75,4±7,7	74,8±6,0	76,0±14,1	78,4±5,0	72,0±8,9	78,4±8,9
SaO ₂ на пике нагрузки, %	90,8±4,3	94,8±3,9	89,1±1,2	94,0±1,6	95,6±2,1	96,0±2,9
Анкета самооценки, баллы	9,1±2,4	6,6±1,1**	10,7±2,8	6,8±2,1**	11,2±3,1	7,3±2,5

* Различия между группами до и после лечения достоверны, $p < 0,01$.

** Различия до и после лечения достоверны, $p < 0,05$.

Важные тенденции прослеживаются в анализируемых группах в отношении динамики SaO₂ на фоне нагрузки. Снижение SaO₂ было более выражено в смешанной группе, а также в легочной группе, что говорит о ведущей роли артериальной гипоксемии в ограничении физической нагрузки у этих пациентов. Более значительно прирост SaO₂ на фоне лечения прослеживался в легочной группе по сравнению с кардиальной группой, что также логично было ожидать в связи с наиболее выраженной регрессией в 1-й группе пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Интересно проследить распределение и изменение ЧСС среди этих 3 групп до и после лечения бронхолитиками. Прослеживалась тенденция к более низкому исходному ЧСС среди больных с ведущей кардиальной патологией по сравнению с 1-й группой и ее повышению на фоне проводимой бронхолитической терапии без превышения нормальных значений. Среди больных с преобладающей патологией легких ЧСС не претерпела заметных изменений до и после лечения.

Балл по самостоятельной оценке состояния у кардиальной и смешанной групп до начала лечения был выше по сравнению с легочной группой, а после лечения во всех 3 группах снизился, что свидетельствовало об уменьшении клинических проявлений бронхообструктивного синдрома. Однако балл самостоятельной оценки состояния после лечения у кардиальной группы сохранялся более высоким по сравнению с легочной группой.

Результаты проведенного предварительного анализа позволяют предполагать высокую фармакоэкономическую эффективность включения постоянной бронхолитической терапии атровентом или беродуалом в программу лечения больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС. При расчете стоимости лечения, помимо курсовой стоимости беродуала или атровента (3-месячный курс составляет 1050–1150 руб.), учитывалась также возможность дополнительных затрат, связанных с проведением одного кардиопульмонального тестирования (700 руб.) до начала лечения не

более чем у 1/2 пациентов, а также одного суточного ЭКГ-мониторирования (450 руб.) на фоне проводимого лечения у 10% пациентов. Максимальные затраты на одного больного составили 2,3 тыс. руб. Среди прямых эффектов, связанных с лечением, отмечено удлинение сроков безрецидивного течения, уменьшение числа обострений, в период которых резко возрастают затраты на лечение (с учетом курса современных респираторных антибиотиков и муколитиков, необходимости дополнительных бронхолитических препаратов, в том числе для внутривенного введения, иногда при затяжном обострении назначение ингаляционных или системных стероидов с высокими потенциальными затратами, связанными с побочными эффектами этих препаратов, максимальная стоимость лечения одного обострения в амбулаторных условиях составила 2700 руб.). Более чем у 50% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ может возникнуть необходимость в госпитализации, при этом стоимость лечения возрастает по сравнению с амбулаторным в 2 раза и более, составляя 6,8–7,2 тыс. руб. на одного больного. Середина нашего исследования пришлась на осенне-зимний период, являющийся для больных ХОЗЛ наиболее неблагоприятным. С учетом этого планируемое суммарное число обострений в группе из 32 человек составляло не менее 10, а возможных госпитализаций — 4. В реальных условиях лишь у 4 больных появились признаки обострения, не потребовавшего лечения в условиях стационара. Проведенные в ходе исследования предварительные расчеты по параметрам стоимость/эффективность позволили обосновать 100% целесообразность дополнительных затрат, связанных с проведением длительного контролируемого врачом курса бронхолитической терапии атровентом или беродуалом, полностью окупающегося прямыми эффектами, связанными с лечением. Только за счет уменьшения затрат на лечение обострений экономия составила 1370 руб. на одного больного. Из отдаленных непрямых фармакоэкономических эффектов мы можем уже теперь прогнозировать у обследо-

ванных нами больных при условии продолжающейся бронхолитической терапии более поздние сроки наступления полной утраты трудоспособности, связанной как с прогрессированием ХОБЛ, так и тяжелым течением ИБС, замедление формирования дыхательной недостаточности и уменьшение процента больных, которым потребуются различные дорогостоящие методы респираторной поддержки (длительная малопоточная оксигенотерапия, ИВЛ). Отсутствие у обследованных серьезных побочных эффектов лечения и связанных с ними дополнительных медицинских затрат (например, необходимости увеличения дозы принимаемых антиангинальных препаратов или добавления новых, более дорогостоящих) позволяет положительно оценить лечение больных ХОБЛ и ИБС атровентом и беродуалом по параметру стоимости/побочные эффекты. Хорошая переносимость препаратов обусловила среди обследованных высокую приверженность лечению. На протяжении всего срока наблюдения пациенты получали препараты бесплатно, однако с учетом умеренной стоимости поддерживающей терапии атровентом и беродуалом мы рассчитываем, что эта приверженность сохранится у наших пациентов и в дальнейшем.

Таким образом, полученные нами предварительные данные свидетельствуют прежде всего о безопасности длительного использования бронхолитических препаратов как из группы холинолитиков, что хорошо известно [4], так и их комбинации с симпатомиметиками в комплексной терапии больных с сочетанной патологией легких и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, проведенная нами комплексная оценка динамики бронхообструктивного синдрома и функционального состояния кардиореспираторной системы по данным нагрузочного тестирования еще раз позволяет подчеркнуть необходимость и обоснованность таких длительных терапевтических программ. Несмотря на то что в основе ограничения физической активности при сочетании ХОБЛ и ИБС могут лежать различные механизмы, связанные как с бронхиальной обструкцией, так и со снижением сократительной способности миокарда, а в самой бронхиальной обструкции удельный

вес бронхоспазма незначителен, даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров существенно улучшает состояние большинства больных. Этот эффект может быть обусловлен уменьшением работы дыхания. Возможно, в большой мере с ним связано и повышение КЖ. Следует обратить внимание на некоторые особенности обследования и ведения указанной группы пациентов — выбор препарата только по результатам острой пробы, желательное проведение кардиопульмонального тестирования для уточнения степени толерантности к нагрузкам и характера его ограничения, а также в ряде случаев, например при наличии анамнестических указаний на нарушения ритма, проведение ЭКГ-мониторирования в процессе лечения. С фармакоэкономических позиций некоторое повышение затрат на обследование вполне окупает себя значительным уменьшением числа обострений заболевания и связанных с ними госпитализаций, а также повышением работоспособности и уменьшением инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Антихолинергические препараты при обструктивных заболеваниях легких. Атмосфера. (Пульмонолог. и аллергол.) 2002; 1 (4): 20–23.
2. Бабаева Н.Г., Махкамова Р.К., Узакова Г.Т. Применение атровента при лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Фармакол. и токсикол. 1999; 1: 21–24.
3. Дворецкий Л.И. Обострение хронического бронхита: алгоритм диагностики и схемы терапии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3 (6): 183–187.
4. Тишкова Е.А., Лаптева И.М. Опыт клинического применения атровента при хроническом обструктивном бронхите. Рецепт 1998; 4: 66.
5. Jones P.W., Bosh O.E. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1283–1289.
6. O'Driscoll A. Nebulisers for chronic pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (suppl.2): S49–S52.
7. Skorodin M.S. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 814–828.

Поступила 03.06.02

О.В.Зайцева

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Кафедра детских болезней №1 Российского государственного медицинского университета

Результаты широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют, что за последнее 10-летие отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний. Увеличение распространенности аллергических болезней во многих странах мира напоминает эпидемию; за последние 20 лет она увеличилась в 3–4 раза и охватила от 10 до 30% всего населения. Большинство исследователей прогнозируют дальнейший рост аллергии, что диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности применения современных лекарственных средств [4,7,13,32].

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты [3,6,20]. Это обусловлено тем, что гистамин является одним из наиболее важных медиаторов аллергии. Гистамин накапливается и постоянно содержится в тучных клетках и базофилах, т.е. является непреформированным медиатором, что дает его очень быстрые биологические эффекты. Он высвобождается, как правило, в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллергенспецифическими IgE-антителами. Дегрануляцию тучных клеток и базофилов могут вызвать и неиммунологические механизмы. Именно с гистамином связаны такие основные клинические проявления ранней фазы аллергии, как отек, гиперемия, бронхоспазм, затруднение носового дыхания. Он вызывает также усиление проницаемости сосудов и гиперсекрецию слизи, а его не прямое рефлекторное действие приводит к чиханию у больных аллергическим ринитом. Помимо гистамина, важную роль в патогенезе ранней аллергической реакции играют метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины, лейкотриены, а также фактор активации тромбоцитов. Эти события инициируют каскад медиаторов поздней фазы аллергической реакции, способствующих развитию гиперреактивности и воспаления [3].

Было доказано, что участие гистамина в развитии клинических проявлений аллергии зависит от его действия на 1-й тип рецепторов гистамина (H_1 -рецепторы). Понятно, что все это явилось стимулом поиска способов угнетения аллергических реакций посредством торможения (блокады) действия гистамина. Целе направленная серия работ, удостоенных Нобелевской премии, привела к созданию антигистаминных препаратов — блокаторов H_1 -рецепторов гистамина, которые стали первой научно обоснованной группой противоаллергических фармакологических средств [3].

Антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, хлорфенирамин, прометазин) дают выраженный седативный эффект, имеют невысокое сродство к H_1 -рецепторам, избирательность их блокады довольно низкая. Поэтому эта группа препаратов имеет непродолжительный лечебный эффект и в терапевтических дозах оказывает блокирующее действие на холинорецепторы и адренорецепторы, с чем связан широкий перечень их побочных эффектов. Антигистаминные препараты 1-го поколения являются конкурентными блокаторами гистаминовых рецепторов, их эффект обратим и в значительной степени зависит от концентрации гистамина в плазме.

Появление 2-го поколения антигистаминных препаратов (терфенадин, астемизол, лоратадин, цетиризин, эбастин) открыло новые возможности этого направления терапии. Они более эффективны, имеют менее выраженный седативный эффект, не влияют на способность детей к обучению [26,28]. Седативный эффект антигистаминов 2-го поколения незначителен или отсутствует, что четко демонстрируется как в объективных, так и субъективных наблюдениях. Так, цетиризин рассматривается скорее как низко седативный, чем как истинно седативный препарат. Большинство антигистаминных препаратов 2-й генерации не имеют антихолинергического эффекта, свойственного 1-й, проявляющегося сухостью во рту, усилением дизурических явлений [28]. Исключение составляет цетиризин, который вызывает сухость во рту значительно чаще, чем плацебо.

Антигистамины 2-й генерации вошли в широкую медицинскую практику, в том числе и в нашей стране. Они эффективны вне зависимости от уровня гистамина в плазме, при их приеме отсутствует тахифилаксия (привыкание), что позволяет назначать препараты этой группы длительно. Однако со временем понадобилось усовершенствовать и эти лекарства. Дело в том, что подавляющее большинство антигистаминных препаратов представляют собой пролекарства, которые при поступлении в организм нуждаются в дополнительном метаболизме в печени системой цитохрома Р-450, что повышает потенциальный риск опасных взаимодействий и возможных побочных эффектов при патологии печени. Кроме того, для некоторых препаратов, например терфенадина, возможна аккумуляция высокоактивного, но потенциально токсичного исходного вещества, одной из побочных реакций которого является нарушение ритма сердца. Эти и другие данные привели к резкому ограничению использования этих препаратов, в том числе в педиатрии [30,31].

Так была начата разработка препаратов 3-го поколения, имеющих следующие главные характеристики:

- препарат должен быть фармакологически активным конечным метаболитом;
- обладать всеми преимуществами препаратов 2-го поколения;
- не должен обладать седативным действием и нежелательными побочными действиями на сердечно-сосудистую систему.

В 1995 г. появился препарат, отвечающий всем этим требованиям, — фексофенадин (зарегистрированный в нашей стране как "Телфаст"), первый антигистаминный препарат 3-го поколения. Фексофенадин — высокоселективный антигистаминный препарат, полностью лишенный седативного эффекта. Он не метаболизируется в печени, не действует на энзим CYP3A4 системы цитохрома Р-450 и не имеет кардиотоксического действия [23]. Это высокоспецифичный антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов, не вызывает сухости слизистых и привыкания. Среди фармакологических свойств фексофенадина следует отметить его быструю всасываемость при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1–3 ч, длительность действия составляет 24 ч, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Из организма фексофенадин выводится в неизмененном виде через желудочно-кишечный тракт (с желчью) и почки (с мочой).

Опыт широкого применения этого препарата не только подтвердил его отличный профиль безопасности, высокую терапевтическую эффективность, возможность существенно повысить качество жизни пациентов, но и обнаружил важные дополнительные противоаллергические свойства.

Показано, что фексофенадин воздействует на аллергическое воспаление слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем. С одной стороны, он тормозит вызванное активированными эозинофила-

ми высвобождение медиаторов воспаления (интерлейкин-8, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор — GM-CSF) и молекул межклеточной адгезии (ICAM) из эпителиальных клеток слизистой оболочки носа, а с другой — угнетает хемотаксис и адгезию эозинофилов к эндотелиальным клеткам [3,20]. Таким образом, фексофенадин не только блокирует H_1 -рецепторы, но и угнетает процесс вовлечения клеток воспаления в аллергическую реакцию, следовательно, его противоаллергическое действие превышает антигистаминный эффект.

Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии [38].

Очевидно, что антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколений в настоящее время нашли широкое применение при лечении аллергических заболеваний. H_1 -антагонисты оказывают эффективное угнетающее действие на зуд, кожные высыпания, чихание, ринорею (но очень незначительно действуют на заложенность носа при аллергическом рините). Показанием к их назначению являются поллинозы, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, острая и хроническая крапивница, атопический дерматит, отек Квинке, реакции на укусы насекомых, профилактика осложнений при проведении специфической иммунотерапии (СИТ), пищевая и лекарственная аллергия, псевдоаллергические реакции, бронхиальная астма. Учитывая определяющую роль гистаминопосредованных реакций в патогенезе некоторых аллергических заболеваний, эта группа препаратов является препаратами первого выбора при аллергических ринитах и аллергических дерматитах различной этиологии, включая наличие у пациента псевдоаллергии.

Аллергический ринит (АР) — одно из самых распространенных аллергических заболеваний, с которыми сталкиваются практически все врачи, в том числе и педиатры. Об этом свидетельствуют данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, проведенных по международным протоколам ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). Так, частота симптомов аллергического ринита у детей в различных регионах России составляет 18–38% [4–6]. С возрастом распространенность и тяжесть этого заболевания в популяции увеличиваются [33]. Аллергический ринит может оказывать как минимальное, так и значительное влияние на качество жизни пациента [34]. Его последствиями могут быть нарушения поведения и сна, плохая концентрация внимания, раздражительность, снижение социальной активности, интереса к обучению, утомляемость и изменчивость настроения. J. Bousquet и соавт. [12,13] считают, что АР больше влияет на качество жизни, чем бронхиальная астма (БА). Индексы, характеризующие познавательные навыки и умение принимать решения, улучшаются при тестировании больных вне сезона аллергических

симптомов [12,13,22]. В фармакотерапии АР на первом месте стоят антигистаминные препараты, уменьшающие такие клинические симптомы, как зуд в носу, чихание, ринорея, раздражение глаз. Их можно комбинировать с назальными стероидами, препаратами кромоглициновой кислоты, с интраназальными инстилляциями ипратропиума бромидом [10,11]. Несмотря на высокую клиническую эффективность, антигистаминные препараты в незначительной степени влияют на блокаду носового дыхания. Исключение составляет препарат 3-го поколения "Телфаст", который достоверно уменьшает заложенность носа [14,19]. Сравнительное многоцентровое, международное исследование эффективности фексофенадина (телфаст 120 мг) и лоратадина (кларитин 10 мг), назначаемых один раз в день, было проведено в европейских странах и Южной Африке двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым методом в параллельных группах больных старше 12 лет с сезонным АР [15]. Было показано, что 2-недельная терапия фексофенадином достоверно быстрее уменьшала симптомы АР по сравнению с лоратадином и плацебо, причем эффект сохранялся в течение 24 ч. Действие фексофенадина на глазные симптомы (слезотечение, резь, гиперемия), назальную проходимость и качество жизни было более выраженным. Для обоих препаратов была показана хорошая переносимость. Положительную динамику со стороны назальных и глазных симптомов на фоне терапии телфастом убедительно демонстрируют и клинические исследования, проведенные в России [1,2,5,6].

АР часто определяется как фактор риска развития бронхиальной астмы (БА) [8,9,13]. Целесообразность применения антигистаминных препаратов при БА широко обсуждается. В 2001 г. опубликован документ ВОЗ "Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму" — *ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative)*. Эксперты ВОЗ считают, что астма и ринит, имеющие общую патогенетическую основу, обычно сопутствуют друг другу, что предполагает существование единого заболевания дыхательных путей — *one airway, one disease*. Значимость антигистаминных препаратов при изолированной астме спорна ввиду второстепенной роли гистамина в формировании хронического бронхиального воспаления, однако при сочетании БА с симптомами аллергического ринита, атопического дерматита и т.д., а также у детей раннего возраста, страдающих БА, назначение H_1 -антагонистов 2-го и 3-го поколений оправдано [35]. В этих случаях целесообразно назначение высокоселективных антигистаминных препаратов, не вызывающих сухости слизистых и обладающих противовоспалительным действием. Различными исследователями показано влияние антигистаминной терапии АР на течение БА. Так, *S.L.Spector и соавт.* [37] выявили значительный бронходилатирующий эффект фексофенадина в дозе 60 и 120 мг (по сравнению с плацебо), сохраняющийся не менее 8 ч после однократного приема.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании цетиризин назначали в дозе 5, 10 и 20 мг в комбинации с бронхолитиками и без них. Все три дозы статистически значимо повышали ОФВ₁ по сравнению с плацебо. Бронхиальная проходимость увеличивалась на 25–75% через 7–8 ч. Использование только бронхолитика приводило к значительному улучшению легочной функции по сравнению с исходным через 1–5 ч, а добавление цетиризина вызывало дополнительный бронходилатирующий эффект [16]. H_1 -антагонисты в дозах, обычно используемых при сезонном АР, могут также уменьшать выраженность конкурентных симптомов сезонной БА легкого течения, хотя значительного улучшения легочной функции не отмечается. Эти исследования помогают развенчать старые утверждения о негативных эффектах антигистаминных средств при БА [25].

Антигистаминные препараты повсеместно используются в лечении ОРВИ, но эта практика недостаточно научно обоснована, в ряде исследований эффект от их применения был такой же, как от плацебо [21]. Антигистаминные препараты показаны всем пациентам с ОРВИ при наличии у них аллергических заболеваний [27,29].

Абсолютным показанием к назначению антигистаминных препаратов является острая и хроническая крапивница. Крапивница — понятие, охватывающее группу заболеваний, основным симптомом которых является уртикарный элемент на коже. При всем разнообразии этиологических факторов для всех видов крапивницы характерен общий патогенетический механизм — в результате ранней фазы аллергической или псевдоаллергической реакции выбрасывается гистамин, обуславливающий повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в области, окружающей эти сосуды.

Антигистаминные препараты применяют как в острую стадию крапивницы, так и в качестве базисной терапии у пациентов с хронической крапивницей. Показаны препараты 2-го и 3-го поколения, быстродействующие и лишенные побочных эффектов даже при длительном применении. Для эффективного уменьшения симптомов при хронической крапивнице (ХК) часто требуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, чем при других аллергических заболеваниях (*Mathews K.R.*, 1985). Оптимальной суточной дозой фексофенадина при ХК является 180 мг в один прием. Телфаст180 — единственный антигистаминный препарат, который контролирует симптомы ХК приемом одной таблетки в сутки.

Дополнительная противоаллергическая (противовоспалительная) активность представляет клинический интерес для применения антигистаминных препаратов для профилактики местных и системных эффектов, возникающих при проведении СИТ. В ряде исследований показано, что предупредительный прием телфаста существенно уменьшает число побочных эффектов при выполнении "сверхбыстрых" курсов лечения в условиях стационара.

Особенно тревожным является рост аллергических болезней у детей [18,21]. Своевременно назначенное лечение, в том числе антигистаминными препаратами, не только улучшает прогноз заболевания, но и уменьшает вероятность развития "аллергического" марша. Таким образом, антигистаминные препараты могут явиться средством первичной профилактики аллергических заболеваний, в том числе и БА. К сожалению, детям до настоящего времени довольно часто назначают препараты 1-го поколения, а выбор антигистаминов 2-й генерации невысок [24]. Поэтому своевременным явилось появление детской формы телфаста. Препарат разрешен для применения с 6-летнего возраста, рекомендуемая доза составляет 30 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки.

В 1996 г. *E.Simons и соавт.* [36] провели уникальное исследование фармакокинетики фексофенадина у детей (средний возраст $9,8 \pm 1,8$ года) в течение суток двойным слепым перекрестным клинико-фармакологическим методом. Концентрацию препарата в плазме определяли до его приема и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 и 48 ч. Кроме того, до приема фексофенадина и через 1, 2, 3, 6, 8, 24 ч проводили кожную пробу с гистамином фосфатом (1 и 10 мг/мл). Показано, что максимальная концентрация в плазме после приема 30 и 60 мг фексофенадина достигается через $2,4 \pm 0,2$ ч и составляет 178 ± 22 и 286 ± 34 нг/мл соответственно. Не выявлено зависимости кинетики препарата и клиренса от дозы. Период полувыведения составил $18,3 \pm 2,0$ и $17,6 \pm 1,9$ ч соответственно. Блокаторы H_1 -рецепторов, которые активно метаболизируются в печени под действием системы цитохром Р-450, обычно имеют более короткий период полувыведения у детей по сравнению с взрослыми. У фексофенадина, 80% которого выводится в неизмененном виде с калом, период полувыведения был сходен с таковым у взрослых, у которых он составляет 14 ч. Как 30 мг, так и 60 мг фексофенадина в течение 1–2 ч активно подавляли волдырь и эритему в кожной пробе с гистамином и вызывали при динамическом наблюдении устойчивую блокаду периферических H_1 -рецепторов у детей. Только у одного ребенка отмечался нежелательный эффект в виде сонливости через 10 ч после приема препарата; удлинения интервала QT не выявлено ни в одном случае.

Эффективность и безопасность детских форм лекарственных средств является наиболее важным аспектом клинических исследований. В двух крупных рандомизированных мультицентровых параллельных исследованиях, проведенных по идентичному протоколу у детей в возрасте 6–11 лет, была показана безопасность и переносимость фексофенадина при сезонном АР во время цветения [17]. Аналогичные результаты были получены в клинических испытаниях, проведенных в крупнейших детских клиниках России [2,6].

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов на протяжении 60 лет остаются основой лечения многих аллергических заболеваний. Главными этапами их разработки стали создание неседативных средств 2-го поколения в начале 80-х годов и, наконец, появление препаратов 3-го поколения в 90-х годах. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в России, стал телфаст. Многочисленные исследования показали, что препарат высокоэффективен, действует быстро и продолжительно, но при этом не обладает седативной активностью, не оказывает влияния на психомоторную и когнитивную функции, не дает кардиотропных эффектов, не нуждается в печеночном метаболизме. Эти особенности повышают безопасность лечения и делают фексофенадин средством выбора при аллергических заболеваниях, прежде всего при аллергическом рините и хронической крапивнице. Наличие детской формы позволяет использовать препарат у детей, начиная с 6-летнего возраста.

Новые перспективы открывает изучение дополнительных свойств блокаторов H_1 -антигистаминных рецепторов 3-го поколения, которые могут способствовать повышению эффективности терапии аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Генне Н.А., Карпушкина А.В., Снегоцкая М.Н., Васудеван А.К.* Антигистаминные препараты в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Рос. педиат. жур., 2000, №2: 55–59.
2. *Генне Н.А.* Взаимосвязь аллергического ринита и других заболеваний респираторного тракта и роль антигистаминных препаратов в их терапии у детей. В кн. Материалы выездной сессии Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Вейсбаден; 2002. 32.
3. *Гущин И.С.* Антигистаминные препараты. М.: Алмаз-Пресс; 2000. 55.
4. *Ильина Н.Н.* Аллергический ринит. Consilium Medicum 2000; 2:(8): 338–344.
5. *Ревакина В.А.* Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей. Лечащий врач 2001; 3: 22–27.
6. *Ревакина В.А.* Эффективность антигистаминного препарата нового поколения Телфаст в лечении детей с аллергическим ринитом. Вopr. соврем. педиатр. 2002; 1 (2): 100–101.
7. *Чучалин А.Г.* Стратегия профилактики аллергии и бронхиальной астмы. Аллерг. и респир. забол. 2001; 3: 2–5.
8. *Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P.* Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. Thorax 1992; 47: 537–542.
9. *Baraniuk J.N., Meltzer E.O., Spector S.L.* Impact of allergic rhinitis and related airway disorders. J. Respir. Dis. 1996; 17: 11–23.
10. *Bernstein D., Schoenwetter W., Nathan R. et al.* Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 79: 443–448.
11. *Bernstein J.M.* The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. Otolaryngol. Clin. N. Am. 1992; 25: 197–211.

12. Bousquet J., Duchateau J., Pignat J.C. et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 309–316.
13. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev K. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket guide. Geneva: WHO; 2001. 23.
14. Casale T.B., Andrade C., Qu R. Safety and effectiveness of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 193–198.
15. van Cauwenberge P., Juniper E.F. Comparison of efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 891–899.
16. Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.
17. Graft D.F., Bernsein D.I., Goldsobel A. et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2001; 87: 22–26.
18. Hide D.W., Matthews S., Tariq S. et al. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1999; 52: 89–93.
19. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 g once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 927–933.
20. Hurst D.S., Venge P. The presence of eosinophil cationic protein in middle ear effusion. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 108: 711–722.
21. Hutton N., Wilson M.N., Mellitis E.D. et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized controlled clinical trial. *J. Pediatr.* 1991; 118: 125–130.
22. Kaiser H., Capano D., Harris A. et al. The Claritin Study Group. A double-blind, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of loratadine (Claritin), fexofenadine HCL (Allegra), and placebo in the treatment of subject with seasonal allergic rhinitis (SAR). *Allergy* 1999; 52: 322.
23. Lippert C., Ling J., Brown A.M. et al. Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCL in healthy, male volunteers. *Pharmacol. Res.* 1995; 12: 390.
24. Lutsky B.N., Klose P., Melon J. et al. A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 5- years-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 1993; 15: 855–865.
25. McConnochie K.M., Roghmann K.J. Bronchiolitis a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1–10.
26. Meltzer E.O. Performance effects of antihistamines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 613–619.
27. Newacheck P.W., Stoddard J.J. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J. Pediatr.* 1994; 124: 40–48.
28. Nightingale C.H. Treating allergic rhinitis with second-generation antihistamines *Pharmacotherapy* 1996; 64: 905–914.
29. Porro E., Calamita P., Rana I. et al. Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 1992; 24: 111–120.
30. Pratt C.M., Mason J., Russell T. et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1451–1454.
31. Russell T., Stoltz M., Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 612–621.
32. Saarinen U.M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years. *Lancet* 1995; 346: 1065–1069.
33. Settiple R., Hagy G.W., Settiple G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21–25.
34. Sheldon L. Spector overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 773–780.
35. Simons F.E., Reggin J.D., Roberts J.R. et al. Benefit risk ratio of antihistamines (H₁-receptor antagonists) terfenadine and chlorfeniramine in children. *J. Pediatr.* 1994; 124: 979–983.
36. Simons F.E., Bergman J.N., Watson W.T., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 1062–1064.
37. Spector S.L., Nicodemus C., Corren J. et al. Comparison of the bronchodilatory effects on etirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *Ibid.* 1995; 96:174–181
38. Watson W.T.A., Becker A.B., Simons P.E.R. Treatment of allergic effect on lower airway responsiveness. *Ibid.* 1993; 91: 97–101.

Поступила 14.06. 02

© АВДЕЕВ С.Н., 2002

УДК [616.248+616.24-036.12]-085.217.24

С.Н.Авдеев

ФОРАДИЛ (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ): ЗНАЧЕНИЕ И МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) занимают центральное место в терапии обструктивных болезней легких — бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одним из путей совершенствования β_2 -агонистов явилось создание пролонгированных препаратов, способных обеспечить бронходилатационный и

бронхопротективный эффект в течение длительного времени (более 12 ч). На сегодня известно лишь два ингаляционных β_2 -агониста длительного действия — сальметерол и формотерол, которые уже показали свою высокую эффективность при БА и ХОБЛ [1]. Формотерол выпускается в виде 2 препаратов — Оксис® Турбухалер® ("AstraZeneca", Великобритания)

и Форадил® Аэролайзер® ("Novartis", Швейцария). Эффективность ингаляционных препаратов зависит не только от их химической структуры, но и от вида и устройства доставки аэрозоля в дыхательные пути, поэтому теоретически возможны некоторые отличия между двумя препаратами формотерола, особенно касающиеся эквивалентности доз. В настоящей работе рассмотрены свойства, клиническая эффективность и безопасность препарата Форадил® Аэролайзер® (форадил) при БА и ХОБЛ.

Механизм действия и фармакологические свойства формотерола

Формотерол был синтезирован на основе фенилэтанолamina и изначально использовался как препарат для назначения *per os*, затем случайно была обнаружена его уникальная особенность — длительное время действия при ингаляционном пути введения [45]. Механизм действия пролонгированных β_2 -агонистов на уровне рецепторов отличен от действия β_2 -агонистов короткого действия [3]. Согласно микрокинетической диффузионной гипотезе *Anderson*, липофильность является наиболее важным фактором, объясняющим отличия пролонгированных β_2 -агонистов от препаратов короткого действия [4]. Вследствие своей относительно высокой липофильности формотерол очень быстро проникает в бислой клеточных мембран клеток, которые выполняют функцию "депо" для препарата [4]. В то же время липофильность формотерола более низкая по сравнению с другим представителем класса пролонгированных β_2 -агонистов сальметеролом, поэтому значительная доля молекул формотерола остается также и в водной фазе и быстро проходит через стенку дыхательных путей к β_2 -рецепторам гладких мышц [5], что объясняет быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта препарата.

Несмотря на сходный фармакологический профиль формотерола и сальметерола, данные препараты имеют и определенные различия (табл.1) [44]. Основным отличием препаратов является скорость развития терапевтического эффекта: начало действия формотерола такое же быстрое, как у салбутамола, — через 3 мин после ингаляции, в то время как эффект сальметерола появляется через 15–30 мин [52]. Продолжительность бронхорасширяющего эффекта двух препаратов у больных БА примерно одинаковая — более 12 ч [52]. В рандомизированном перекрестном исследовании *Wallin и соавт.* определили, что формотерол в дозах 6, 12 и 24 мкг приводил к повышению показателя удельной проводимости дыхательных путей (*sGaw*) через 3 мин после ингаляции на 18, 48 и 49% соответственно, достоверный бронхолитический эффект сохранялся около 10 ч при использовании дозы формотерола 6 мкг и более 12 ч при использовании доз 12 и 24 мкг [68]. Недавно в нескольких долгосрочных клинических исследованиях были получены данные, что в отли-

Таблица 1

Фармакологические и клинические свойства салбутамола, формотерола и сальметерола

Свойства	Салбутамола	Формотерол	Сальметерол
Селективность к β_2 -адренорецепторам	Относительно высокая	Высокая	Очень высокая
Аффинность к рецепторам	Высокая	Высокая	Высокая
Начало действия	Быстрое	Быстрое	Медленное
Продолжительность действия	Короткая	Длительная	Длительная
Агонистическая активность	Неполный агонист	Полный агонист	Неполный агонист
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная	Высокая

чие от β_2 -агонистов короткого действия величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном приеме препарата [13,22,29].

Такие уникальные свойства формотерола, как быстрота наступления эффекта и продолжительность действия, позволяют классифицировать данный препарат как быстродействующий β_2 -агонист длительного действия (*fast long-acting or rapid long-acting*) (табл.2) [32,55].

Формотерол относится к высокоселективным агонистам β_2 -адренергических рецепторов — активность формотерола по отношению к β_2 -адренорецепторам более чем в 200 раз превышает их активность по отношению к β_1 -рецепторам [11]. В исследованиях *in vitro* на изолированных препаратах гладких мышц человека было показано, что бронходилатирующая активность формотерола превышает активность салбутамола в 107 раз, а активность сальметерола в 325 раз (отношение препаратов 1 мкг к 1 мкг) [49]. Сальметерол и формотерол различаются по своему максимальному эффекту расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей. Формоте-

Таблица 2

Быстрота наступления эффекта и продолжительность действия ингаляционных β_2 -агонистов (GINA, 2002 г.)

Начало действия	Продолжительность действия	
	короткая	длительная
Быстрое	Фенотерол Салбутамола Тербуталин	Формотерол
Медленное		Сальметерол

рол является полным агонистом β_2 -рецепторов, т.е. способен вызывать полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (>80%) по сравнению с парциальным (частичным) агонистом β_2 -агонистом сальметеролом (релаксация около 65%) [35]. Кроме того, полный агонист формотерол обладает большим бронхопротективным действием против "прямых" и "непрямых" бронхоконстрикторных стимулов [53]. Клиническое значение данных различий сальметерола и формотерола пока неясно, хотя теоретически возможно, что полный агонист формотерол может оказаться более эффективным бронхорасширяющим препаратом у больных с тяжелыми формами БА и ХОБЛ. Возможно также, что данные различия фармакологических свойств препаратов могут объяснить тот феномен, что некоторые больные бронхиальной астмой не отвечают на терапию сальметеролом, но отвечают на формотерол [16,38].

Порошковый ингалятор Аэролайзер®

Идеальное устройство доставки ингаляционного препарата должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым и надежным в использовании и быть доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. Для доставки форадила в дыхательные пути используется порошковый ингалятор Аэролайзер®. В основе работы любого порошкового ингалятора лежит принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом), тем самым решается проблема координации больной — ингалятор [2].

По типу дозирования лекарственного препарата Аэролайзер® относится к классу однократных капсульных порошковых ингаляторов (используется желатиновая капсула с лекарственным препаратом). Достоинством капсульных моделей ингаляторов является точность дозирования (хорошая равномерность дозы) препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности и низкая стоимость ингалятора. К недостаткам Аэролайзера® можно отнести неудобство, связанное с необходимостью заправки устройства перед каждой ингаляцией, но вряд ли это мероприятие является большой проблемой при ингаляции бронхолитиков пролонгированного действия (формотерола), когда требуется использование ингалятора не чаще 2 раз в сутки.

Зависимость функционирования порошковых ингаляторов от инспираторного потока больного может быть не только достоинством (хорошая координация), но и недостатком данного типа устройств, так как доставка препарата в дыхательные пути может находиться в прямой зависимости от величины инспираторного потока [51]. С другой стороны, в работе *Chew и соавт.* была установлена лишь слабая зависимость доставленной дозы от инспираторного потока при ингаляции через Аэролайзер®: 80% при

низких потоках (30 л/мин) и 90% при более высоких потоках (60–120 л/мин) [21].

В свою очередь инспираторный поток через ингаляционную систему зависит от двух факторов: внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия пациента. Низкое сопротивление устройства, безусловно, дает возможность достичь высокого инспираторного потока при менее интенсивном усилии больного и позволяет использовать порошковые ингаляторы с низким сопротивлением даже при тяжелой бронхиальной обструкции. Ингалятор Аэролайзер® имеет низкое/умеренное сопротивление [8], что эффективно при применении даже при низких инспираторных потоках (30 л/мин) [21].

Интересно, что клинические сравнения, посвященные эффективности Оксис® Турбухалер® и Форадил® Аэролайзер®, пока не выявили преимуществ какого-либо из данных препаратов. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Lotvall и соавт.*, оба препарата демонстрировали одинаковую бронхолитическую активность у 19 больных БА, не отличаясь по значениям показателя объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и площади кривой $ОФВ_1$ ($AUC-ОФВ_1$) в течение 12 ч (рис.1) [43]. Рандомизированное мультицентровое параллельное исследование *Eliraz и соавт.* включало 200 больных БА и было посвящено сравнению двух форм формотерола 12 мкг 2 раза в сутки (Оксис® Турбухалер® и Форадил® Аэролайзер®) в течение 4 нед. Оба препарата оказались одинаково эффективными по влиянию на клинические и функциональные показатели, однако больше больных правильно выполняли ингаляционную технику с помощью Аэролайзера® (98%) по сравнению с больными, использовавшими Турбухалер® (86%) [27].

Форадил при бронхиальной астме

Пролонгированные β_2 -агонисты, благодаря улучшенному фармакологическому профилю, обладают особыми преимуществами при терапии больных БА. Пролонгированные препараты обеспечивают лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия, улучшают качество жизни больных БА, дают выраженный эффект при астме физического усилия [48]. Формотерол дает бронходилатирующий и бронхопротективный эффект продолжительностью более 12 ч, что определяет возможность назначать этот препарат для терапии ночной астмы.

Согласно современным международным согласительным документам, формотерол относится к классу длительной превентивной терапии БА [32,50] и рекомендован для терапии больных с персистирующей БА (начиная со 2-й ступени по классификации GINA). Назначение пролонгированных β_2 -агонистов показано больным БА, течение заболевания которых

не контролируется стандартными дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Ввиду того что воспалительный процесс слизистой дыхательных путей играет центральную роль при БА, а пролонгированные β_2 -агонисты не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом, они должны всегда назначаться в комбинации с ИКС [32].

Крупные, хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление пролонгированных β_2 -агонистов к ИКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ИКС [54]; такая комбинация является новым "золотым стандартом" терапии БА [10]. В проспективном рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании *Voigtos и соавт.*, включавшим 132 больных БА, также был показан лучший контроль заболевания на фоне приема беклометазона 500 мкг/сутки и форадила 24 мкг/сутки по сравнению с монотерапией бекламетазоном в суточной дозе 1000 мкг/сутки: улучшение симптомов БА ($p<0,001$), снижение использования β_2 -агонистов короткого действия в дневное ($p<0,001$) и ночное время ($p=0,003$), более выраженное повышение показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ) на протяжении всего времени исследования ($p=0,002$) [15], т.е. данная работа подтверждает результаты исследования *FACET* о более эффективном контроле БА комбинацией формотерол/ИКС по сравнению с большими дозами ИКС [54].

Влияние формотерола на симптомы и функциональные показатели больных БА

Клиническая эффективность форадила была показана во многих крупных международных исследова-

ниях, в том числе и в рандомизированных контролируемых исследованиях. Во всех представленных ниже исследованиях больные БА наряду с форадилом принимали также ИКС.

Уникальным являются данные открытого исследования *Hacki и соавт.*, представившими опыт наблюдения "в реальной жизни" за 54 больными БА среднетяжелого и тяжелого течения, которые в течение 5 лет принимали форадил в дозе 12 мкг дважды в сутки [34]. В данное исследование были включены больные со всеми степенями тяжести БА, причем 52% пациентов имели тяжелую астму. В течение наблюдения за больными значительно уменьшилось число обострений БА, требующих приема системных стероидов (от 27 эпизодов/год до исследования до 5–12 эпизодов/год в период исследования, $p<0,005$). Кроме того, значительно снизились регулярное использование больными небулайзера в домашних условиях ($p<0,001$) и прием препаратов теофиллина ($p<0,001$), уменьшилась средняя доза ингаляционного беклометазона ($p<0,005$). На протяжении всего времени наблюдения не потребовалось увеличения дозы форадила, что свидетельствует об отсутствии развития толерантности к препарату даже при его длительном приеме.

Сравнение эффективности форадила и регулярной терапии сальбутамолом проводилось в нескольких рандомизированных исследованиях [13,62]. В мультицентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании *Bench и соавт.* принимали участие 512 больных с БА легкого и среднетяжелого течения, все больные в течение 12 нед принимали один из видов терапии: 1) форадил, 24 мкг/сут, 2) форадил, 48 мкг/сут, 3) сальбутамол 200 мкг 4 раза в сутки, 4) плацебо [13]. Функциональные легочные показатели

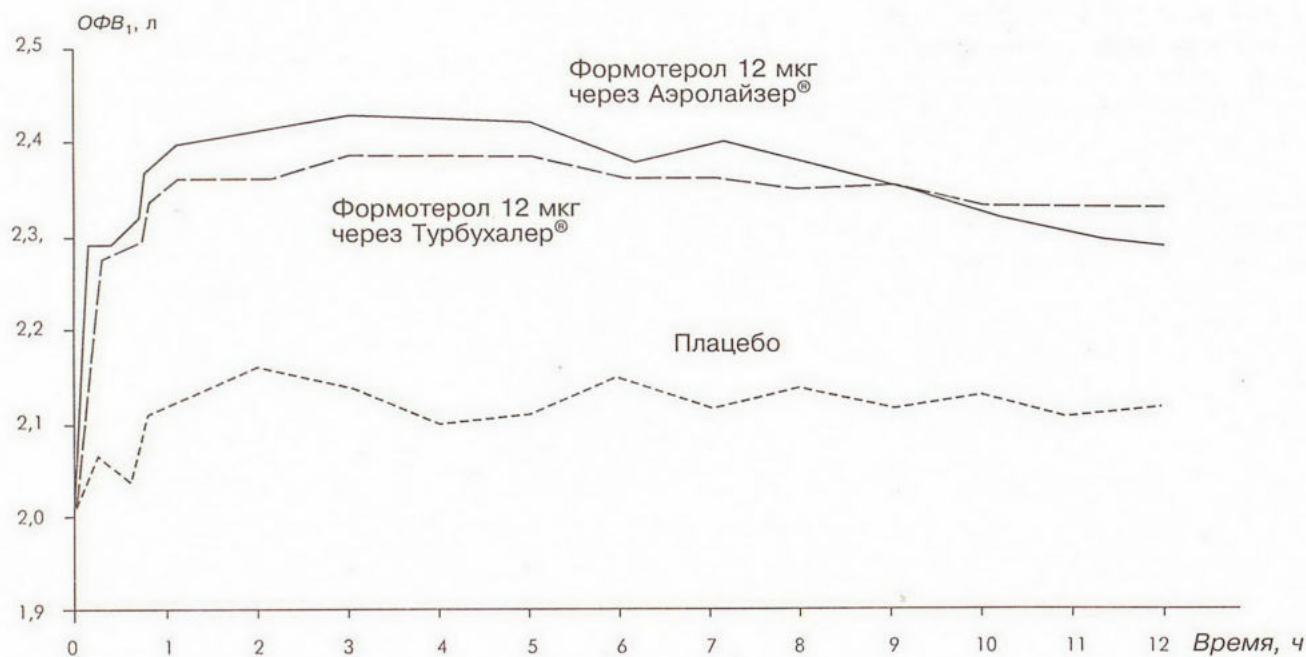


Рис. 1. Профиль эффективности формотерола при ингаляции через Аэролайзер® и Турбухалер® (J.Lotvall и соавт. [43]).

были значительно выше в группах β_2 -агонистов по сравнению с плацебо ($p<0,037$), однако более выраженные изменения были отмечены в группах форадила. Больные данных групп также превосходили больных групп плацебо и сальбутамола по улучшению клинических симптомов ($p<0,001$) и уменьшению числа приема β_2 -агонистов короткого действия "по потребности" ($p<0,001$). У больных, получавших формотерол, число бессимптомных дней (52–53%) было достоверно выше, чем при приеме сальбутамола (42%; $p<0,016$) или плацебо (33%; $p<0,001$).

Сравнение эффективности форадила и терапии сальбутамолом "по потребности" было проведено в рандомизированном контролируемом исследовании *Molimard и соавт.* [47]. В исследование было включено 259 больных с умеренно тяжелой БА, все больные в течение 3 мес получали либо форадил 12 мкг дважды в сутки, либо сальбутамол 100 мкг "по потребности". Форадил по сравнению с сальбутамолом приводил к более выраженному приросту утренних ($p<0,001$) и вечерних ($p<0,001$) показателей ПСВ, снижению числа использования сальбутамола в дневное и ночное время ($p<0,001$; 54% больных в группе форадила и 20% больных во 2-й группе использовали сальбутамол реже одного раза в месяц). Кроме того, форадил приводил к достоверно большему улучшению дневных и ночных симптомов ($p<0,001$), а также к значительному увеличению бессимптомных дней и ночей (на 20 и 33% соответственно), в то время как сальбутамол не оказывал влияния на данные показатели. По профилю безопасности обе схемы терапии не отличались друг от друга. В рандомизированном контролируемом исследовании *FitzGerald и соавт.*, включавшем 271 больного с умеренно-тяжелой и тяжелой БА и сравнивавшим в течение 6 мес эффективность форадила 24 мкг/сут, сальбутамола 200 мкг 4 раза в сутки, сальбутамола по потребности и плацебо, были получены сходные результаты с обсуждаемыми работами [29]. Терапия форадилом приводила к большему улучшению клинических симптомов, функциональных показателей и снижению приема короткодействующих β_2 -агонистов по сравнению с обоими режимами сальбутамола и плацебо, и, что более важно, у больных, получавших форадил, наблюдалось достоверно меньшее число обострений заболевания ($p=0,046$) по сравнению с сальбутамолом "по потребности".

Сравнение эффективности форадила и сальметерола явилось предметом изучения рандомизированного исследования *Vervolvet и соавт.*, в которое были включены 482 больных с обратимой бронхиальной обструкцией дыхательных путей, все больные на протяжении 6 мес принимали либо форадил 12 мкг 2 раза в сутки, либо сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки [67]. Оба сравниваемых препарата показали высокую эффективность влияния на клинические симптомы, функциональные показатели и уменьшение кратности приема β_2 -агонистов короткого действия, число побочных реакций было незначительным и не

различалось между группами. Единственное различие между препаратами было отмечено при сравнении вечернего ПСВ, когда на 2, 3 и 4-м месяце терапии было обнаружено достоверно большее улучшение данного показателя у больных, принимавших форадил ($p<0,05$), соответственно на 7,3, 10,5 и 10,5 л/мин. Недавно были опубликованы данные другого крупного рандомизированного исследования *Condemí*, в котором также в течение 6 мес проводилось сравнение эффективности и безопасности форадила (24 мкг/сут) и сальметерола (100 мкг/сут) у 528 больных с обратимой бронхиальной обструкцией [23]. Эффективность обоих препаратов оказалась сравнимой по таким показателям, как улучшение клинических симптомов и показателей ПСВ в утреннее и вечернее время, а также по числу побочных реакций, однако опять же были отмечены небольшие, но достоверные различия в пользу форадила: улучшение утреннего ПСВ через 5 мин после приема препарата (что легко прогнозировалось), а также уменьшение числа приема бронхолитиков по потребности ($p<0,03$) и повышение числа бессимптомных дней ($p<0,04$). Таким образом, у больных с БА форадил и сальметерол имеют сходную эффективность и безопасность, причем по влиянию на некоторые параметры форадил может даже обладать некоторым преимуществом.

Влияние формотерола на качество жизни больных БА

Важнейшим параметром оценки эффективности медикаментозных препаратов является качество жизни, основанное на субъективной оценке пациентом своего состояния.

Изучение качества жизни явилось предметом рандомизированного контролируемого исследования *Jones и соавт.* [37]. В 6-месячное исследование были включены 482 больных БА, которые были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы принимали форадил 12 мкг дважды в сутки, а больные 2-й группы принимали сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки. Через 3 и 6 мес терапии у всех больных проводилась оценка качества жизни по Респираторному опроснику Св. Георгия. Качество жизни больных достоверно ($p<0,0001$) улучшилось в обеих группах больных уже через 3 мес: на 7 баллов в группе форадила и на 6,5 балла в группе сальметерола (различия между группами недостоверны). К концу 6-го месяца терапии качество жизни больных БА улучшилось более значительно ($p<0,0001$), причем прирост был более выражен в группе форадила: 8,9 балла (95% ДИ: 7,2–10,7) по сравнению с группой сальметерола: 8,1 балла (95% ДИ: 6,4–9,9), однако опять же различия между группами не были статистически достоверными.

Во многих исследованиях пациенты предпочитали использование пролонгированных β_2 -агонистов препаратам короткого действия. В исследовании *Molimard и соавт.* у больных, принимавших форадил в тече-

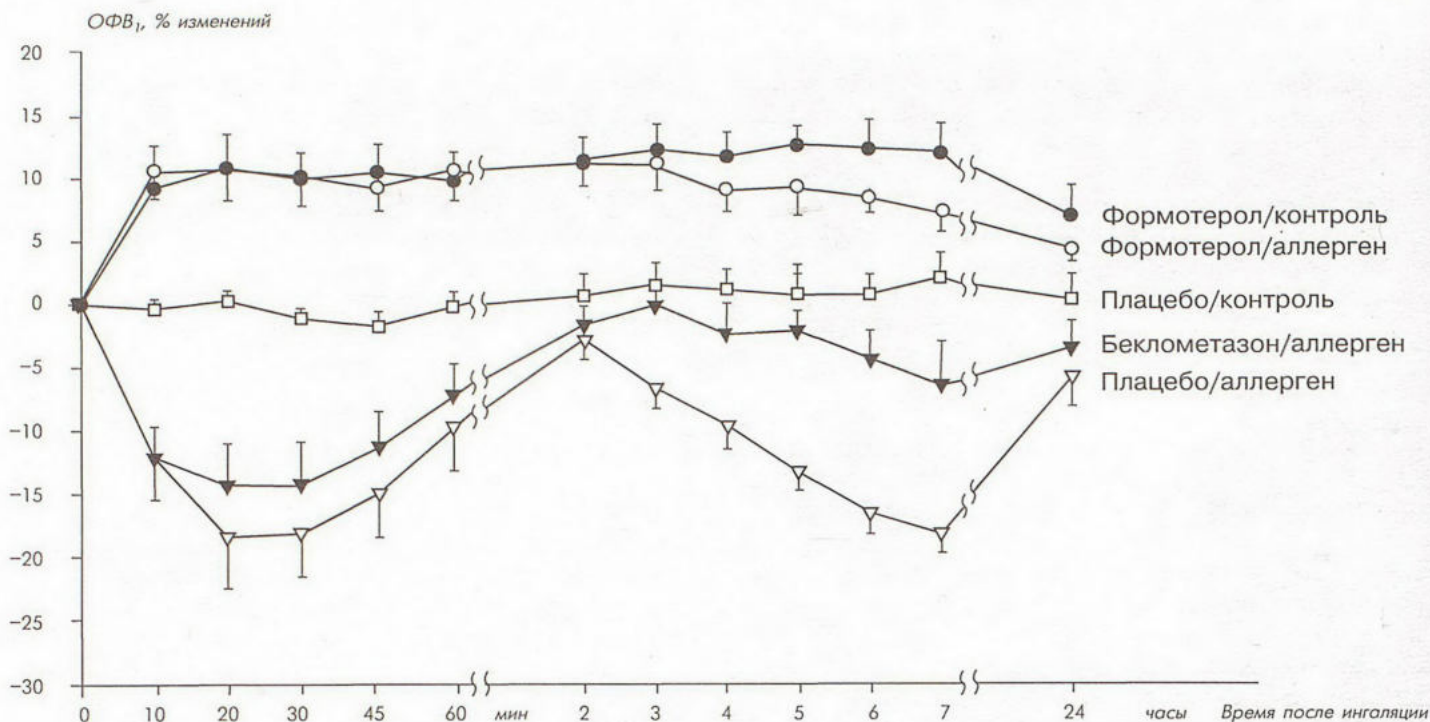


Рис.2. Формотерол ингибирует аллергениндуцированную бронхоконстрикцию (B.J.Wong и соавт. [69]).

ние 3 мес, значительно улучшилось качество жизни (снижение числа баллов по Опроснику Св. Георгия на 6,4 балла) по сравнению с больными, принимавшими сальбутамол по потребности (снижение числа баллов на 3,5, различие между группами $p=0,05$) [47].

Бронхопротективный эффект формотерола

С практической точки зрения бронхопротективный эффект β_2 -агонистов особенно важен в таких ситуациях, как постнагрузочный бронхоспазм (астма физического усилия) и бронхоспазм в ответ на контакт больного с аллергеном. Физическое усилие является важным триггером БА, особенно у детей и подростков. Препаратами выбора для профилактики астмы физического усилия являются β_2 -агонисты. Хотя препараты короткого действия способны обеспечить эффективную защиту от развития бронхоспазма или уменьшить его выраженность, продолжительность протективного действия не превышает 2 ч [6]. Пролонгированные β_2 -агонисты дают протективный эффект, не уступающий сальбутамолу, однако продолжительность действия достигает 12 ч, что позволяет рекомендовать использование формотерола в утреннее время для профилактики астмы физического усилия [57].

В двойном слепом перекрестном исследовании Bronsky и соавт. проводили сравнение протективного эффекта формотерола (в дозах 12 и 24 мкг), сальбутамола (200 мкг) и плацебо у 18 больных с астмой физического усилия [17]. Нагрузочный тест проводился через 15 мин, 4, 8 и 12 ч после ингаляции испытуемых препаратов. Протективный эффект всех

β_2 -агонистов был отмечен на 15-й минуте, однако уже через 4 ч данный эффект значительно уменьшался после ингаляции сальбутамола, в то время как протективный эффект формотерола в обеих дозах сохранялся через 8 и 12 ч. Примечательно, что длительный бронхопротективный эффект формотерола был показан даже у спортсменов с БА, выполняющих интенсивные физические упражнения [28].

Способность формотерола предотвращать развитие поздней фазы аллергического ответа на ингалируемый аллерген было продемонстрировано в исследовании Wong и соавт. [69]. По сравнению с плацебо формотерол (24 мкг), назначенный до ингаляции аллергена, полностью подавлял развитие ранней и поздней фаз астматического ответа, а препарат сравнения — беклометазон (200 мкг) — не оказывал никакого эффекта на раннюю фазу и лишь частично подавлял поздний ответ (рис.2).

Данные о протективных свойствах формотерола при астме были получены и в продолжительных исследованиях. Некоторые наблюдения показывают, что протективный эффект β_2 -агонистов длительного действия может ослабевать уже через несколько недель регулярной терапии [42], что диктует использование формотерола для бронхопротекции (при астме физического усилия) только эпизодически или в комбинации с ингалиционными кортикостероидами (ИКС). С другой стороны, в исследовании FitzGerald и соавт. бронхопротективный эффект формотерола (в ответ на метахолин) сохранялся на протяжении всего 6-месячного курса терапии (повышение провокационной концентрации метахолина PC₂₀ приблизительно в 6–7 раз по сравнению с ис-

ходным уровнем) и достоверно превышал протективный эффект сальбутамола по потребности ($p=0,001$) [29]. Следует подчеркнуть, что все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, регулярно принимали ИКС, что может препятствовать ослаблению протективного эффекта пролонгированных β_2 -агонистов при их длительном приеме.

Формотерол при ночной астме

Ночные симптомы астмы являются одной из ведущих проблем для многих больных БА. В одном из исследований было показано, что 73% больных БА просыпаются из-за симптомов астмы как минимум один раз в неделю и 39% пациентов просыпаются каждую ночь [66]. Пролонгированные теофиллины и оральные медленно высвобождающиеся β_2 -агонисты способны уменьшить бронхиальную обструкцию в ночное время, однако не улучшают качество сна. Новым "стандартом" терапии ночной астмы является использование β_2 -агонистов длительного действия, многочисленные исследования продемонстрировали их способность снижать число ночных пробуждений и улучшать ночные симптомы у больных БА, более того было показано, что β_2 -агонисты длительного действия улучшают архитектуру сна [46].

Сравнению эффективности двух β_2 -агонистов длительного действия форадила (12 мкг 2 раза в сутки) и сальметерола (50 мкг 2 раза в сутки) было специально посвящено рандомизированное исследование *Gabbay и соавт.*, в которое было включено 127 больных БА с регулярным ухудшением симптомов в ночные часы [30]. К концу исследования (3 мес) число бессимптомных ночей достоверно увеличилось в обеих группах больных (форадил: плюс 1,9 ночи в неделю; сальметерол: плюс 1,8 ночи в неделю). Кроме того, оба препарата приводили к значительному улучшению ночных симптомов БА ($p<0,001$), утренних и вечерних показателей ПСВ ($p<0,001$) и снижению частоты приема β_2 -агонистов короткого действия ($p<0,001$). Ни по одному из сравниваемых параметров форадил и сальметерол не отличались друг от друга.

В исследовании *Molimard и соавт.* значительное уменьшение балльной оценки ночных симптомов было отмечено у больных БА, в течение 3 мес принимавших форадил 12 мкг дважды в сутки ($p<0,0001$), кроме того, значительно увеличилось число бессимптомных ночей (с 68,2 до 81,7%), а в группе сравнения (прием сальбутамола "по потребности") данные показатели не претерпели значительных изменений [47]. В рандомизированном исследовании *Bench и соавт.* (включавшем 541 больного БА) были также получены сходные данные: отсутствие ночных пробуждений было отмечено у 72–73% больных, принимавших форадил, у 59 и 53% больных, получавших сальбутамол или плацебо соответственно ($p<0,001$) [13]. Таким образом, форадил является одним из препаратов первой линии при ночной астме.

Использование формотерола "по потребности" при обострении БА

Больной БА может время от времени нуждаться в использовании бронхолитических препаратов по потребности для обеспечения быстрого облегчения симптомов. Во всех согласительных документах и руководствах в качестве таких препаратов рекомендовано использование β_2 -агонистов короткого действия [32]. Однако не исключено, что у больных, уже принимающих формотерол как средство длительной превентивной терапии, в качестве лекарства по потребности можно использовать тот же формотерол (с учетом скорости его действия), а не другой β_2 -агонист короткого действия. Кроме улучшенного безопасного профиля, такой подход ведет к облегчению схемы терапии больных (один препарат вместо двух) и, следовательно, улучшению комплаенса больных к терапии, а также к улучшению контроля заболевания.

Рациональность и клиническая эффективность такого подхода уже была подтверждена в некоторых исследованиях, изучавших препарат формотерола Оксис® ("AsraZeneca") [56,63]. Однако для доказательства концепции использования формотерола в качестве препарата "по потребности" необходимо проведение крупных рандомизированных исследований, кроме того, пока нет опубликованных данных об использовании по потребности препарата форадил. Возможно, такие сведения появятся в недалеком будущем.

Заслуживают внимания данные о применении форадила при обострении БА. В рандомизированном исследовании *Lim и соавт.* проводили сравнение эффективности форадила 72 мкг (6 ингаляций через Аэролайзер®) и небулизированного сальбутамола 10 мг у 38 больных с тяжелым обострением БА в условиях отделения неотложной помощи [41]. Оказалось, что успех данных схем терапии (повышение ПСВ на 20% и уменьшение диспноэ) сходен — форадил 48% и сальбутамол 43%, прирост ПСВ наблюдался немного быстрее в группе сальбутамола. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения возможности использования форадила при обострении БА.

Форадил при ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) включает в себя довольно неоднородную группу заболеваний — хронический бронхит, эмфизему легких, заболевания малых дыхательных путей [31]. Функциональные нарушения при ХОБЛ в отличие от БА фиксированные и лишь частично обратимы в ответ на терапию бронходилататорами и другими препаратами. Основными задачами терапии ХОБЛ являются не только улучшение функциональных легочных показателей, но и улучшение клинических симптомов, качества жизни больных и предотвраще-

ние развития обострений заболевания [31]. Бронходилататоры являются основными средствами длительной терапии ХОБЛ, препаратами первой линии являются антихолинергические препараты, а также большое значение имеют симпатомиметики и теофиллины [9]. Пролонгированные β_2 -агонисты являются относительно новым классом препаратов при терапии ХОБЛ, однако результаты исследований, проведенных в последнее время, показали высокую эффективность данных препаратов (в том числе и форадила) при их постоянном приеме, что, возможно, в скором времени поставит их в ранг препаратов первой линии длительной терапии ХОБЛ [7,20].

Влияние формотерола на симптомы и функциональные показатели больных ХОБЛ

Бронходилатирующий эффект формотерола у больных ХОБЛ был показан во многих клинических исследованиях: выраженность его эффекта сравнима с β_2 -агонистами короткого действия, однако по продолжительности эффекта формотерол значительно их превосходит [12]. Кроме того, у больных ХОБЛ, как и при БА, формотерол характеризуется очень быстрым наступлением бронхорасширяющего эффекта. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании *Benhamou и соавт.* проводили сравнительную оценку начала действия форадила 24 мкг и сальбутамола 400 мкг (ингалируемого через Дискхалер®) у 24 больных ХОБЛ [12]. Ингаляции обоих препаратов приводили к равнозначному повышению ОФВ₁ уже в течение первых 3 мин, максимальный бронходилатирующий эффект препаратов был отмечен через 30 мин после ингаляции (средний показатель ОФВ₁ составил 0,34 л для форадила и 0,35 л для сальбутамола, $p=0,65$, что было достоверно выше эффекта плацебо — 0,11 л, $p<0,0001$). Такое быстрое действие форадила позволяет применять его у больных ХОБЛ не только для длительного контроля заболевания, но и для быстрого облегчения симптомов.

Клиническая эффективность форадила была изучена в двух недавно опубликованных, крупных, мультицентровых, рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 1634 больных ХОБЛ (средний возраст 63 года, средний ОФВ₁ 46%) [25,59]. В исследования было включено примерно равное количество больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией (критерий обратимости: прирост ОФВ₁ более 15% после ингаляции 200 мкг сальбутамола).

В исследование *FICOPD I* было включено 780 больных ХОБЛ, все больные были разбиты на четыре группы, которым в течение 12 нед назначали либо форадил 12 мкг 2 раза в сутки, или 24 мкг 2 раза в сутки, либо ипратропиума бромид 40 мкг 4 раза в сутки, либо плацебо [25]. Первичной конечной точкой являлся показатель "площадь под кривой ОФВ₁

в течение 12 ч после ингаляции препарата" ($AUC-OФВ_1$) в конце курса одной из изучаемых схем терапии. Все изучаемые препараты (форадил 12 мкг, 24 мкг и ипратропиум) значительно увеличивали $AUC-OФВ_1$ по сравнению с плацебо ($p<0,001$), причем обе дозы формотерола были значительно эффективнее ипратропиума ($p<0,025$) и приводили к достоверному улучшению клинических симптомов ($p=0,007$). Интересно отметить, что улучшение показателей ОФВ₁ и клинических симптомов наблюдалось в равной степени у больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией.

Одной из основных задач длительной терапии ХОБЛ является также и снижение числа обострений заболевания. В исследовании *FICOPD I* было показано, что число легких обострений заболевания, так называемых плохих дней (т.е. снижение ПСВ на 20% и повышение индексов клинических симптомов) при терапии форадилом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки и 24 мкг дважды в сутки было значительно меньше, чем у больных, принимавших плацебо ($p=0,001$ и $p<0,004$) или ипратропиум ($p<0,001$ и $p<0,02$). Все виды сравниваемой терапии не отличались по профилю безопасности.

В исследование *FICOPD II* были включены 854 больных ХОБЛ, которые были разделены на 4 группы, в течение 12 мес принимавших форадил 2 раза в сутки в дозе 12 или 24 мкг, либо пролонгированный теофиллин (Тео-Дур) — 200–300 мг дважды в сутки, либо плацебо [59]. Как и в первом исследовании, у больных, принимавших форадил, наблюдалось более значительное повышение показателя $AUC-OФВ_1$ по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p<0,001$) или препарат теофиллина ($p<0,05$) (рис.3), причем положительный эффект форадила был отмечен у больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией, а эффект теофиллина — только в группе больных с обратимой обструкцией. Число приема бронхолитиков "по потребности" также значительно уменьшилось в группах форадила по сравнению с группой плацебо ($p=0,003$). Терапия форадилом в обеих дозах приводила к снижению числа легких обострений заболевания ($p=0,008$ по сравнению с плацебо и $p=0,035$ по сравнению с теофиллином), а форадил в дозе 24 мкг дважды в сутки снижал обострение ХОБЛ средней степени (т.е. требующих дополнительной терапии) ($p=0,019$ по сравнению с плацебо). Число побочных эффектов, в том числе и серьезных, требующих прекращения терапии, было значительно выше у больных, получавших теофиллин, по сравнению с больными, принимавшими форадил.

Снижение числа легких и умеренных обострений ХОБЛ на фоне форадила предполагает возможность положительных альтернативных (небронхолитических) эффектов формотерола, например, снижение экссудации плазмы в просвет бронхов, миграции, адгезии и активации нейтрофилов, защита бронхиального эпителия от бактериальных токсинов [36].

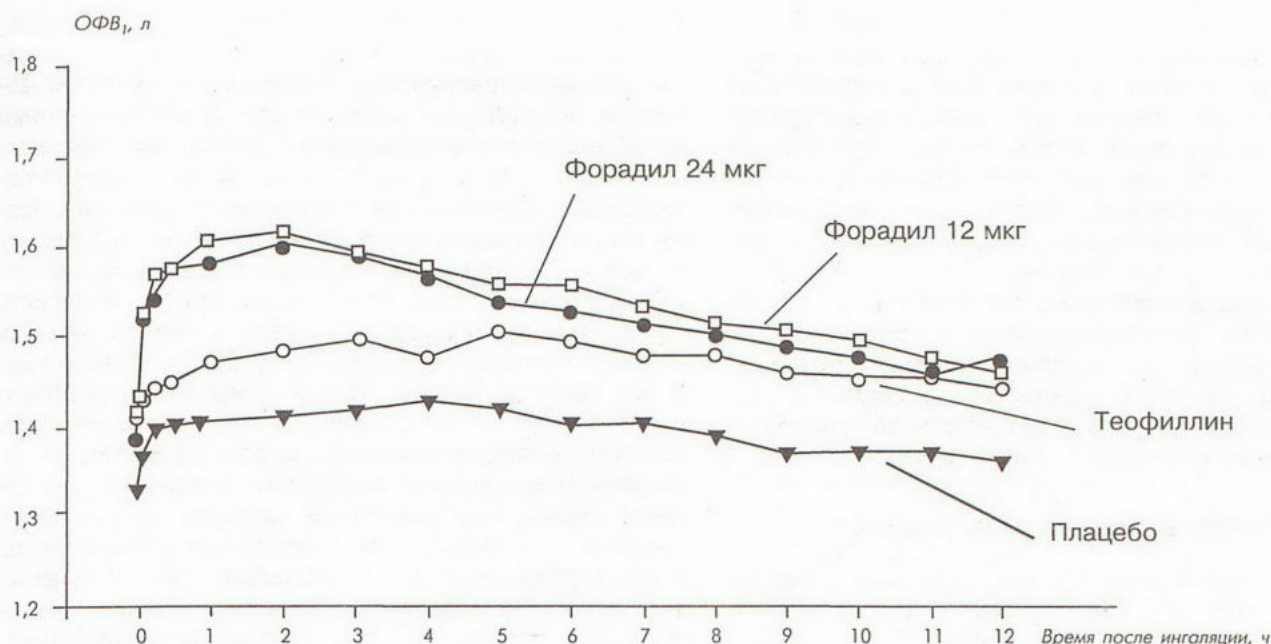


Рис.3. Средние значения ОФВ₁ до и после приема препаратов в течение 12 ч в конце 12-го месяца исследования (Rossi и соавт. [59]).

Влияние формотерола на качество жизни больных ХОБЛ

Пролонгированные β_2 -агонисты, независимо от изменений функциональных легочных показателей, значительно улучшают клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ. Выраженное улучшение качества жизни на фоне приема форадила было показано в обоих мультицентровых исследованиях. В исследовании *FICOPD I* обе дозы форадила значительно улучшали качество жизни больных ХОБЛ, оцененное по Опроснику Св. Георгия, по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [24]. Улучшение качества жизни в группе больных, принимавших форадил 12 мкг, было не только статистически, но и клинически значимым (повышение общего числа баллов более 4). Улучшение числа баллов по анкете качества жизни наблюдалось также и у больных с необратимой бронхиальной обструкцией (на 5,40 балла, $p < 0,005$, по сравнению с плацебо и на 4,25 балла, $p < 0,025$, по сравнению с ипратропиумом). В исследовании *FICOPD II* к концу 12-го месяца терапии качество жизни также значительно улучшилось у больных, принимавших форадил (12 и 24 мкг) по сравнению с плацебо ($p = 0,030$ и $p = 0,009$ соответственно); качество жизни у больных, получавших форадил (12 мкг), было достоверно выше по сравнению с больными группы теофиллина ($p = 0,009$), а эффект форадила (24 мкг) по влиянию на данный показатель был сравним с эффектом теофиллина [59].

Сочетание формотерола с другими препаратами при ХОБЛ

В отличие от БА сочетанная терапия ИКС и формотеролом практически не изучена при ХОБЛ. Пока

нет исследований, специально посвященных данной проблеме, однако *post hoc*-анализ крупных исследований *FICOPD I* и *FICOPD II* показал, что форадил в дозах 24 и 48 мкг в сутки приводил к одинаковому приросту показателя AUC -ОФВ₁ через 3 и 12 мес терапии, независимо от того, принимал ли больной ИКС или нет [33,39].

Исследований, посвященных сочетанию антихолинергических препаратов и формотерола у больных ХОБЛ, пока очень немного. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Sichletidis и соавт.* проводили сравнение бронхорасширяющей активности форадила, ипратропиума, их комбинации и плацебо у 27 больных ХОБЛ [61]. Более выраженный максимальный бронхорасширяющий эффект был получен при использовании комбинации форадила 12 мкг и ипратропиума 40 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,34 л) по сравнению с монотерапией форадилом 12 и 24 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,28 и 0,30 л соответственно, $p > 0,05$) или ипратропиумом 40 и 80 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,22 и 0,25 л соответственно, $p < 0,01$).

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование *D'Urzo и соавт.* было посвящено сравнению двух комбинаций — форадил 12 мкг 2 раза в сутки/ ипратропиум 40 мкг 4 раза в сутки и сальбутамол 200 мкг 4 раза в сутки/ ипратропиум 40 мкг 4 раза в сутки — у 172 больных ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 1,4 л) [26]. Каждый из больных получал одну из схем терапии в течение 3 нед. Терапия форадил/ипратропиум оказалась более эффективной по влиянию на функциональные показатели (межгрупповое различие по утренней доингаляционной ПСВ на 12,1 л/мин, $p = 0,0003$; по доингаляционному ОФВ₁ на

0,116 л, $p < 0,0001$, и по $AUC-OFB_1$ на 44,5 л/мин, $p < 0,0001$). Комбинация форадила/ипратропиум также приводила к более выраженному и длительному улучшению симптомов (в том числе и диспноэ) по сравнению с терапией сальбутамола/ипратропиум ($p = 0,0042$), снижению кратности приема бронхолитиков по потребности и числу плохих дней. Развитие побочных эффектов было отмечено с равной частотой в обеих группах больных.

Таким образом, сочетание формотерола и антихолинэргических препаратов может приносить дополнительный эффект при терапии больных ХОБЛ, причем лучшие результаты терапии достигаются при комбинации формотерол/ипратропиум по сравнению с комбинацией сальбутамола/ипратропиум.

Побочные эффекты форадила

Как и для всего класса β_2 -агонистов, наиболее частыми осложнениями при терапии формотеролом являются сердечно-сосудистые эффекты (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, удлинение интервала QT), гипоксемия, гипокалиемия, гипергликемия и тремор. Все данные эффекты являются β -рецепторопосредованными и их выраженность зависит от дозы β_2 -агониста. Несмотря на то что практически во всех клинических исследованиях формотерол зарекомендовал себя как безопасный, хорошо переносимый препарат, существуют некоторые теоретические опасения о побочных реакциях при его использовании. Во-первых, с учетом длительности эффекта формотерола не исключено и более продолжительное системное действие препарата, во-вторых, хотя в настоящее время нет рекомендаций для приема формотерола по потребности, не исключены ситуации, когда при ухудшении симптомов заболевания больной может превысить рекомендуемые дозы.

Однако установлено, что системные эффекты формотерола в отличие от бронхорасширяющего довольно короткие и не превышают таковые у сальбутамола или тербуталина, т.е. длятся не более 6 ч [65]. Например, в работе *Rosenborg и соавт.* было показано, что системные эффекты кумулятивных доз формотерола (54 мкг) и сальбутамола (3600 мкг) не различаются по своей продолжительности [58]. В другом исследовании было показано, что в то время как бронхорасширяющая активность формотерола в 215 раз выше активности сальбутамола, системная активность формотерола по снижению сывороточного уровня калия была выше только в 88 раз (при соотношении препаратов 1 мкг к 1 мкг), т.е. относительный терапевтический индекс формотерола по отношению к сальбутамолу составляет 2,5 [60].

Безопасность и переносимость форадила в дозе 120 мкг (в 5–10 раз превышающую терапевтические дозы — 12–24 мкг) была изучена в открытом исследовании у 12 здоровых добровольцев [40]. У всех

(кроме одного) добровольцев были отмечены побочные эффекты терапии, однако все они были оценены как легкие и преходящие. Влияние высоких доз форадила на пульс, интервал QT и сывороточный калий оказалось небольшим и незначимым клинически. Таким образом, настоящее исследование подтверждает безопасность формотерола даже при превышении рекомендуемых доз препарата. Однако у больных в отличие от здоровых людей влияние таких доз может иметь более серьезные последствия. Предметом исследования *Burgess и соавт.* явилась оценка безопасности форадила у 20 больных с умеренно тяжелой БА [18]. По сравнению с плацебо форадил в дозе 12 мкг не сопровождался какими-либо побочными эффектами, в дозах 24 и 48 мкг были отмечены минимальные изменения в содержании калия и глюкозы плазмы крови, которые не были клинически значимыми, и только повышение дозы формотерола до 96 мкг приводило к статистически значимым сердечно-сосудистым и метаболическим реакциям, т.е. полученные данные позволяют говорить о том, что дозы форадила ниже 96 мкг хорошо переносятся больными БА.

Хорошая переносимость форадила была также показана в крайних возрастных группах — у детей 5–12 лет (исследование включало 518 детей больных БА) [14] и у пожилых людей 64–82 лет (в исследование были включены 262 больных с обратимой бронхиальной обструкцией) [64].

При анализе результатов двух крупных исследований, включавших 1231 больного ХОБЛ (возраст 37–84 года), было показано, что длительная (до 1 года) терапия формотеролом по числу побочных эффектов не отличается от плацебо [24]. Сердечно-сосудистые эффекты наблюдались у 6,4% больных, принимавших формотерол 12 мкг дважды в сутки, у 7,1% — при приеме формотерола 24 мкг и у 6% больных — при приеме плацебо. Изменения ЭКГ наблюдались у 1,6, 1,3 и 1,1% больных соответственно, а удлинение интервала QT более 0,46 с — у 5, 7 и 8% пациентов соответственно. Снижение концентрации калия ниже нормальных значений наблюдались у 0,7, 1,2 и 1,4% больных соответственно. Результаты данного исследования подтверждают безопасный клинический профиль пролонгированных β_2 -агонистов, сравнимый с плацебо у больных ХОБЛ.

Особые опасения прием пролонгированных β_2 -агонистов вызывает у больных с тяжелым течением ХОБЛ, осложненным сердечными аритмиями и гипоксемией. Изучению побочных эффектов именно у таких больных при назначении однократных доз формотерола 12 и 24 мкг и сальметерола 50 мкг было посвящено исследование *Cazzola и соавт.* [19]. Данное исследование выявило, что назначение формотерола 12 мкг и сальметерола 50 мкг практически не приводит к значимому учащению пульса (не более чем на 6 ударов в минуту), желудочковой и предсердной экстрасистолии, в то время как формотерол в однократной дозе 24 мкг приводил к более

выраженной тахикардии (прирост ЧСС на 10 ударов в минуту) и экстрасистолии. Гипокалиемия также была более выражена при использовании высоких доз формотерола ($-1,12$ ммоль/л), тогда как снижение сывороточного калия при приеме формотерола 12 мкг составило $0,49$ ммоль/л. Таким образом, у больных ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и аритмиями, не рекомендуется превышать однократную дозу форадила, равную 12 мкг.

Заключение

Форадил занимает особое место в ряду β_2 -агонистов, так как обладает уникальными свойствами — быстрым наступлением эффекта и длительным действием, причем величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном приеме препарата.

Форадил обеспечивает лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия, улучшает качество жизни больных БА, обладает длительным бронхопротективным действием.

В настоящее время пролонгированные β_2 -агонисты могут быть рекомендованы больным даже с легкой персистирующей БА (ступень 2 по GINA, 2002 г.), уже принимающих ИКС в низких дозах и все еще имеющих симптомы БА один раз в неделю или чаще, ночные симптомы чаще двух раз в месяц, показатели ПСВ или $ОФВ_1 > 80\%$ от должных значений и вариабельность данных показателей $20-30\%$ [32]. Альтернативным подходом может быть повышение доз ИКС, однако, учитывая более безопасный профиль и высокую эффективность комбинации ИКС и β_2 -агонистов длительного действия, сочетанная терапия более предпочтительна. Для контроля течения БА рекомендовано 2-кратное назначение форадила (обычно по 12 мкг дважды в сутки, реже по 24 мкг дважды в сутки), причем только в сочетании с ИКС. Возможно также и эпизодическое (ситуационное) использование форадила в таких ситуациях, как астма физического усилия (препарат принимается непосредственно перед предполагаемой нагрузкой) и ночные симптомы астмы (кашель, ночные пробуждения), в последнем случае препарат может приниматься перед сном или даже при ночных пробуждениях из-за диспноэ, кашля.

Пролонгированные β_2 -агонисты являются относительно новым классом препаратов при терапии ХОБЛ. Исследования, проведенные в последнее время, показали высокую эффективность влияния форадила у больных ХОБЛ на симптомы заболевания, функциональные показатели, качество жизни больных и способность снижать число обострений ХОБЛ. Сочетание формотерола и антихолинэргических препаратов может давать дополнительный положительный эффект при терапии больных ХОБЛ. Назначение формотерола при ХОБЛ может быть рекомендовано начиная со 2-й стадии заболевания по GOLD, т.е. больным, имеющим показатели

$ОФВ_1 < 80\%$ от должных значений и $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ [31]. Наибольшая эффективность форадила отмечена при использовании дозы 12 мкг 2 раза в сутки. Терапия форадилом характеризуется высокой безопасностью и хорошей переносимостью, безопасный профиль препарата показан при использовании 10-кратных доз у пожилых и у больных с тяжелым течением ХОБЛ, осложненным сердечными аритмиями и гипоксемией, и у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Пролонгированные β_2 -агонисты: место в терапии обструктивных болезней легких. Consilium Medicum 2001; 3 (3): 114–121.
2. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 255–261.
3. Цой А.Н. Клиническая фармакология форадила (формотерола фумарат). Пульмонология 2002; 1: 101–105.
4. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2-adrenoreceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145–2160.
5. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoreceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569–578.
6. Anderson S.D., Rodwell L.T., Du Toit J. et al. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. Chest 1991; 100: 1254–1260.
7. Appleton S., Smith B., Veale A., Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2): CD001104.
8. Assi K., Chrystyn H. The different resistance of dry powder inhalers (DPIs). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 164: K124.
9. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 152: S77–S120.
10. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19: 182–191.
11. Bartow R. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. Drugs 1998; 55 (2): 303–322.
12. Benhamou D., Cuvelier A., Muir J. F. et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). Respir. Med. 2001; 95: 817–821.
13. Bensch G., Lapidus R.J., Levine B.E. et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 19–27.
14. Blokhin B.M., Socolovsky A.L., Bensch G. et al. Effect of regular use of formoterol in children with persistent asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl.30): 40s.
15. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. Ibid. (3): 627–632.
16. Bousquet J., Meziane H., Le Gros V., Bourdeix I. Efficacy of formoterol in asthmatic patients sub-optimally controlled with salmeterol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: D60.
17. Bronsky E. Foradil provides rapid and long acting protection against exercise-induced bronchospasm. Ibid. 1997; 155 (4): A964.
18. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54: 141–147.
19. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. Chest 1998; 114: 411–415.

20. Cazzola M., Matera M.G. Should long-acting β_2 -agonists be considered an alternative first choice option for the treatment of stable COPD? *Respir. Med.* 1999; 93: 227–229.
21. Chew N.Y., Chan H.K. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradil Aerolizer and the Oxis Turbuhaler. *J. Aerosol. Med.* 2001 Winter; 14: 495–501.
22. Cloosterman S.G.M., Bijl-Hofland I.D., van Herwaarden C.L.A. et al. A placebo-controlled clinical trial of regular monotherapy with short-acting and long-acting β_2 -agonists in allergic asthmatic patients. *Chest* 2001; 119: 1306–1315.
23. Condemi J.J. Comparison of the efficacy of formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airway disease: a multicenter, randomized, open-label trial. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1529–1541.
24. Dahl R., Kristufek P., Greefhorst A.P.M. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): 51s.
25. Dahl R., Greefhorst A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778–784.
26. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirez-Rivera A. et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347–1356.
27. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (3): 164–170.
28. Ferrari M., Balestreri F., Baratieri S. et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration* 2000; 67: 510–515.
29. FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa 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.
30. Gabbay M.B., Kane H., Di Benedetto G. A comparison of formoterol and salmeterol dry powders in the treatment of nocturnal asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl.28): 325s.
31. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
32. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on www.ginasthma.com
33. Greefhorst A.P.M., Thomson M.H., Byrne A., Till D. The efficacy of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not influenced by concomitant corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl.33): 515s.
34. Häcki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over 5 years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165–174.
35. Johnson M. The β -adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (pt 2): S146–S153.
36. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta2-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258–270.
37. Jones P.W., Brambilla R., Till D. Quality of life in patients treated with two long-acting β_2 -agonists: Formoterol and Salmeterol. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl.25): 3s.
38. Kottakis J., Woods R., Le Gross V., Della Cioppa G. Клиническая эффективность формотерола при отсутствии эффекта на сальметерол. *Пульмонология* 2001; 4: 98–102.
39. Kristufek P., Levine B., Della Cioppa G. et al. Bronchodilatory effects of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are not influenced by concomitant corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 514s–515s.
40. Lecaillon J.B., Kaiser G., Palmisano M. et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer™. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 131–138.
41. Lim T.K., Ooi S., Lee S.K. The efficacy of formoterol vs salbutamol in emergency room asthma: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.30): 327s.
42. Lipworth B., Tan S., Devlin M. et al. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am. J. Med.* 1998; 104: 431–438.
43. Lötvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412–416.
44. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (suppl.B): S7–S11.
45. Löfdahl C.G., Chung K.F. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 218–226.
46. Martin R. Nocturnal asthma: mechanistic and clinical implication. In: Holgate S.T., Boushey H.A., Fabri L.M., eds. *Difficult asthma*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. 205–223.
47. Molimard M., Bourcureau J., Le Gros V. et al. French FOR-F-01 Study Group. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001; 95: 64–70.
48. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095–1108.
49. 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.
50. National asthma education program and prevention program expert panel report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: Md: NHLBI, NIH; 1997.
51. Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2105–2109.
52. 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.
53. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 244–249.
54. Pauwels R.A., Löfdahl 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.
55. Politiek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methylcholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988–992.
56. Postma D.S., Löfdahl C.G., Tattersfield A. et al. Formoterol used on demand improves quality of life in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: A760.
57. Ramsdale E.H., Otis J., Kline P.A. et al. Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled beta2-agonist formoterol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 998–1001.
58. Rosenborg J., Bengtsson T., Larsson P. et al. Relative systemic dose potency and tolerability of inhaled formoterol and salbutamol in healthy subjects and asthmatics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 363–370.
59. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
60. Rott Z., Bocskei C., Poczi M. et al. Formoterol (Oxis®) has a more favorable therapeutic index ratio than salbutamol pMDI in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5, pt 2): A 643.
61. Sichletidis L., Kottakis J., Marcou S. et al. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53: 185–188.
62. Steffensen I. Inhaled formoterol dry powder in the treatment of patients with reversible obstructive airway disease. A 3-month, placebo-controlled comparison of the efficacy and safety of for-

- moterol and salbutamol, followed by a 12-month trial with formoterol. *Allergy* 1995; 50: 657–663.
63. Tattersfield A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. As needed medication in asthma: randomised trial comparing formoterol, a long acting beta-agonist with terbutaline. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
64. Thomson N.C., Angus R., Quebe-Fehling E., Brambilla R. Efficacy and tolerability of formoterol in elderly patients with reversible obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 562–567.
65. Totterman K.J., Huhti L., Sutinen E. et al. Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler® for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 573–579.

66. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 1988; 85: 6–8.
67. Vervloet D., Ekstrom T., Pela R. et al. A 6-month comparison between formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 836–842.
68. Wallin A., Sandstrom T., Rosenhall L. et al. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993; 48: 611–614.
69. Wong B.J., Dolovich J., Ramsdale E.H. et al. Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1156–1160.

Поступила 25.06.02

© ЯКОВЛЕВ С.В., 2002

УДК 616.24–002–036.17–085.33

С.В.Яковлев

МОКСИФЛОКСАЦИН ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ: ПЕРВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ?

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

К тяжелой внебольничной пневмонии обычно относят случаи заболевания, требующие лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [24]. Данное определение не совсем точно характеризует данное состояние, так как в разных странах имеются различия в критериях госпитализации больных с бронхолегочной патологией в ОРИТ. Нам представляется более точным следующее определение тяжелой внебольничной пневмонии:

Тяжелая внебольничная пневмония — это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведение интенсивной терапии.

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и является наиболее частой причиной смерти среди инфекционных заболеваний. Летальность при внебольничной пневмонии зависит от тяжести заболевания и составляет от менее 1% у амбулаторных больных до 54% у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [26]. Примерно 10% случаев внебольничной пневмонии можно отнести к тяжелым, которые требуют лечения в ОРИТ [9,20].

Выделение больных с тяжелой внебольничной пневмонией в отдельную группу представляется крайне важно, учитывая высокий уровень летальности, наличие, как правило, у пациентов тяжелой фоновой патологии, особенности этиологии заболевания и особые требования к антибактериальной терапии. Сложности антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии могут быть связа-

ны со следующими факторами: высоким уровнем летальности при этом заболевании, особенно при несвоевременном начале адекватной антибактериальной терапии; разнообразием потенциальных этиологических агентов как по их биологическим свойствам (типичные и атипичные), так и по чувствительности к разным антибиотикам; возросшим уровнем резистентности в популяции внебольничных респираторных патогенов.

В практическом плане наиболее важными аспектами тяжелой внебольничной пневмонии являются оценка тяжести пневмонии, особенности этиологии заболевания и подходы к антибактериальной терапии.

Критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии

При внебольничной пневмонии крайне важным является быстрая оценка тяжести состояния больных с выделением пациентов, требующих проведения неотложной интенсивной терапии. В настоящее время наибольшее признание клиницистов получила балльная оценка тяжести пневмонии, разработанная группой экспертов (*The Patient Pneumonia Outcomes Research Team — PORT*), позволяющая быстро стратифицировать пациента по тяжести и прогнозу [16]. Данная система балльной оценки тяжести PORT не лишена недостатков, так как необходимость использовать лабораторные показатели делает ее трудновыполнимой в некоторых ситуациях, например в амбулаторной практике. Другими авторами [12,24] предложены более доступные в практической работе критерии тяжести пневмонии.

Таблица 1

Критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии¹ и факторы неудовлетворительного прогноза

Основные	Дополнительные
Острая дыхательная недостаточность: частота дыхания > 30 в мин насыщение кислорода <90%	Лейкопения Гипоксемия Гемоглобин < 100 мг/л Гематокрит <30%
Гипотензия: систолическое АД < 90 мм рт.ст. диастолическое АД < 60 мм рт.ст.	
Билатеральное или многодолевое поражение	
Острая почечная недостаточность	
Нарушение сознания	
Тяжелая сопутствующая патология ²	
Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)	

Примечание. ¹ — для оценки пневмонии как тяжелой необходимо наличие хотя бы одного критерия. ² — застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, декомпенсированный сахарный диабет, ХПН.

Мы в своей работе используем критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии, которые учитывают также факторы неудовлетворительного прогноза, наличие которых достоверно увеличивает риск летального исхода, — тяжелая сопутствующая патология, мультилобарное поражение, наличие внелегочного очага инфекции [11,15,20]. Эти критерии тяжелого течения приведены в табл.1. Предложенные критерии позволяют быстро оценить тяжесть состояния пациента на амбулаторном этапе или в приемном отделении

Этиология тяжелой пневмонии

Возбудителями внебольничной пневмонии является достаточно широкий круг типичных и атипичных микроорганизмов, однако в этиологической структуре тяжелой пневмонии преобладают лишь некоторые из них. Наиболее часто тяжелое течение внебольничной пневмонии вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, грамотрицательные бактерии. Приводятся данные, что в 30% внебольничных пневмоний тяжелого течения выделяется *S.pneumoniae* и в 15% — *Legionella* [4].

Mycoplasma pneumoniae и *Chlamydia pneumoniae*, на долю которых в этиологической структуре пневмонии приходится до 20% случаев, редко приводят к тяжелому течению заболевания [21].

Haemophilus influenzae является вторым по частоте этиологическим агентом внебольничной пневмо-

нии, и некоторые авторы отмечают этот патоген в этиологической структуре тяжелой пневмонии [11,21]. Однако на модели инфекций ЛОР-органов ранее показано, что этот микроорганизм не вызывает тяжелых инфекций и его инвазия часто заканчивается самопроизвольной эрадикацией без антибиотикотерапии. Кроме того, особых проблем в лечении этих инфекций обычно не возникает, так как этот микроорганизм характеризуется хорошей чувствительностью к бета-лактамам, в том числе незащищенным ингибиторами. Таким образом, *H.influenzae* по всей видимости не приводит к тяжелому течению пневмонии. Летальность при пневмонии, вызванной *H.influenzae*, скорее всего, обусловлена декомпенсацией тяжелой бронхолегочной патологии.

M.Fine и соавт. [17] проанализировали летальность при внебольничной пневмонии в зависимости от выделенного возбудителя (табл.2). Наиболее высокий уровень летальности отмечен при внебольничной пневмонии, вызванной стафилококком и грамотрицательными бактериями, несколько меньший — при пневмококковой и легионеллезной пневмонии. Невысокой оказалась летальность при пневмонии, вызванной *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*.

Сходные данные приводит *J.Bartlett* [6]: летальность при внебольничной пневмонии, вызванной *S.pneumoniae*, составила 12%, грамотрицательными бактериями — 35–60%, легионеллезной пневмонии — 15–25%, и только 7% при пневмонии, вызванной *H.influenzae*; при микоплазменной пневмонии летальность была менее 1%.

Таким образом, наиболее часто к тяжелому течению внебольничной пневмонии приводят *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella*.

Кроме того, следует особо выделить еще одну форму заболевания — осложненную пневмонию (деструкция, абсцедирование, эмпиема). Начальными этиологическими агентами, вызывающими деструкцию легочной ткани, как правило, являются *S.aureus*, *K.pneumoniae*, реже *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, однако в последующие сроки большое значение приобретают анаэробные

Таблица 2

Летальность (в %) при внебольничной пневмонии

Возбудитель	Число случаев	Летальность
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4432	12,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	883	7,4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	507	1,4
<i>Legionella</i>	272	14,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	157	31,8
<i>Klebsiella</i>	56	35,7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	41	9,8

Таблица 3

Активность фторхинолонов *in vitro* (МПК₉₀, мг/л) в отношении внебольничных штаммов респираторных патогенов

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Моксифлоксацин	Левифлоксацин	Спарфлоксацин	Гатифлоксацин
Грамположительные:					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2–8	0,12–0,25	1–3	0,5	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2–4	0,25	1	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5–1	0,06	0,25	0,01–1	0,1–0,13
Грамотрицательные:					
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,016–0,025	0,06	0,06	0,025	0,013–0,016
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03–0,6	0,03	0,03	0,025–0,03	0,008
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06–0,39	0,13	0,13	0,1–0,39	0,1–0,39
Атипичные:					
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,78–8	0,06–0,12	0,5	0,01–0,05	0,05
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1–2	0,03–1	0,25–0,5	0,06–1	0,06–0,125
<i>Legionella pneumoniae</i>	0,12	0,03–0,125	0,032	0,015	0,06–0,125
Анаэробные:					
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,5–8,0	2	3,13–4	0,5–1,0	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2–128	0,12	2	1–2	0,25–1

микроорганизмы — *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* Анаэробы занимают ведущее значение в этиологии аспирационной пневмонии, основным механизмом развития которой является аспирация орофарингеального секрета.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии должно быть строго программируемым, так как неадекватное лечение на первом этапе существенно ухудшает прогноз больных. Выбор ре-

Таблица 4

Сравнительная активность *in vitro* (МПК₉₀, мг/л) моксифлоксацина и других антибиотиков в отношении возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Офлоксацин	Амоксициллин	Амоксициллин /клавуланат	Цефуроксим	Азитромицин	Кларитромицин	Доксициклин	Котримоксазол
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PS	0,25	1	0,03	0,03	0,25	0,25	0,06	0,06	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PI	0,12	1	1–2	1	4	>64	>64	8	>4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PR	0,25	2	4–8	4	16	>64	>64	>16	>4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25	1	0,25	0,25	0,25	>16	16	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	0,06–0,12	1	4	0,25–1	2	1–>8	1–8	–	1–2
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	2	16	R	R	R	R	R	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i> BL [–]	0,03	0,03	1	0,5	0,5–2	2	8	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i> BL ⁺	0,06	0,03	R	2	2	2	16	2	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03	0,12	8	0,12–0,5	2–4	0,12	0,12–0,25	0,12–0,5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12–0,25	0,25	R	8	8–16	R	R	–	>4
<i>Legionella pneumophila</i>	0,015	0,015	R	R	R	0,05	0,05	–	–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,06–0,12	2	R	R	R	0,06–0,12	0,03	0,12–0,25	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06–0,12	2	R	R	R	0,06–0,12	0,03	0,12	–

Примечание. PS — штаммы, чувствительные к пенициллину, PI — штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину, PR — штаммы, устойчивые к пенициллину, MS — штаммы, чувствительные к метициллину, MR — штаммы, устойчивые к метициллину, BL[–] — штаммы, не продуцирующие бета-лактамазы, BL⁺ — штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, R — резистентные штаммы.

жима антибактериальной терапии на первом этапе основан на эмпирическом подходе до уточнения этиологии заболевания, так как задержка с назначением антибиотиков на 8 ч приводит к достоверному увеличению летальности [5].

Режим антибактериальной терапии на первом этапе должен охватывать наиболее частых возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии — *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* (бета-лактамы или фторхинолоны), а также *Legionella pneumophila* и других атипичных возбудителей (макролиды или фторхинолоны). В зарубежных и отечественных рекомендациях начальный режим антибактериальной терапии подразумевает назначение парентерального цефалоспорины III поколения в сочетании с парентеральным макролидным антибиотиком или ингибитор-защищенного аминопенициллина в сочетании с макролидным антибиотиком [1,8,9,23,24]. В настоящее время возможно проведение монотерапии: в контролируемых клинических исследованиях показано, что новые фторхинолоны с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) не уступают по эффективности стандартной комбинации бета-лактама с макролидом при тяжелой внебольничной пневмонии [5]. Применение ранних фторхинолонов не оправдано из-за их невысокой активности против наиболее частого возбудителя *S.pneumoniae*.

Среди препаратов последнего поколения фторхинолонов [2,3,7,25] наибольшей активностью против грамположительных бактерий (пневмококков и стафилококков) обладает моксифлоксацин (табл.3). Моксифлоксацин явно превосходит ципрофлоксацин и другие ранние фторхинолоны по действию на пневмококки, стрептококки, стафилококки, хламидии и

анаэробы и не уступает по активности на грамотрицательные бактерии. Левофлоксацин уступает моксифлоксацину по активности на грамположительные бактерии и анаэробы. Активность гатифлоксацина и спарфлоксацина практически не отличается от активности моксифлоксацина, однако последний существенно превосходит первые два по фармакодинамическим показателям в отношении *S.pneumoniae* [28,29]. Кроме того, в настоящее время гатифлоксацин и спарфлоксацин доступны только в пероральной форме, к тому же токсичность спарфлоксацина ограничивает его широкое применение в медицине.

Моксифлоксацин проявляет также наиболее высокую активность против наиболее важных респираторных патогенов в сравнении с другими антибиотиками, обычно рекомендуемыми для лечения внебольничной пневмонии (табл.4). Моксифлоксацин является наиболее активным антибиотиком *in vitro* среди указанных против пенициллинрезистентных пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки, клебсиеллы, легионеллы, и наряду с амоксициллин/клавуланатом наиболее активен против анаэробов [13,19,22,27,30]. Клинически важно, что моксифлоксацин в отличие от большинства других препаратов сохраняет высокую активность и в отношении резистентных штаммов респираторных патогенов, прежде всего пневмококков, гемофильной палочки.

На сегодняшний день моксифлоксацин является единственным антибактериальным препаратом, обладающим высокой активностью против всех возбудителей (в том числе полирезистентных) тяжелой внебольничной пневмонии (табл.5), поэтому его применение в режиме монотерапии теоретически обосновано. С появлением в медицинской практике парентеральной лекарственной формы моксифлоксацина это стало прак-

Таблица 5

Эффективность моксифлоксацина и других антибактериальных препаратов против наиболее важных возбудителей тяжелой или осложненной внебольничной пневмонии

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Амоксициллин, ампициллин	Амоксициллин /клавуланат	Цефуроксим	Цефотаксим, цефтриаксон	Эритромицин, кларитромицин, азитромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PS	+	±	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PR	+	±	±	±	±	+	±
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	±	0	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	±	+	+	+	±
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	0	+	+	+	0
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	0	0	0	0	+
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	+	±	0	0	0	0	+
Анаэробы	+	0	±	+	0	0	±

Примечание. + высокая активность и клиническая эффективность; ± умеренная или непостоянная активность, клиническая эффективность может быть не достаточной; 0 отсутствие активности и клинической эффективности.

Программа эмпирической антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии

Начальная эмпирическая терапия	Особые клинические ситуации
Цефалоспорины III поколения в/в (цефотаксим или цефтриаксон)	Риск <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
+	Антипсевдомонадный бета-лактамы (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем)
макролиды в/в (эритромицин, кларитромицин или спирамицин)	+
или	ципрофлоксацин в/в
амоксиклав/клавуланат в/в	+
+	макролиды в/в
макролиды в/в	Деструкция или абсцедирование
или	Защищенный пенициллин в/в (амоксиклав/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам)
фторхинолоны II поколения в/в (моксифлоксацин, левофлоксацин)	+
	макролиды в/в
	или
	моксифлоксацин в/в

Примечание. * — муковисцидоз, бронхоэктазы, постоянная терапия глюкокортикоидами, в/в — внутривенно.

тической реальностью. В последние годы получены убедительные клинические данные эффективности моксифлоксацина при лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

В исследовании *R.Finch и соавт.* [14] клиническая эффективность моксифлоксацина в режиме монотерапии (внутривенно 400 мг в сутки, затем внутрь 400 мг в сутки) была выше по сравнению с комбинированной терапией амоксициллином/клавуланатом и кларитромицином — 93 и 85% соответственно. Бактериологическая эффективность моксифлоксацина также была выше. Практически важно, что сроки выздоровления пациентов при применении моксифлоксацина были короче. Фармакоэкономический анализ показал преимущество моксифлоксацина по сравнению с комбинированной терапией: общие затраты на лечение 1 случая тяжелой внебольничной пневмонии моксифлоксацином были меньше на 266 евро в Германии и 381 евро во Франции [10].

В другом исследовании изучена эффективность парентерального моксифлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами (тровафлоксацин или левофлоксацин) у больных с тяжелой внебольничной пневмонией [18]. Клиническая эффективность моксифлоксацина и препаратов сравнения не различалась и была достаточно высокой для такой тяжелой категории больных — 79 и 80%.

Приведенные клинические данные подтверждают возможность применения моксифлоксацина в режиме монотерапии при лечении тяжелой внебольнич-

ной пневмонии. Также имеются веские аргументы в пользу назначения моксифлоксацина при лечении осложненной пневмонии (абсцедирование, эмпиема плевры) на основании высокой активности препарата *in vitro* против наиболее важных возбудителей — *S.aureus*, *K.pneumoniae*, анаэробов (см. табл.3, 5). Однако последнее предположение требует подтверждения в контролируемых клинических исследованиях.

Таким образом, современные рекомендации по антибактериальной терапии пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией могут быть сформулированы следующим образом: амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины III поколения (оба в сочетании с парентеральным макролидом) или фторхинолон II поколения (моксифлоксацин) в режиме монотерапии (табл.6). В особых клинических ситуациях (риск *P.aeruginosa*, осложненная пневмония) рекомендации по выбору антибактериальных препаратов несколько различаются, однако во всех случаях назначение моксифлоксацина возможно и оправдано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей / Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. М.: РМ-Вести; 1998.
2. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логат; 1998.
3. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлектро; 2000.

4. Baldwin D.R., Macfarlane J.T. Community-acquired pneumoniae. In: Armstrong D., Cohen J., eds. Infectious diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd; 1999; chapt. 27: 27.1–27.10.
5. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 347–382.
6. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infections. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
7. Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 1999; 21 (1): 3–40.
8. The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to the hospital. Br. J. Hosp. Med. 1993; 49: 346–350.
9. Donowitz G.R., Mandell G.L. Acute pneumoniae. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 717–743.
10. Drummond M., Finch R., Duprat-Lomon I. et al. Superior outcomes with moxifloxacin IV/PO monotherapy compared to IV/PO amoxicillin/clavulanate±clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. In: 41st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago; 2001. Poster 864.
11. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F. et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 645–651.
12. Ewig S., Schafer H., Torres A. Severity assessment of community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2000; 16: 1193–1201.
13. Felmingham D., Robbins M.J., Leakey A. et al. In vitro activity of moxifloxacin (BAY 12-8039), a novel 8-methoxyquinolone, compared with ofloxacin and other antibiotics. In: Adam D., Finch R., eds. Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical Magdalene Centre; 1999; vol. 1: 27–37.
14. Finch R., Collins O., Kubin R. et al. Moxifloxacin IV/PO compared with amoxicillin/clavulanate IV/PO with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 2001; 7 (suppl.1): 167.
15. Fine M.J., Orloff J.J., Arisumi D. et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Am. J. Med. 1990; 88: S1N–S8N.
16. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patient with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250.
17. Fine M.T., Smith M.A., Carson C.A. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. J.A.M.A. 1996; 275: 134–142.
18. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D. et al. Moxifloxacin (IV/PO) for patients with severe community-acquired pneumonia. In: 39th Annual Meeting on the Infectious Disease Society of America. San Francisco; 2001. Poster 124.
19. Hakenbeck R. Pre-clinical microbiology — Streptococcus pneumoniae. In: Mandell L., ed. In: Proceedings of the First International moxifloxacin symposium. Berlin: Springer-Verlag; 1999. 21–26.
20. Leroy O., Santre C., Beuscart C. A 5-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an ICU. Intens. Care Med. 1995; 21: 24–31.
21. Luna C.M., Famiglietti A., Absi R. et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome in teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118: 1344–1354.
22. MacGowan A.P. Pharmacodynamics of moxifloxacin. In: Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical Magdalene Centre; 1999; vol. 2: 5–13.
23. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
24. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
25. O'Donnell J.A., Gelone S.P. Fluoroquinolones. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2000; 14: 489–513.
26. Read R.C., Pennington J.E. Respiratory tract infection. Oxford: Health Press Limited; 1998.
27. Read R.C. Clinical overview: moxifloxacin in community respiratory tract infections. In: Adam D., Finch R., eds. Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical Magdalene Centre; 2000; vol. 3: 1–13.
28. Saravolatz L., Manzor O., Check C. et al. Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 875–877.
29. Schentag J.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic predictors of antimicrobial efficacy: moxifloxacin and Streptococcus pneumoniae. J. Chemother. 2002; 14 (suppl.2): 13–21.
30. Tillotson G.S., Blondeau J.M. Today's community respiratory tract infections: a challenge appropriate for moxifloxacin. In: Adam D., Finch R., eds. Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical Magdalene Centre; 1999; vol. 1: 1–11.

Поступила 19.07.02

«Комбинированные препараты с различным механизмом и продолжительностью действия могут повышать степень бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов.

*Комбинация бета-2 агониста короткого действия и антихолинергического препарата ипратропиума бромида при стабильной ХОБЛ приводит к более выраженному и более продолжительному увеличению ОФВ₁, чем при использовании каждого препарата в отдельности, и не вызывает признаков тахифилаксии в течение 90 и более дней лечения (Уровень А).»**



* ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и Всемирной Организации Здравоохранения.

Беродуал®Н

без фреона

БЕРОДУАЛ®Н

Дозированный аэрозоль

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:

ипратропиума бромида 20 мкг,

фенотерола гидробромида 50 мкг,

пропеллент: 1,1,1,2 - тетрафторэтан (HFA 134a),

другие наполнители: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная, этанол.

Фармакологические свойства

Беродуал содержит два компонента, обладающие бронхолитической активностью: ипратропиума бромид - м-холинблокатор, и фенотерола гидробромид - бета2-адреномиметик.

Показания

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма, и, в особенности, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой.

Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных предписаний врача рекомендуется применение следующих доз:

Взрослые и дети старше 6 лет:

Лечение приступов

В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью к врачу.

Длительная терапия и прерывистая терапия

По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день).

Дозированный аэрозоль Беродуал®Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Способ применения

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль, в частности:

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

Если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля.

Противопоказания

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата.

Первый триместр беременности.

Срок годности: 36 месяцев

Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата!

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

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1

тел: +7 095 788 61 40

факс: +7 095 788 61 41/42

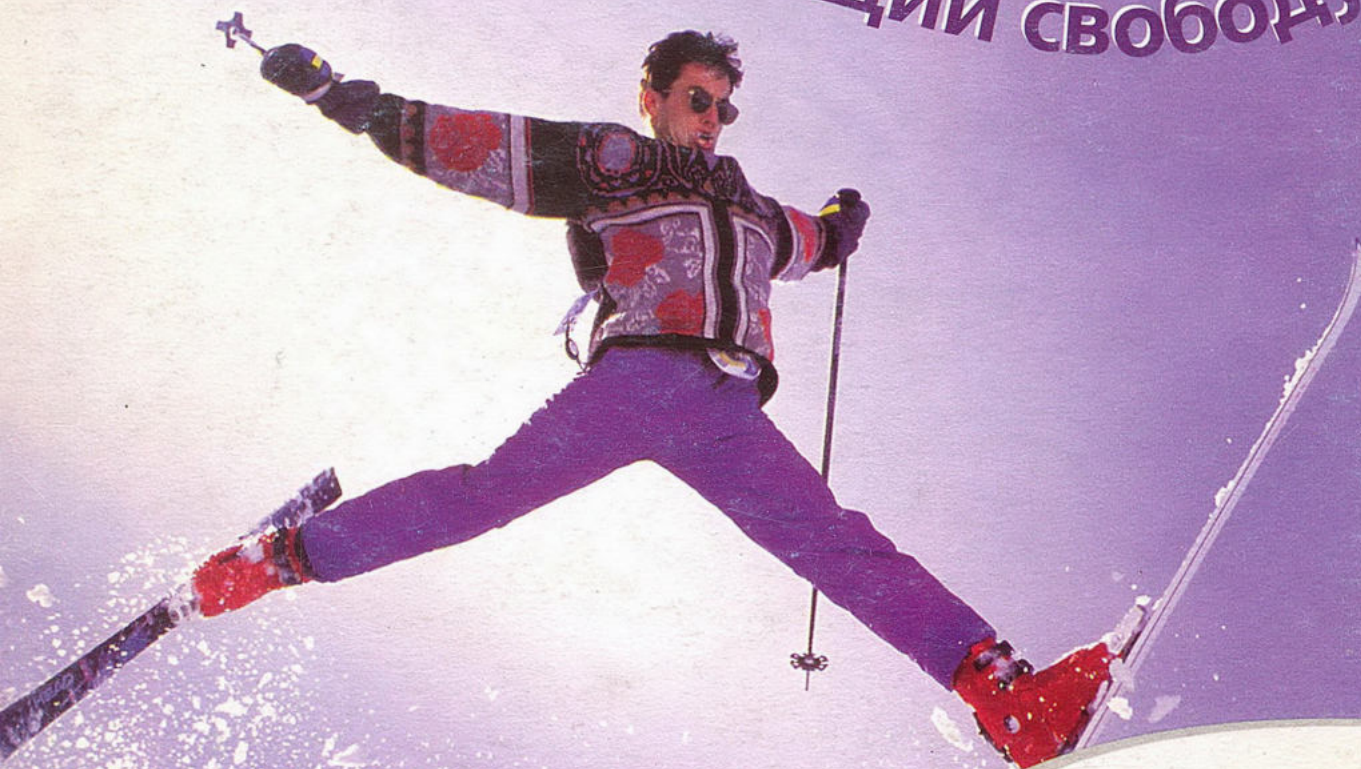
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 Boehringer
Ingelheim

Контроль астмы дающий свободу



00346615



- Полный контроль бронхиальной астмы с помощью одного ингалятора
- Уменьшение тяжести симптомов с первого дня лечения
- Комплементарность действия компонентов, позволяющая контролировать астму более низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов
- Высокий профиль безопасности
- Уникальная система доставки с точным счетчиком доз
- Удобная схема дозирования: по одной ингаляции два раза в день
- Повышение приверженности пациентов терапии бронхиальной астмы
- Улучшение качества жизни
- Снижение стоимости лечения по сравнению с одновременным применением сальметерола и флутиказона в отдельных ингаляторах



Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:

Россия, 117418 Москва,
ул. Новочеремушkinsкая, 61,
тел. (095) 777 8900,
факс (095) 777 8901.



GlaxoSmithKline