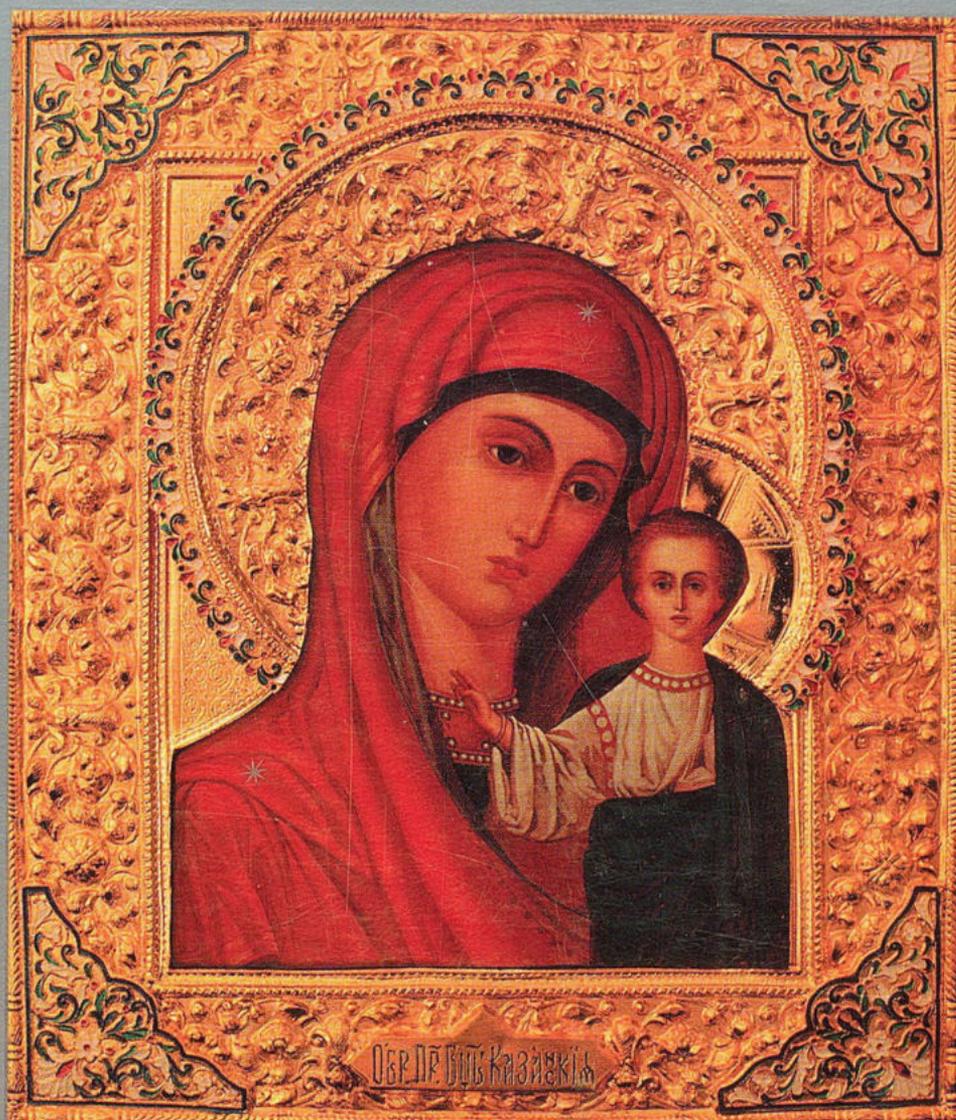


ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 4'99



2  
1751051



# ТАЙЛЕД®

*а теперь и новый*

# ТАЙЛЕД® МИНТ

ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ  
ТЕРАПИИ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ  
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*Для пациентов  
старше 5 лет*

**Преимущества  
синхронера**

- ▲ Эффективность
- ▲ Визуальный контроль
- ▲ Приятный вкус

*Для пациентов  
младше 5 лет*



**Простой режим дозирования**

за в де

1751057

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



**4'99**

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

***Методы медицинской визуализации  
в диагностике заболеваний органов дыхания***

## **Редакционная коллегия журнала**

А.Г.Чучалин — главный редактор

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,

И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М.Илькович, С.Ю.Каганов,

Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, А.А.Овчинников,

М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,

А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“ASTRA” (Швеция),  
“GLAXO WELLCOME” (Великобритания),  
“PLIVA” (Хорватия),  
“RHÔNE POULENC RORER” (Франция).

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61  
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала “Пульмонология”  
телефон/факс 465-48-77  
E-mail: [pulmo@dol.ru](mailto:pulmo@dol.ru)  
WWW: <http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор И. В. Яшина  
Корректор И. В. Яшина

Компьютерная верстка А. С. Василейский  
Художественный редактор П. П. Ефремов

Подписано в печать 13.01.2000. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.  
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 10.

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



1751051

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Редакционная колонка

### Editorial column

#### Передовая статья

#### Editorial

Чучалин А.Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы . . . 6

*Chuchalin A.G.* Genetic aspects of bronchial asthma

#### Оригинальные исследования

#### Original studies

Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. Принцип лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких. . . . . 11

*Dmitrieva L.I., Shmelev E.I., Stepanyan I.E., Sigaev A.T.* A principle of the radial diagnostics of interstitial lung diseases

Черняев А.Л., Котляров П.М. Комментарий к статье Л.И.Дмитриевой и соавт. "Принцип лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких". . . . . 17

*Cherniayev A.L., Kotliarov P.M.* Comments to *L.I.Dmitrieva et al.* article "A principle of the radial diagnostics of interstitial lung diseases"

Евфимьевский Л.В., Зеликман М.И. Цифровое архивирование и обработка результатов профилактических исследований грудной клетки. . . . . 18

*Evfimievsky L.V., Zelikman M.I.* Digital archiving and processing of results of prophylactic x-ray chest examination

Юдин А.Л., Филимонов Г.П., Щербинин С.Н. Бизнергетическая компьютерная томография в дифференциальной диагностике периферических новообразований легких. . . . . 21

*Yudin A.L., Filimonov G.P., Shcherbinin S.N.* Dual-energy CT in differential diagnostics of solitary pulmonary nodules

Блинов Н.Н., Варшавский Ю.В., Зеликман М.И. Принципы организации обследования пациентов в пульмонологии. . . . . 24

*Blinov N.N., Varshavsky Y.V., Zelikman M.I.* Organization principles of examination of patients with pulmonary diseases

Котляров П.М., Гамова Е.В., Нуднов Н.В., Кошелева Н.В., Мартынова Н.В. Магнитно-резонансная томография в визуализации органов дыхания, средостения и при некоторых патологических состояниях . . . . . 26

*Kotlyarov P.M., Gamova E.V., Nudnov N.V., Kosheleva N.V., Martynova N.V.* Using of resonance magnetic tomography for imaging of respiratory system, mediastinum and in some pathology

Лаптев В.Я., Домникова Н.П., Горбунов Н.А. Рентгенологические особенности нозокомиальных пневмоний. . . . . 31

*Laptev V.Ya., Domnikova N.P., Ghorbunov N.A.* Radiological peculiarities of nosocomial pneumonia

Иванецкий А.В., Крюков В.А., Соболев А.В., Лепихова И.И., Серов Р.А., Горбачевский С.В. Значение внутрисосудистого ультразвукового исследования в диагностике легочной гипертензии . . . . . 35

*Ivanitsky A.V., Kriukov V.A., Sobolev A.V., Lepikhova I.I., Serov R.A., Gorbachevsky S.V.* An importance of intravascular ultrasonic examination for diagnostics of pulmonary hypertension

Дегтярев В.А. Роль комплексного флюорографического обследования рабочих угольных шахт в распознавании профессиональной эмфиземы легких . . . . . 44

*Degtyarev V.A.* Combined fluorographic examination of coal miners in the diagnosis of occupational lung emphysema

Харченко В.П., Котляров П.М. Методы медицинской визуализации в диагностике заболеваний органов дыхания . . . . . 48

*Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M.* Medical imaging methods in diagnostics of respiratory diseases

Харченко В.П., Котляров П.М. Ультразвуковое исследование грудной клетки при пристеночных, диафрагмальных очаговых образованиях. . . . . 52

*Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M.* Chest ultrasonic examination in near-wall and diaphragmatic focal formations

Ребров А.П., Кароли Н.А., Гладенина Л.А., Стешенко Р.Н. Ошибки диагностики и лечения астматического статуса . . . . . 57

*Rebrov A.P., Karoli N.A., Gladenina L.A., Steshenko R.N.* Diagnostic and treatment mistakes in asthmatic status

Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А. Возможности рентгеновской компьютерной томографии в диагностике некоторых заболеваний трахеи и бронхов. . . . . 62

*Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Glagolev N.A.* Possibilities of X-ray computed tomography in diagnostics of some bronchial and tracheal pathology

Лазарева Я.В. Компьютерная томография в диагностике пневмонии и пневмонических форм туберкулеза. . . . . 67

*Lasareva Ya.V.* Using of computerized tomography in diagnosing of pneumonia and pneumonic forms of lung tuberculosis

Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф., Ильин А.Г., Беда М.В., Медникова О.Б. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей . . . . . 71

*Geppe N.A., Kolosova N.G., Bunatjan A.F., Iljin A.G., Beda M.V., Mednikova O.B.* Different regimens of inhaled corticosteroids in children with bronchial asthma

Афанасова Н.В., Дегтярев В.А., Медведев В.Н., Круглова О.В., Борисова Л.С. Цветовая дешифровка рентгенографической информации в комплексной лучевой диагностике периферического рака легкого . . . . . 76

*Afanasova N.V., Degtyarev V.A., Medvedev V.N., Kruglova O.V., Borisova L.S.* Colour de-ciphering of radiographic information in complex radial diagnostics of peripheral lung cancer

#### Юбилейные даты

#### Anniversaries

К 60-летию А.Г.Чучалина . . . . . 80

By te date of 60-th anniversary of A.G.Chuchalin

**Обзоры**

- Котляров П.М., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л.* Диагностическая информативность компьютерной и магнитно-резонансной томографии при патологии легких и средостения . . . . . **81**
- Синопальников А.И.* Оксис Турбухалер (Формотерол) — роль и место в терапии бронхиальной астмы. . . . . **83**
- Гольшевская В.И., Черноусова Л.Н., Шашкина Е.Ф., Коваленко О.О., Ларионова Е.Е.* Современная лабораторная диагностика туберкулеза органов дыхания . . . . . **89**

**Рецензия**

- Клячкин Л.М.* Рецензия на книгу "Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия" . . . . . **94**

**Хроника. Информация****Reviews**

- Kotlyarov P.M., Sviridov N.K., Shimanovsky N.L.* Diagnostic value of computed and magnetic resonance tomography in pathology of lungs and mediastinum . . . . . **81**
- Sinopalnikov A.I.* The role of Oxis Turbuhaler (Formoterol) in bronchial asthma therapy . . . . . **83**
- Golyshevskaya V.I., Chernousova L.N., Shashkina Ye.F., Kovalenko O.O., Larionava Ye.Ye.* Modern laboratory diagnostics of the respiratory tuberculosis . . . . . **89**

**Book review**

- Kliachkin L.M.* The monograph "Bronchial and lung inflammation mechanisms and anti-inflammation therapy" review . . . . . **94**

**Current events. Information****НА ОБЛОЖКЕ****ИКОНА КАЗАНСКОЙ БОЖЬЕЙ МАТЕРИ**

Софринская иконописная школа, 1996 год.

Оригинал образа утрачен в период Октябрьской революции.

Дерево, масло. 250x220x20 мм

Великая милость Божия была явлена в беспокойном регионе России Среднего Поволжья Казанской губернии. Для примирения многих народов, проживавших на этой земле, где процветало язычество и многобожие, явилась икона Царицы небесной и получила свое название Казанская. Множеством чудес она примирила многоликий народ земли казанской, приводя их к Православию. Икона, обретенная девочкой Матроной, прославилась чудесами милости Божией и Пресвятой Богородицы к народу российскому и стала всенародной святыней, знаменем особого участия Царицы небесной в судьбах России. Первый священник, который встретил эту икону крестным ходом и принес ее в Николодворский храм Казани, стал впоследствии патриархом Всероссийским Ермогеном, сыгравшим большую роль в победе над Польско-Литовской интервенцией. Молитва и пост перед чудотворным образом Казанской иконы Богоматери принесли России победу. Судьбоносную роль сыграл этот образ и в войне с Наполеоном, что отмечено в Казанском соборе в Санкт-Петербурге. Хроники Второй мировой войны свидетельствуют о том, что маршал Жуков молился этому образу и возил его с собой. Много милости и донныне получает православный народ от этого чудесного образа. Икона сия была принесена в дар и молитвенное благословение Святой обители Иоанна Предтечи в г.Казани Святейшим Патриархом Московским и Всея Руси Алексием Вторым в 1997 году.

*Наместник Свято Иоанновско-Предтечинского монастыря,  
священно архимандрит Дорофей  
(Вечканов Виктор Николаевич)*

*Фотография иконы Казанской Божьей Матери  
на 1-й полосе обложки  
выполнена К.Ахмеровым*

---

### Редакционная колонка

На прошедшем 9-м конгрессе пульмонологов всесторонне обсуждалась проблема эпидемии туберкулеза. Данные официальной медицинской статистики свидетельствуют, что общее количество больных превышает 330 тыс., вновь заболевших в 1998 году более 110 тыс. Количество детей, больных туберкулезом, превышает 5 тыс. Следует отметить достаточно большую смертность от туберкулеза. В 1998 г. умерли 20 тыс., из них диагноз на аутопсийном столе был поставлен более 5 тыс. Эти данные свидетельствуют о высоком уровне лечебных ошибок при диагностике туберкулеза. Впервые стали выявляться больные туберкулезом и СПИДом, что для врачебной практики в России является новой патологией. Особенно следует отметить резистентность микобактерий к химиотерапевтическим препаратам (более 30% случаев). Вышеперечисленные данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности проблемы туберкулеза в России. В ранней диагностике туберкулеза большую роль должны сыграть врачи-пульмонологи. Особое внимание следует обратить на больных с атипичным характером пневмоний.

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

А.Г. Чучалин

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Генетические механизмы бронхиальной астмы в 90-е годы уходящего столетия стали областью активных международных исследований, хотя история этого вопроса насчитывает уже несколько столетий. В 1650 году *Sennertus* описал бронхиальную астму в трех следующих одна за другой генерациях; *Salter* (1864) описал семью, в которой сразу несколько братьев и сестер болели бронхиальной астмой, в то время как ни один из родителей не имел симптомов данного заболевания. Однако следует признать, что это были скорее единичные, во многом случайные, а не систематические клинические наблюдения выдающихся врачей прошедших столетий. *Bray* (1936) — первый, кто провел анализ разрозненных публикаций и смог показать высокий риск возникновения бронхиальной астмы, когда у кого-либо из членов семьи отмечалось аллергическое заболевание. На детской популяции было показано: если один из родителей болен бронхиальной астмой, то риск заболеть у ребенка в три раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в шесть раз выше, если оба родителя больны астмой. В последующий период были выполнены исследования на близнецах и продемонстрирована высокая степень генетической предрасположенности к возникновению бронхиальной астмы; у монозиготных близнецов она превышала 60% и несколько ниже была у дизигот.

Несмотря на определенные успехи популяционной генетики, сохраняется большое количество нерешенных вопросов, из которых принципиальное значение имеют: природа генетической предрасположенности, локализация в геноме человека и признаки, определяющие фенотип бронхиальной астмы. В геном человека входят гены, индуцирующие болезнь, ее фенотип и особенно признаки (*trait*) тяжело протекающих форм заболевания; гены, контролирующие ответ на проводимое лечение и вступающие в интерреакцию при воздействии на организм человека определенных факторов внешней среды.

Геном человека состоит приблизительно из  $3 \times 10^4$  пар оснований и около 60 000—80 000 генов. В 90-е годы были применены два различных метода для того, чтобы установить гены, вовлеченные в механизмы реализации бронхиальной астмы: метод сцепленных генов и генетических ассоциаций. Метод сцепленных

генов был применен для исследования связи между генетическими маркерами и характерными признаками болезни (*trait*). Полиморфные генетические маркеры в исследованиях сцепленных генов обычно не используют для установления генов болезни, но они позволяют идентифицировать сайты, где последовательности ДНК высоко вариабельны между индивидуумами. Эти методы были дополнены исследованием техники разделения аллель, что в своей совокупности обеспечило высокую вероятность полученных результатов. Достижение максимально вероятного результата потребовало создания конструкции передающей модели, посредством которой можно объяснить генетические механизмы болезни в генеалогии; для достижения этой цели потребовалось применить сегрегационный анализ (*Meijer B. et al.*, 1998). Эта форма анализа сравнивает число заболевших индивидуумов с вероятным числом возможно болеющих, используя различные формы наследования (рецессивная и доминантная).

Таблица 1

Гены кандидаты, ответственные за развитие бронхиальной астмы

Ген кандидат	Хромосомная локализация
Интерлейкин 4	5q
$\beta_2$ -адренергический рецептор	5q
Лимфоцитспецифический глюкокортикоидный рецептор	5q
Туморнекротический фактор — $\beta$	6p
Высокоаффинные рецепторы иммуноглобулина класса E, субъединица — $\beta$	11q
Рецептор 1 туморнекротического фактора	12q
Гамма-интерферон	12q
Химаза тучных клеток	14q
Рецепторы T-клеток, альфа/сигма-комплекс	14q

Примечание. q — длинное плечо хромосомы, p — короткое плечо хромосомы

Статистический анализ по установлению статистически значимой связи проводился по системе LOD (*base 10 logarithm of the odds ratio*). Традиционно, если шкала подсчета превышала величину 3, то в таком случае данные приводились как доказательные, и, напротив, при величине ниже 2 данные относились к не достоверным, что означает отсутствие связи между проявлениями болезни и локализацией конкретного гена. Последним этапом в аналитической работе является подсчет рекомбинантной фракции, которая отражает в системе LOD дистанцию связи между маркером и геном болезни. В методе разделительных аллель устанавливалась передача маркеров в семьях с целью установления родственников, имеющих генетические аллели болезни; этот метод особенно эффективен при работе с семьями, в которых имеются сибсы с заболеванием бронхиальной астмой. Наконец, метод ассоциативных связей был применен для выявления специфических аллель, определяющих фенотип болезни. В этом исследовании участвовали как пораженные, так и не пораженные индивидуумы, что позволило установить частоту аллелей, определяющих фенотип бронхиальной астмы. В конце 90-х годов удалось провести анализ кандидатов генов, ответственных за развитие бронхиальной астмы. Ниже в табл. 1 приводятся сводные данные по кандидатам генам.

Наибольшие трудности, с которыми встретились при проведении генетических исследований, были связаны с отсутствием четкого определения бронхиальной астмы. В последнее время в этом направлении был достигнут определенный прогресс. ВОЗ и Национальный институт здоровья США инициировали международную работу экспертов по глобальной проблеме бронхиальной астмы. В официальном докладе ВОЗ и Национального института здоровья США (1995 г.) дается определение болезни с позиции хронического воспалительного процесса дыхательных путей; подчеркивается хорошо очерченный фенотип бронхиальной астмы. В истории изучения генетических аспектов болезни впервые появилась логическая схема для проведения последующих, более углубленных исследований этих вопросов. В настоящее время выделяют два наиболее тесно связанных с бронхиальной астмой фенотипа: гиперреактивность дыхательных путей и атопия, которые и были использованы для проведения серии генетических исследований 90-х годов. Однако вскоре обозначились новые проблемы в изучении генетической предрасположенности к возникновению бронхиальной астмы. Очень быстро было установлено, что бронхиальная астма не относится к числу моногенных заболеваний, таких как муковисцидоз, эссенциальная эмфизема легких и ряд других заболеваний, т.е. схему ген-болезнь нельзя распространить на мультигенетическую природу заболевания. В процессе исследований 90-х годов стали появляться вопросы, которые требуют разработки новых подходов для того, чтобы их разрешить. Одной из таких проблем является обследование индивидуумов, у которых установлены генетические предрасполагающие к возникновению болезни аллели, но клинических проявлений болезни

нет (незавершенное проникновение); с другой стороны, манифестация болезни при отсутствии генетических маркеров (фенокопия). Эта проблема типична для бронхиальной астмы, так как на возникновение болезни и ее обострений оказывают влияние многие факторы: возраст, пол, окружающая среда, включая промышленные и бытовые поллютанты, аэроаллергены, вирусная, бактериальная и грибковая инфекция дыхательных путей, табакокурение и, возможно, диета.

Генетическая гетерогенность, которая возникает при мутации генов и сохраняющемся фенотипе болезни, является другой относительно новой проблемой. Актуальность исследований в этой области особенно остро проявляется в оценке эффективности проводимой антиастматической терапии. Генетическая гетерогенность значительно затрудняет картирование генов, ответственных за развитие болезни, так как генетические маркеры могут в одних семьях определять характерные признаки (*trait*), в других — они могут отсутствовать. Эти данные объясняют сложную мультигенетическую природу бронхиальной астмы, когда при проведении исследований на изолированной популяции результаты не могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Экспрессия некоторых характерных признаков осуществляется посредством полигенетической наследственной предрасположенности; с этими генетическими механизмами связывают формирование атопии и повышенной продукции иммуноглобулина класса E, а также сложных реакций организма человека при его взаимодействии с факторами окружающей среды.

Атопия характеризуется повышением уровня общего иммуноглобулина класса E, а также специфических антител IgE к аэроаллергенам, выявляемых реакциями *in vitro* или же при постановке кожных тестов. При многих исследованиях было показано, что существует генетическая предрасположенность к развитию атопии. *Hopp et al.* (1984) в исследованиях на близнецах показали, что коэффициент корреляции в повышении уровня IgE достиг у монозиготных близнецов 0,82, в то время как у дизиготных близнецов он составил лишь 0,52. Большинство исследований, которые были проведены с использованием сегрегационного анализа, подтвердили наличие локуса, определяющего фенотипическую характеристику бронхиальной астмы, но была высказана гипотеза о различных генетических предрасполагающих механизмах. *Meyers et al.* (1991) привели доказательства в пользу рецессивной природы в синтезе высокого уровня общего IgE. *Dizier et al.* (1995) установили генетическую рецессивную предрасположенность к повышенной концентрации иммуноглобулина, синтез которого активируется после контакта с аллергенами. В голландском генетическом проекте также была представлена рецессивная модель наследования синтеза иммуноглобулина класса E; проведенный сегрегационный анализ в этом исследовании позволил предположить два локуса, ответственных за синтез иммуноглобулина. Доказательства кодоминантной генетической предрасположенности в продукции общего IgE были сообщены *Meyers et al.* по

результатам исследований в Пенсильвании (*Amish families*), на испанской и европейской популяциях в Аризоне. *Hasstedt et al.* (1983) смогли установить на популяции мормонов наследственную предрасположенность. *Blumenthal et al.* (1981) исследовали генеалогию трех больших семей и пришли к выводу о различной природе генетической предрасположенности в каждой из семей, что свидетельствует о генетической гетерогенности наследования.

Гиперреактивность дыхательных путей у больных бронхиальной астмой является облигатным признаком болезни и встречается в 100% случаев болезни. Механизмы, ответственные за формирование гиперреактивности дыхательных путей, связывают с индивидуальной повышенной чувствительностью и провоспалительным действием факторов внешней среды. В настоящее время общепринятой концепцией является воспалительная природа феномена гиперреактивности дыхательных путей. Естественно, стали проводить исследования, направленные на поиск генов, ответственных за формирование гиперреактивности дыхательных путей. В клинической практике феномен гиперреактивности дыхательных путей устанавливается проведением ингаляционного теста с гистамином или же с метахолином; учитывается кумулятивная доза бронхоконстриктора, которая привела бы к 20% снижению показателей форсированной жизненной емкости за одну секунду ( $PD_{20}FEV_1$ ). *Hop et al.*, проведя исследования на близнецах, сообщили что феномен гиперреактивности находится под генетическим контролем — процент наследования превысил 66. Этими же авторами было показано, что среди родителей, дети которых были больны бронхиальной астмой, клинических проявлений болезни не отмечалось. Однако пробанды имели положительный тест на ингаляции метахолина и гистамина. Сегрегационный анализ указал, что хотя и выявляется семейная передача к бронхоконстрикторному эффекту метахолина, по крайней мере в одной генерации, этот генетический механизм нельзя связать с одним аутосомальным локусом. *Longo et al.* (1987), напротив, установили доминантный тип наследования феномена гиперреактивности к карбохолину; в последующих исследованиях доминантный тип наследования был также подтвержден по отношению к гистамину. Таким образом, установлен факт наследственной предрасположенности к гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, однако генетическая регуляция этого феномена, интерреакция с факторами внешней среды остаются малоизученными вопросами.

Первое сообщение о связи атопии и хромосомной локализации сделала группа генетиков из Оксфорда (*Cookson et al.*, 1989). К группе больных с атопией, которая была подтверждена положительными кожными тестами (положительная реакция оценивалась, если гиперемия на 2 мм превышала контроль), повышением уровня общего IgE и обнаружением специфических IgE, был применен метод сцепленных генов. Атопия, лежащая в основе возникновения бронхиальной астмы, была маркирована на хромосоме 11q. В последующих

исследованиях этих авторов было показано, что передача атопии через ген, локализованный в позиции 11q, возможна лишь только по материнской линии. Природа этого явления не получила пояснения к настоящему времени. В исследовании группы *Sanford* (1993) было высказано предположение о том, что  $\beta$ -субъединицы высокоаффинных рецепторов IgE являются генами кандидатами на хромосоме 11q. Экспрессия этих рецепторов установлена в тучных клетках, базофилах, что имеет важное значение в реализации механизмов IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток. *Shirakawa et al.* (1994) исследовали полиморфизм (*Leu 181*) гена рецептора при атопии и установили, что он наследуется по материнской линии. *Hill et al.* (1995) на популяции больных бронхиальной астмой в Австралии установили высокий риск возникновения бронхиальной астмы по материнской линии при полиморфизме гена высокоаффинного рецептора иммуноглобулина класса E (*Leu 181/Leu 183*). *Danies et al.* (1996) провели широкое исследование по геному человека и установили потенциальную связь в механизмах повышения концентрации синтеза IgE и его специфических высокоаффинных рецепторов, гены которых представлены на 16 паре хромосом. Однако, несмотря на данные о том, что ген высокоаффинного рецептора иммуноглобулина класса E вовлечен в процесс формирования атопии, в ряде исследований это не получило подтверждения. В голландском проекте с применением метода разделения аллелей было показано, что атопия связана с хромосомой 11q, в то время как ген рецептора иммуноглобулина E не маркировался. *Doull et al.* (1996) показали ассоциацию между полиморфизмом хромосомы 11q и развитием атопии, но локус находится на значительном расстоянии от гена высокоаффинного рецептора IgE с тем, чтобы объяснить ассоциативную связь между геном атопии и рецептором иммуноглобулина.

Другая область генома человека, которая привлекла пристальное внимание к исследованию, связана с коротким плечом пятой пары хромосом. Эта область генома человека включает некоторые гены, которые играют важную роль в развитии воспаления при атопии и бронхиальной астме: интерлейкины — 3, 4, 5, 9 и 13, а также гранулоцит — макрофагстимулирующий фактор и фактор роста № 1 фибробластов. Связь этих пяти маркеров с хромосомой 5q и высокой продукцией IgE была представлена в исследовании *Amish families*, однако ни один из пяти маркеров не был связан с синтезом специфических IgE. *Meyers et al.* получили схожие результаты, участвуя в голландском проекте. Анализ полученных данных позволил при статистической обработке по системе LOD прийти к выводу о том, что рецессивный механизм синтеза IgE связан с амплификацией 5q. *Xu et al.* (1995) провели дальнейший анализ по установлению генетического контроля над уровнем IgE и показали роль двух локусов, что также обеспечивает новой информацией по связи маркеров генов хромосомы 5q. *Doull et al.* показали полиморфизм в интерреакции генов, участвующих в общем синтезе IgE. Авторы показали роль

гена интерлейкина 9 в регуляции общего уровня IgE. Недавно были опубликованы данные (Mao et al., 1996), указывающие на связь атопии с полиморфизмом в зоне хромосомной пары 14q. В этой зоне также находятся гены целлюлярных протеаз. Barnes et al. (1996) провели исследование на афро-карибской популяции, среди которых регистрируется один из самых высоких в мире уровней аллергических заболеваний, включая и бронхиальную астму. Авторами было установлено, что маркер повышенного синтеза иммуноглобулина класса E приходится на длинное плечо 12-й пары хромосом. Регуляция синтеза общего и специфического IgE с генетических позиций имеет разные механизмы при формировании атопии и бронхиальной астмы. Уровень специфических IgE может регулироваться системой HLA или T-cell receptor (TCR) molecules; протеин может играть важную роль в распознавании антигенов. Генетические исследования, посвященные установлению роли HLA системы, определили ее патогенетическую роль в синтезе специфических IgE; ведущая роль в этом процессе отводится HLA-DR5. Однако в исследованиях Li et al. (1995) эту связь установить не удалось.

Moffat et al. (1994) показали связь синтеза иммуноглобулина класса E и генов TCR  $\alpha$ - и  $\beta$ -комплексов, которые находятся соответственно в 14 и 7-й паре хромосом. Следует подчеркнуть, вместе с тем, противоречивый характер этих данных.

Феномен гиперреактивности дыхательных путей больных бронхиальной астмой является областью специальных генетических исследований, направленных на установление локуса в геноме человека. Эти данные суммированы в табл.2

Первые исследования, которые были посвящены поиску локуса гена гиперреактивности дыхательных путей, предположительно определяли его в 6 и 11-й паре хромосом. Postma et al. (1995) установили связь феномена гиперреактивности дыхательных путей с 5-й хромосомой в кластере, в который входит ген интерлейкина 4, оказывающий большое влияние на синтез

IgE. Так проявилась интерреакция между генами интерлейкина 4, общим уровнем иммуноглобулина класса E и гиперреактивностью дыхательных путей. Daniels et al. (1996) провел большое исследование в Австралии, которое охватило 172 sibсов из 80 семей с подтвержденным диагнозом атопии. Авторы использовали в своей работе 269 маркеров, которые были распространены на все хромосомы. Регионы 4 и 7-й хромосом проявили связь с гиперреактивностью дыхательных путей, в то время как установить связь с 5-й хромосомой и геном высокоаффинного рецептора иммуноглобулина E не удалось.

Большое внимание было уделено исследованию полиморфизма гена гиперреактивности. Гомозиготные больные бронхиальной астмой с полиморфизмом (Glu27) гена  $\beta_2$ -рецептора оказались в 4 раза более чувствительными к бронхоконстрикторному действию метахолина, что особенно проявилось при сравнении с гомозиготами, у которых был полиморфизм гена (Gln27), маркированный как "дикий" тип. Ohe et al. (1995) в своих исследованиях не удалось установить связи между функциональной активностью  $\beta_2$ -рецепторов и феноменом гиперреактивности дыхательных путей. В английском проекте была охвачена 131 семья из общей популяции как с признаками астмы, так и без них; удалось установить, что гиперреактивность дыхательных путей связана со специфической аллелью на 11-й хромосоме, локус которой находится на значительном расстоянии от гена высокоаффинного рецептора IgE.

К фенотипическим признакам бронхиальной астмы относят обратимость обструкции дыхательных путей на прием бронхорасширяющих препаратов. В этом феномене центральную роль отводят функциональному состоянию бета-рецепторов. Одним из наиболее перспективных генетических проектов по бронхиальной астме является исследование связи генов атопии, гиперреактивности дыхательных путей и  $\beta$ -рецепторов. Reihnsaus et al. (1993) уловили девять мутаций гена  $\beta_2$ -рецептора. Мутация в 16-й позиции (Gly by

Таблица 2

Исследование сцепленных генов бронхиальной гиперреактивности

Год	Автор	Бронхоконстриктор	Бронхиальная гиперреактивность	Результат
1992	Lympany et al.	Метахолин	PD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> < 8 мкмоль	Не установлена связь с маркером хромосомы 11q
1992	Amelung et al.	Гистамин	PD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> < 32 мг/мл	Исключена связь с маркером хромосом 6p и 11q
1995	Herwerden et al.	Метахолин	PD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> < 2 мг	Установлена связь с рецептором IgE в области 11q
1996	Shirakawa et al.	Метахолин	Кривая поток-объем	Установлена связь с маркерами 4 и 7-й пары хромосом

Примечание. PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub> — провокационная концентрация гистамина или метахолина, вызвавшая падение форсированной жизненной емкости за одну секунду на 20%.

*Arg*) ассоциирует с тяжелым течением бронхиальной астмы. *Ohe et al.* исследовали полиморфизм гена  $\beta_2$ -рецептора и установили, что при полиморфизме гена чаще возникает бронхиальная астма с низким ответом на ингаляции салбутамола.

В последние пять лет в лечении больных бронхиальной астмой широкое применение получили лекарственные препараты, модулирующие обмен лейкотриенов. Первыми из этой многочисленной теперь группы препаратов стали применять ингибиторы 5-липооксигеназы (5-ЛО). Вскоре было отмечено, что не все больные одинаково успешно отвечают на терапию ингибитором 5-ЛО. Это явление объяснимо, так как астма известна как болезнь с гетерогенными механизмами патогенеза, в реализации которого принимают участие различные по природе воспалительные биологические субстанции. В этой связи особый интерес представляет исследование мутации гена фермента 5-ЛО (*Israel, 1999; Drazen et al., 1999*). Авторы установили — местом мутации является промотор; она состоит в изменении *Sp1* и *Erg* — 1 (*early growth response* — 1). Дикий тип состоит из пяти последовательностей, в то время как при мутациях нарушается транскрипция *Sp1* и *Erg* — 1. Больные бронхиальной астмой дифференцированно отвечают на терапию ингибитором 5-ЛО и ее эффект мало зависит от исходного уровня 5-ЛО, но он в значительной степени определяется мутацией гена 5-ЛО.

Полиморфизм гена гистаминовой метилтрансферазы играет важную роль в реализации механизмов аллергического воспалительного процесса при бронхиальной астме.

Исследования последних двух лет значительно расширили список генов кандидатов, вовлеченных в механизмы бронхиальной астмы. Так, установлены новые локации в хромосомах: 1, 2p, 4q, 5p, 7p, 9, 10p, 13q, 17q, 19q, 20p и 21q (*Meyers, 1999*).

Таким образом, бронхиальная астма относится к числу сложных мультигенетических заболеваний, что исключает моногенетическую терапию, как это удается при муковисцидозе и эссенциальной эмфиземе легких.

Внимание привлекает возможность влияния на гены цитокинов или другие гены, которые определяют тяжесть течения бронхиальной астмы. В экспериментальных моделях на животных с этой целью использованы противовоспалительные белки интерлейкинов 10, 12 и *IkB*. Перспективным кажется применение антисенсовых олигопептидов (*Barnes et al., 1998*). Авторы провели исследование на животных, у которых была вызвана модель бронхиальной астмы; ингаляция олигопептида блокировала аденозиновые рецепторы *A1*, что значительно снизило феномен гиперреактивности дыхательных путей.

Одним из наиболее перспективных исследований является разработка первичной профилактики больных бронхиальной астмой. Этот проект стал возможным благодаря достигнутым успехам по генетике бронхиальной астмы и можно предполагать, что он будет оказывать большое влияние на стратегию здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Barnes P., Rodger I., Thompson N.* Asthma: Basic Mechanism and Clinical Management.— 1998.
2. *Bray G.W.* The hereditary factor in asthma and other allergies // *Brit. med. J.*— 1930.— P.384—387.
3. *Drazen J.M., Israel E., Obyrne P.M.* Treatment of asthma with drug modifying the leukotriene pathway // *New Engl. J. Med.*— 1999.— Vol.340.— P.197—206.
4. *Hasstedt S.J., Meyers D.A., Marsh D.G.* Inheritance of total serum IgE: genetic model fitting // *Amer. J. med. Genet.*— 1983.— Vol.14.— P.61—66.
5. *Hopp R.J., Bewetra A.K., Watt G.D. et al.* Genetic analysis of allergic disease in twins // *J. Allergy clin. Immunol.*— 1984.— Vol.73.— P.265—270.
6. *Meijer B., Bleecker E.R., Postma D.S.* // *Ibid.*— P.35—44.
7. *Meyers D.A., Beaty T.H., Freidhoff L.R., Marsh D.G.* Inheritance of total serum IgE in man // *Amer. J. hum. Genet.*— 1987.— Vol.41.— P.51—62.
8. *Meyers D.A.* Genetics of Asthma. Annual Meeting AAAAI. Lecture.— 1999.
9. *Xu J., Levitt R.C., Panhuysen C.I.M., Postma D.S.* Evidence for two unlinked loci regulating total serum IgE levels // *Amer. J. hum. Genet.*— 1995.— Vol.57.— P.425—430.

Поступила 20.09.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002.17-073.75

*Л.И.Дмитриева, Е.И.Шмелев, И.Э.Степанян, А.Т.Сигаев*

## ПРИНЦИП ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

ЦНИИТ туберкулеза РАМН, Москва

A PRINCIPLE OF THE RADIAL DIAGNOSTICS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

*L.I.Dmitrieva, E.I.Shmelev, I.E.Stepanyan, A.T.Sigaev*

### Summary

The authors have analysed results of a complex radial examination of 1192 patients with various interstitial lung diseases. Based on the results obtained, an algorithm for diffuse and disseminated lung pathology differential diagnostics was created. It is constructed on a radiological and morphological basis. A level of lung structure injury, a character of tissue reactions and a presence of granuloma shadows are the main criteria for evaluation of macrostructure in this differential diagnostic programme.

The importance of X-ray computed tomography and especially high resolved X-ray CT is emphasized which is becoming the primary radial diagnostic method in pulmonology.

Morphological and functional investigations, especially lung scintigraphy with technetium and gallium-67 citrate specify a degree of microcirculation change and intrathoracic lymphatic nodes activity.

### Резюме

Авторы проанализировали результаты комплексного лучевого исследования 1192 больных различными интерстициальными заболеваниями легких. На основании полученных результатов составлен алгоритм дифференциальной диагностики диффузных и диссеминированных поражений легких. В основу его положен рентгеноморфологический принцип. Определяющими критериями оценки макроструктуры в дифференциально-диагностическом комплексе являются уровень поражения структур легких, характер тканевых реакций, наличие теней гранулем.

Подчеркивается значение рентгеновской компьютерной томографии, особенно РКТ высокого разрешения, которая становится приоритетным методом лучевой диагностики в пульмонологии.

Морфофункциональные исследования, особенно сцинтиграфия легких с МАА 99m-Tc и цитратом Ga, уточняют степень изменения в микроциркуляторном русле и активность внутригрудных лимфоузлов.

В современной пульмонологии проблема диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) является одной из ведущих. ИЗЛ в настоящее время составляют около 20% всех заболеваний легких [4]. Летальность среди больных ИЗЛ значительно выше по сравнению с другими неспецифическими заболеваниями легких. Одной из причин неблагоприятного прогноза при этих заболеваниях является поздняя диагностика [1,4,13].

Актуальность этой проблемы находится в прямой зависимости от расширения задач хозяйственно-промышленной сферы, изменения экологии и загрязнения атмосферы промышленными поллютантами, широкого распространения полипрагмазии. Все это создает сверх-

пороговые нагрузки на иммунную систему человека при его адаптации в новых условиях.

ИЗЛ представляют собой гетерогенную группу заболеваний и синдромов различной, часто не установленной этиологии, характеризующихся разнообразными клиническими проявлениями, вариантами тканевых реакций легочной ткани, разной чувствительностью к терапии. Они включают в себя ряд заболеваний, преобладающим морфологическим признаком которых является наличие гранулем, определяющих клинкоморфологическую сущность каждой гранулематозной болезни. Гранулематозное воспаление не обязательно должно наблюдаться во все стадии и при всех формах, но

оно должно быть структурной основой при наиболее типичных и морфологически важных стадиях заболевания. Выделение группы гранулематозов важно не только в диагностическом, но и в прогностическом и терапевтическом плане [2,4,9—12].

Вторую группу ИЗЛ составляют поражения легких, характеризующиеся диффузным, преимущественно интерстициальным воспалением легочной ткани без формирования гранулем.

Для всех ИЗЛ в процессе развития заболевания характерным является развитие альвеолита с последующим формированием диффузного фиброза, который определяет макроструктуру легочной ткани и прогрессирующую дыхательную недостаточность. Фиброзирующий альвеолит (ФА) может быть как проявлением самостоятельного заболевания (идиопатический фиброзирующий альвеолит — ИФА, саркоидоз, синдромы Вегенера, Гудпасчера и т.д.), так и являться синдромом диффузных и диссеминированных поражений различной природы (диссеминированный туберкулез, микозы, болезни соединительной ткани, тезауризмозы и т.д.) [1,3,4].

ФА могут быть:

- установленной природы (экзогенный аллергический альвеолит — ЭАА, диссеминированные формы туберкулеза, пневмокониоз, микозы, радиационные, экологические, токсические);
- неустановленной этиологии (саркоидоз, ИФА, гемосидероз, лангергансоподобный гистиоцитоз Х легких);
- вторичные, как легочные проявления других системных заболеваний (при болезнях соединительной ткани, аутоиммунном гепатите, паранеопластических процессах, уремическое легкое, при пороках развития легких, болезни Бехтерева, эластозах).

Диагностические ошибки в группе больных ИЗЛ составляют 75—80%. Эти больные направляются в пульмонологические стационары слишком поздно — через 1,5—2 года после проявления первичных признаков заболевания. Поэтому столь необходимо углублять наши знания в этой области, используя уже имеющиеся достижения, и совершенствовать диагностический комплекс с учетом современных технических возможностей. Это важно для своевременной ранней диагностики заболевания, отбора и формирования групп риска, эффективности проводимой терапии и решения вопросов реабилитации. Таким образом, своевременное установление диагноза ИЗЛ и проведение их отличительной диагностики является первоочередной задачей всех клинических и диагностических служб.

В настоящее время нет не только универсального метода, но и диагностического комплекса, способного в ряде случаев обеспечить достоверную верификацию диагноза. Даже гистологическое исследование не всегда позволяет однозначно высказаться о природе патологического процесса, особенно на стадии ФА и формирования "сотового" легкого.

Тем важнее выделить наиболее информативный комплекс методов исследования. В интеграции их рентгенологическому методу принадлежит одно из ведущих мест. Это обусловлено возможностью прижизненно оценить макроструктуру легких без инва-

зивных вмешательств и проследить трансформацию рентгеноморфологического субстрата изменений в динамическом аспекте.

Вместе с тем возможности рентгенологического метода, к сожалению, недооцениваются. В литературе очень мало обобщающих работ рентгеноморфологического плана, позволяющих уточнить на современном уровне некоторые вопросы патогенеза, аналитически осмыслить полиморфизм выявляемых изменений во взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, морфологическими, функциональными, иммунологическими исследованиями. Публикуемые работы носят главным образом описательный характер.

Однако на раннем диагностическом этапе именно рентгенологическое исследование позволяет получить первую объективную информацию, которую приходится коррелировать только с анамнестическими данными и жалобами больного. Результаты других диагностических исследований, особенно микробиологического, иммунологического, цитоморфологического изучения биопсийного материала и БАЛ, клиницисты получают позже [1—3,10,11].

Именно рентгенологический метод позволяет определить характер тканевых реакций, преимущественный уровень поражения структур легкого, что является наиважнейшим признаком в диагностическом рентгеноносимптомокомплексе (РСК). Без этого в современной рентгенодиагностике уже невозможно интерпретировать семиотику ИЗЛ.

Новые возможности в их раннем выявлении и оценке открывает рентгенокомпьютерная томография (РКТ), особенно дополненная алгоритмом высокого разрешения. Способность РКТ точно воспроизводить детали изображения с охватом широкого спектра слабых плотностей позволяет детализировать полученную информацию изменений легочной ткани, а в ряде случаев, на ранних этапах заболевания, выявить начальные признаки морфологической перестройки, которые являются пределом классического рентгенологического метода. Отсутствие эффекта суперпозиции структур легкого, четкость их изображения способствуют интерпретации изменений интерстициального и сосудисто-бронхиального компонентов на уровне внутривидольковых структур. Уточняется распространенность изменений, их пространственное взаимоотношение с плевральными оболочками, средостением, наличие лимфатических узлов, их размеры, структура, распространенность [7,8,12].

Таким образом, целенаправленное комплексное рентгенологическое исследование с полным основанием позволяет говорить о рентгеноморфологической интерпретации структурных изменений — макроструктуре — системы дыхания в целом. Оценка макроструктуры легких, дополненная функциональными исследованиями, значительно повышает диагностическую возможность метода.

Рентгенопневмополиграфия без сложного инструментального исследования дает представление о воздухонаполнении легких, функциональных нарушениях отдельных звеньев и системы дыхания в целом, степени

заинтересованности инспираторной дыхательной мускулатуры, т.е. позволяет оценить биомеханику дыхания и проследить характер осложнений, формирование остаточных изменений [3].

Использование метода радиоиндикации, в частности скинтиграфическое исследование органов дыхания, позволяет дать морфофункциональную оценку регионарной капиллярной сети и альвеол легких на раннем этапе развития ФА, уточнить распространенность, локализацию и степень выраженности функциональной ущербности макроструктур легких, уточнить активность патологического процесса [5,6].

Задачей исследования явилось обобщение результатов динамического рентгенологического исследования больных с диффузными и диссеминированными поражениями органов дыхания различной природы с исходом в фиброз на протяжении многих лет, а также определить принцип дифференциальной рентгенодиагностики для различных нозологических форм с учетом выделенных характерных рентгеносимптомокомплексов (РСК).

Аналізу были подвергнуты результаты комплексного клинко-рентгенологического исследования 1192 больных с различными формами ИЗЛ, находившихся на лечении в клиниках ЦНИИ туберкулеза РАМН.

Принципы дифференциальной рентгенодиагностики ИЗЛ разработаны нами на примерах диссеминированного туберкулеза легких остро и подострого течения, ЭАА и ИФА. Указанные нозологические формы взяты за основу, т.е. являются наиболее часто встречающейся патологией органов дыхания со всем разнообразием рентгеноморфологических признаков, характерных для диффузных и диссеминированных поражений легких, однако с четко разграниченным уровнем поражения их макроструктуры.

Изучена и уточнена рентгеносемиотика при этих заболеваниях. Сгруппированы наиболее достоверные диагностические РСК в зависимости от активности процесса и проведено их сопоставление при различных

видах ИЗЛ. Выделенные РСК сопоставлены с клиническими проявлениями заболевания, результатами функционального, скинтиграфического, гистоморфологического исследований.

Мы исходили из представления, что все ИЗЛ имеют хроническое или подострое (острое) течение и фазовый характер проявления заболевания. А именно, выявлялась фаза инфильтрации (клинически активная), фаза рассасывания (регрессии), фаза стабилизации (относительной стабилизации) и развития фиброза с исходом в "сотовое" легкое (ремиссии).

В таком аспекте, наряду с указанными заболеваниями, нами изучены некоторые виды профессионально обусловленных ЭАА (птицеводов, голубеводов, табакководов, работников деревообрабатывающей и хлопкоперерабатывающей промышленности), ЭАА токсической, токсикоаллергической природы, при гепатогенном альвеолите (при аутоиммунном гепатите), лангергансоклочный гистиоцитоз X, некоторые виды васкулитов, группа заболеваний соединительной ткани, в которую входили системная красная волчанка — СКВ, склеродермия, ревматоидный полиартрит, гемосидероз, альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, изменения при пороках развития легких, при некоторых болезнях "накопления", эластозах (синдромы Марфана, Черногоубова—Эллерса—Данлоса, Шегрена), микозах, метастатических поражениях.

Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл.1.

Рентгенологическое исследование больных с ИЗЛ должно быть комплексным, целенаправленным и давать максимум интересующей информации при минимальном использовании методов лучевой диагностики. Объем видов исследования определяется преимущественным характером изменений макроструктур легких, но обязательным условием должно быть исследование средостения — томография (или зонография, РКТ). При указанном широком диапазоне нозологических форм рентгенологическая картина изменений в легких характеризуется крайней степенью полиморфизма: от незначительных, стоящих на грани анатомических и физиологических вариантов нормы, до грубых деформирующих деструктивно-дистрофических процессов.

В основу определяющих групповых диагностических РСК положен прежде всего морфологический принцип. Морфологическим субстратом, определяющим особенности структурной перестройки легочного фона при ИЗЛ, является преимущественный характер первичных тканевых реакций на ранних этапах заболевания, а именно: продуктивный, экссудативный, продуктивно-некротический, экссудативно-некротический.

Выделены те основные признаки, которые определяют характер ИЗЛ и могут быть с достоверностью интерпретированы методами лучевой диагностики. Ими являются:

1. Преимущественный тип тканевых реакций, т.е. характер изменений легочного фона. Определяется преобладание симптомов альвеолита или интерстициальной инфильтрации. Наличие симптомов нарушения в микроциркулярном русле, лимфостаза

Таблица 1

Распределение больных ИЗЛ по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество больных
Диссеминированный туберкулез (острого, подострого течения)	73
ЭАА различной природы	473
ИФА и болезнь Хаммена-Рича	71
Саркоидоз легких	109
Саркоидоз легких и ВГЛУ	209
"Болезни накопления" (тезаурисмозы)	31
Лангергансоклочный гистиоцитоз X	41
Васкулиты	15
Гепатогенный альвеолит	7
Болезни соединительной ткани	51
Прочие	112
<b>Всего ...</b>	<b>1192</b>

## Симптомокомплексы рентгеноморфологических и функциональных изменений при диссеминированном туберкулезе, ЭАА, ИФА

Нозологическая форма	Гранулемы	Изменения легочного фона	Уровень поражения структур легкого	Наличие грудной аденопатии	Характер изменений средостения, корней	Характер изменений плевральных оболочек	Тип гипертензии в малом круге	Морфофункциональные изменения
Диссеминированный туберкулез легких (острого и подострого течения) (рис. 1)	Однотипные или слабо выражен полиморфизм, до 5 мм в диаметре, склонны к сливанию, скопленю в подключенных зонах. Гроздевидное расположение на границе плаща, часто наличие кальцинатов.	Сетчато-ячеистые полигональные структуры. Мелкие сосуды перекрывают интерстициальные структуры, лимфостаз. Склонны к быстрому появлению участков инфильтрации и каверн. Эмфизематозно-дистрофические изменения в субплевральных отделах в зоне плаща обусловлены блоком лимфатических путей	Дольковый	Нет или незначительная (1—2 гр.) с наличием инфильтративного периаденита, часто наличие кальцинатов (тутовая ягода)	В острых стадиях отсутствует или слабо выражен фиброз. Возможен смещение корней вверх, иногда асимметрично. Корни легких дифференцируются	Диффузная инфильтрация всех плевральных листков. Возможен эксудативный плеврит	На ранних стадиях нет. Размеры сердца не увеличены. При рецидивирующем тении — артериальный тип гипертензии, увеличение правых отделов, нередко "капельное" сердце	Снижение функциональной активности диафрагмы, ребер, позже средостения. При скитинграфии с МАА Тс-99m перфузионно распределение РФП равномерное, с дефицитом регионарного кровотока 0—I ст., при подостром тении — неравномерное, дефицит регионарного кровотока I—II ст., особенно в зонах больших морфологических изменений
ЭАА (паренхиматозно-интерстициальный вариант) (рис. 2)	Однотипные с признаками полиморфизма, ацинозные мелкие полигональные. В виде цепочек располагаются по ходу сосудов, тяготеют к интерстициальным прослойкам, плевральным оболочкам. В паренхиме легких конгломерированы. Кальцинаты отсутствуют	Тяжистые, тяжисто-петлистые и ячеистые. Симптомы альвеолита больше выражены в аксиллярных зонах. При наличии симптомов лимфостаза не характерен блок лимфатических путей в зоне плаща. Слабо или умеренно выражены симптомы нарушения в микроциркуляторном русле	Строма легкого, дольковый, сочетанные изменения	Нет или незначительная, 2-сторонняя, бронхопупулярная с наличием инфильтративного периаденита	Незначительный, умеренно выраженный фиброз без выраженного нарушения топографо-анатомических взаимоотношений. Фиброзный перигилит	Диффузное линейное уплотнение, пластический плеврит с развитием плеврогенного фиброза, преимущественно кортико-базальной ориентации	Смешанный, изменения развиваются поздно, увеличение сердца за счет левых отделов	Незначительное синхронное снижение функциональной активности ребер, диафрагмы, средостения. На ранних стадиях заболевания нарушение регионарного кровотока I—II ст., изменения динамичны, постепенно нарастают накопления цитрата Ga-67 в лимфатических узлах
ИФА (рис. 3)	Отсутствуют	Нарушение архитектоники, закономерная деформация интерстициальных структур, ситовидная, "сотовая". Изменения деструктивно-дистрофического характера, дисковидные ателектазы, полигональные тени дольковых, субдольковых ателектазов. Симптомы интерстициального отека, васкулита, резко выраженная редукция мелких сосудов	Внутридольковый	Нет	Панцирный деформирующий фиброзный медиастинит, перигилит. Резкое нарушение топографо-анатомических взаимоотношений макроструктур легких	Диффузный пластический плеврит, плевропневмофиброз, особенно в кортико-базальных отделах. Деформирующий перикардит, периззофагит	Артериальный. Ранние симптомы альвеолярно-капиллярного блока. Увеличение правых отделов сердца, ротация сердца кзади	Резкое снижение функциональной активности диафрагмы, средостения, биомеханики дыхания за счет реберного компонента и верхнего плечевого пояса. Выраженные нарушения регионарного кровотока II—III ст. Мозаичность изменений с наличием участков "пустот". Отсутствие накопления цитрата Ga-67 во ВГЛУ

и преимущественная заинтересованность кровеносных сосудов и сосудов поверхностной или глубокой лимфатической системы. Выявление признаков, свидетельствующих о наличии сформированных структурных изменений легочного фона.

- Преимущественный уровень поражения структурных единиц легкого, т.е. преобладающий тип деформации легочного рисунка, что определяет макроструктуру легкого, а именно:
  - преимущественно тяжистые транспульмональные тени, тяжисто-петлистые изменения обусловлены

уплотнением соединительной ткани стромы легкого по ходу крупных бронхососудистых коллекторов до генераций IV—V порядка, а также межлобарных, межсегментарных и субсегментарных септ; — полигональные изменения, сетчатая и сетчато-ячеистая деформация обусловлены уплотнением перибронхиально-периартериальной, перилубулярной соединительной ткани, т.е. поражением соединительной ткани интерстиция на уровне дольковых структур, бронхососудистых генераций V—VII порядка. Могут определяться короткие обрывистые тени уплотненных септ линии Керли В. Изменения

локализуются преимущественно в респираторных отделах легочной ткани в паренхиме легкого;

— мелкосетчатая (ситовидная) и “сотовая” деформация легочного рисунка свидетельствует об уплотнении периальвеоларно-периацинарной соединительной ткани на уровне вторичных долек, т.е. изменения свидетельствуют о внутримальковом поражении структур легкого. Субплеврально, в кортикобазальных отделах определяются короткие обрывистые тени — линии Керли А. Обеднение легочного рисунка обусловлено преимущественно редукцией мелких сосудов;

— незакономерная деформация легочного рисунка с нарушением архитектоники макроструктур легкого, редукция мелких сосудов, множественные разнокалиберные дисковидные ателектазы, участки “сотовой” перестройки, распространенные буллезные образования и поля ретракции легочной ткани свидетельствуют о наличии глубоких деструктивно-дистрофических процессов, которые могут стремительно развиваться с самого начала заболевания и свидетельствуют о поражении микроциркуляторного русла, кровеносных сосудов легких различного калибра, о разрушении внутримальковых и дольковых структур легких, о выраженных изменениях иммунологического гомеостаза.

3. Наличие или отсутствие очаговых теней гранулем определяет внутривидовой характер ИЗЛ, т.е. интерстициальный процесс относится к группе гранулематозов (диссеминированных) или диффузных поражений легких. Устанавливается не только факт наличия гранулем, но и определяется их распространенность, преимущественная локализация, структура, способность к конгломерации или слиянию, наличие некроза.
4. Устанавливается наличие внутригрудной аденопатии, распространенность, преимущественная заинтересованность отдельных групп лимфатических узлов, их величина и структура, наличие симптомов инфильтративного периаденита, взаимоотношения с бронхами.
5. Изменения средостения. Определяется распространенность и характер деформации средостения,

степень выраженности фиброзного медиастинаита, перигилита, их топографическое взаимоотношение. Устанавливаются изменения размеров и конфигурации сердца и соотношение его камер, изменение положения в результате развития фибропластических процессов.

6. Характер изменений плевральных оболочек. Определяется наличие выпотного или пластического плеврита, распространенность и уровень поражения плевральных оболочек.
7. Преимущественный тип развития гипертензии в малом круге кровообращения. Развитие гипертензии в малом круге кровообращения по одному из выделенных рентгенологических типов: артериальный, венозный, смешанный.
8. Особенности морфофункциональных нарушений диафрагмы и средостения, степень функциональной активности инспираторной дыхательной мускулатуры и средостения, развитие комплексных механизмов биомеханики дыхания.
9. Особенности морфофункциональных изменений при скинтиграфическом исследовании органов дыхания: определение состояния регионарной функции капиллярной сети, альвеол легких, внутригрудных лимфатических узлов.

Руководствуясь указанными признаками, в сравнительном аспекте сопоставлены симптомокомплексы рентгеноморфологических и функциональных изменений при диссеминированном туберкулезе, ЭАА и ИФА (табл.2).

Группировка нозологических форм ИЗЛ в зависимости от преимущественного уровня поражения макроструктур легкого представлена в табл.3.

Анализ рентгеносемиотики при ИЗЛ свидетельствует, что при всем многообразии изменений, их схожести и различии, клиническую картину заболевания определяет не наличие или отсутствие гранулем, а прежде всего преобладающий уровень поражения структур легочной ткани и степень выраженности нарушения в микроциркуляторном русле. Характер тканевых реакций обуславливает развитие преимущественно интерстициальных (интерстициально-паренхиматозных) или деструктивно-дистрофических изменений.

Таблица 3

**Группировка нозологических форм ИЗЛ в зависимости от преимущественного уровня поражения макроструктур легкого**

Поражения преимущественно на уровне дольковых структур легкого	Остро и подостротекучие формы диссеминированного туберкулеза легких, саркоидоз легких, профзаболевания, некоторые виды микозов, гистоплазмоз, некоторые пороки развития легких распространенного типа (синдром Вильямса-Кэмпбелла, экспираторный стеноз), тегаурисмозы (альвеоларный протеиноз, микролитиаз), синдром Шегрена, Леффлера
Поражения на уровне стромы и дольковых структур	Саркоидоз легких и ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ, ЭАА, ФА различной природы (кроме ИФА), муковисцидоз, болезни Брутона, Марфана, синдром Эллера-Данлоса, липидная пневмония, диссеминированный бронхолегочный аспергиллез, канцероматоз
Поражения на уровне внутримальковых структур	ИФА, болезнь Хаммена-Рича, легочные поражения при болезнях соединительной ткани (склеродермия, СКВ, дерматомиозит, ревматоидный полиартрит, болезнь Бехтерева), гангリオцеллюлярный гистиоцитоз Х легких, гемосидероз, васкулиты различной природы, (симптомы Вегенера, Гудпасчера, Чердж-Строса), гепатогенный альвеолит, микрокистозное легкое, милиарный туберкулез

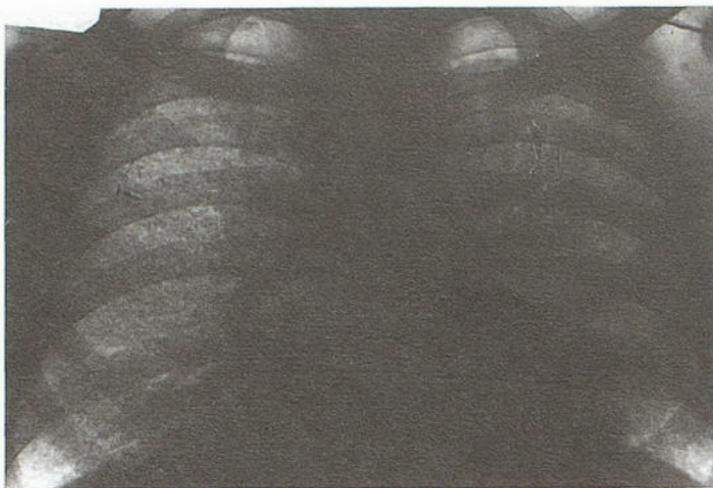


Рис.1. Гематогенно-диссеминированный туберкулез. Обзорная рентгенограмма легких. Диффузно интерстициальные структуры перекрыты мелкими очаговыми образованиями, располагающимися цепочечно по ходу сосудов. Слева очаги имеют тенденцию к слиянию. Корни расширены, структура их снижена.

Определение этого РСК является стержнем групповой и внутригрупповой рентгенодиагностики ИЗЛ.

Важными дополнительными признаками отличительной диагностики ИЗЛ являются состояние средостения, прежде всего установление факта наличия внутригрудной аденопатии, степень выраженности фиброзного медиастинита и характер реакции плевральных оболочек.

Предлагаемый принцип проведения отличительной диагностики ИЗЛ разработан при анализе классического рентгенологического исследования больных с различными нозологическими формами. Выделенные РСК уточнены и дополнены результатами РКТ и

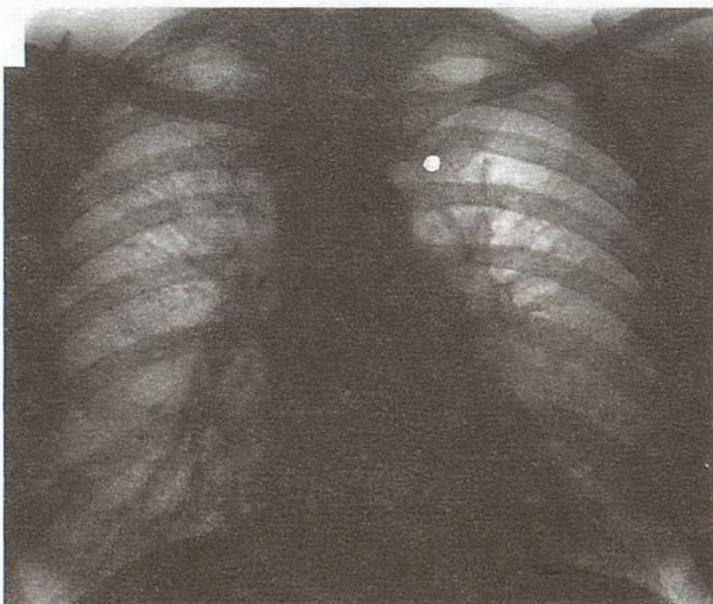


Рис.2. ЭАА, паренхиматозно-интерстициальный РСК. Обзорная рентгенограмма легких. Диффузная деформация структур легких тяжистого и сетчато-петлистого характера. Рассеянные комплексные интерстициально-очаговые уплотнения и отдельные тени гранулем в паренхиме легких. Выражен фиброзный перигилит.

сцинтиграфии легких, сопоставлены с морфологическими исследованиями биопсийного материала, полученного при трансбронхиальной внутрилегочной пункции и открытой биопсии легких.

Наши наблюдения свидетельствуют, что в процессе прогрессирования заболевания трансформация структурных изменений происходит, как правило, в пределах первоначального рентгенологического варианта.

Эта рабочая схема, помогающая рентгенологу в практической работе быстрее определить групповую (а в ряде случаев и внутригрупповую) принадлежность диффузных и диссеминированных поражений, ФА различной природы и тем самым сократить дифференциально-диагностический ряд и сделать более целенаправленной клинико-лабораторную и гистоморфологическую верификацию заболевания.

РКТ, особенно РКТ высокого разрешения, становится приоритетной в интерпретации макроструктур легких. Возможность использовать в комплексе лучевых методов исследования РКТ значительно повышает диагностическую информативность алгоритма, так как уровень поражения структур легкого и микроциркуляторного русла получает "рентгеногистологическое" отображение по прямым скиалогическим признакам, а не по совокупности косвенных, как при традиционном рентгенологическом исследовании. Однако следует подчеркнуть, что РКТ при всем своем достоинстве является составной частью рентгенологического метода и не может полностью заменить комплекс классического рентгенологического исследования. Это два вида одного метода, не взаимозаменяющие, а взаимодополняющие, разрешающую способность и предел которых должен знать каждый исследователь.

В процессе прогрессирования заболевания, на стадии развития ФА и формирования "сотового" легкого этот



Рис.3. ИФА. Обзорная рентгенограмма легких. Резкое нарушение архитектоники структур легочного рисунка деструктивно-дистрофического характера. Грубая деформация тени средостения за счет панцирного фиброзного медиастинита, перикардита. Ротация сердца кзади. Артериальный тип гипертензии в малом круге.

алгоритм в значительной степени утрачивает свое дифференциально-диагностическое значение, как и многие другие клинико-диагностические тесты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.В., Дмитриева Л.И., Кондря С.С. Рентгенодиагностика поражений органов дыхания при диффузном фиброзирующем альвеолите (болезни Хаммена-Рича) // Вестн. рентгенол.— 1980.— № 4.— С.10.
2. Гедымин Л.Е., Дмитриева Л.И., Ерохин В.В. Морфофункциональная перестройка сосудов и бронхов при фиброзирующем альвеолите // Диффузные и гранулематозные поражения легких. (Сборник трудов ЦНИИ туберкулеза РАМН. Т.8).— М., 1993.— С.116.
3. Дмитриева Л.И., Гапонько Г.А. Vergleichende Röntgenemiotik der idiopathischen Lungenfibrose und der exogenen allergischen Alveolitis // Radiol. Diagn.— 1988.— Bd 29, № 2.— С.319.
4. Заболевания органов дыхания / Под ред. Ильковича М.М.— СПб.: Нормед-издат., 1998.
5. Сигаев А.Т., Мурсалова Т.Х. Функциональное состояние альвеол и капиллярной сети у больных фиброзирующим альвеолитом с помощью радионуклидной диагностики // Диффузные и гранулематозные поражения легких. (Сборник трудов ЦНИИ туберкулеза РАМН. Т.8).— М., 1993.— С.111.
6. Сигаев А.Т., Озерова Л.В., Мохрякова Т.Е. Сцинтиграфическая оценка цитрата <sup>67</sup>Ga в комплексном исследовании

- диффузных поражений легких // Пробл. туб.— 1996.— № 6.— С.68.
7. Тюрин И.Е., Нейштадт А.С., Сигина О.А. Диссеминированный туберкулез легких. Данные КТ с высоким разрешением. Материалы VII Всероссийского конгресса рентгенологов и радиологов // Вестн. рентгенол.— 1996.— № 4.— С.53.
  8. Тюрин И.Е. Компьютерная томография при метастатическом поражении легких (обзор литературы и собственные данные). Часть 1. Патогенез и КТ-семиотика // Там же.— 1998.— № 2.— С.38.
  9. Тюрин И.Е. Компьютерная томография при метастатическом поражении легких (обзор литературы и собственные данные). Часть 2. Выявление и дифференциальная диагностика // Там же.— С.45.
  10. Харченко В.П., Гуревич Л.А., Мелентьева Е.Г. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика диссеминированных и диффузных поражений легких // Там же.— 1990.— №4.— С.5.
  11. Хоменко А.Г., Дмитриева Л.И., Хиккель Х.Г., Степанян И.Э. Рентгенологическая диагностика гистиоцитоза Х // Тер. арх.— 1988.— № 10.— С.132.
  12. Хоменко А.Г., Дмитриева Л.И., Хиккель Х.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диссеминированного туберкулеза и саркоидоза легких // Пробл. туб.— 1989.— № 1.— С.16.
  13. Хоменко А.Г., Дмитриева Л.И., Хиккель Х.Г., Мюллер С. Сравнительная оценка результатов классического рентгенологического исследования и компьютерной томографии у больных экзогенным аллергическим альвеолитом // Вестн. рентгенол.— 1989.— № 1.— С.14.

Поступила 21.06.99.

А.Л.Черняев, П.М.Котляров

#### Комментарий к статье

### Л.И. Дмитриевой, Е.И.Шмелева, И.Э.Степаняна, А.Т.Сигаева “ПРИНЦИП ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ”

Известно, что интерстициальные заболевания (болезни) легких (ИБЛ) по морфологии и характеру морфологической реакции можно разделить на две группы: 1) интерстициальное воспаление и фиброз без образования гранулем; 2) интерстициальное воспаление с гранулемами и фиброзом (Е.А.Коган, 1995). К первой группе относятся заболевания с неустановленной этиологией, а именно: идиопатический фиброзирующий альвеолит, фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, синдром Гудпасчера, идиопатический легочный гемосидероз, геморрагическая пурпура Шенляйн—Геноха, идиопатический альвеолярный протеиноз, лимфоцитарный пневмонит, эозинофильный пневмонит. В этой же группе выделяют заболевания с установленной этиологией: асбестоз, токсический фиброзирующий альвеолит при действии дымов, газов, аэрозолей, лекарственных препаратов, радиации.

Ко второй группе заболеваний относят болезни с неустановленной этиологией: саркоидоз, гистиоцитоз Х, гранулематозные васкулиты Вегенера, Чердж—Стросса, саркоидоподобный бронхоцентрический гранулематоз. При экзогенном аллергическом альвеолите и пневмокоптозах этиология заболевания считается установленной.

Исходя из приведенной морфологической классификации, выделение авторами двух групп классифи-

каций вполне оправдано. Такое разделение ИБЛ позволяет при лучевой диагностике провести дифференциальный диагноз гранулематозного и негранулематозного воспаления. Важно также и то, что авторы выделяют характер воспаления (острое, подострое и хроническое) и фазы воспалительного процесса. Такой рентгеноморфологический подход с использованием неинвазивных методов диагностики открывает широкие возможности для выработки стратегии и тактики лечения ИБЛ.

Спорным, на наш взгляд, представляется включение диссеминированного туберкулеза в группу гранулематозных заболеваний, поскольку туберкулезная гранулема является отражением специфического воспаления. Не вполне правомерно также разделение идиопатического фиброзирующего альвеолита и болезни Хаммена—Рича, т.к. последняя является одной из форм остро протекающего идиопатического альвеолита (Katzenstein A.-L., Myers J.L., 1998).

Использование термина фиброзирующий альвеолит (ФА) зачастую приводит к путанице, поскольку данный термин употребляется для обозначения патологического процесса, синдрома и болезни (Е.А.Коган, 1995). Нам представляется наиболее верным использовать этот термин для определения патологического процесса в виде диффузного или очагового, острого или хронического негнойного воспаления, развиваю-

щегося в интерстиции респираторных отделов легкого (альвеол, альвеолярных мешочков, ходов, респираторных бронхиол). В статье *Л.И.Дмитриевой и соавт.* фиброзирующий альвеолит рассматривают с точки зрения болезни и синдрома, что усложняет вопрос. На наш взгляд, целесообразнее использовать термин ИБЛ для гетерогенной группы болезней, характеризующейся распространенным, как правило хроническим, поражением интерстициальной ткани преимуществен-

но респираторного отдела легких. Для обозначения исходов ИБЛ желательно пользоваться термином ФЛ — как исход хронического гранулематозного и негранулематозного воспаления в ткани легких, при этом “сотовое легкое” — это конечная стадия изменений при различных формах ИБЛ.

В целом, статья имеет важное значение для решения вопросов клинико-морфологической диагностики и выработки тактики лечения ИБЛ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 617.542-073.75-084

*Л.В.Евфимьевский, М.И.Зеликман*

## ЦИФРОВОЕ АРХИВИРОВАНИЕ И ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Научно-практический центр медицинской радиологии, Москва

DIGITAL ARCHIVING AND PROCESSING OF RESULTS OF PROPHYLACTIC X-RAY CHEST EXAMINATION

*L.V.Evfimievsky, M.I.Zelikman*

### Summary

The software-hardware equipment for computed prophylactic chest radiography units has been specified. After its testing in some Moscow hospitals it becomes possible to make conclusions about efficiency of its using and opportunities for further development.

### Резюме

Представлено описание аппаратно-программного комплекса, входящего в состав цифровых рентгеновских установок, предназначенных для массовых профилактических обследований органов грудной полости. На основе результатов тестирования комплекса в медицинских учреждениях г.Москвы делаются выводы о наиболее рациональных способах его эксплуатации и направлениях дальнейшего развития.

В рамках работы по созданию малодозового цифрового флюорографа в НПЦ медицинской радиологии был разработан аппаратно-программный комплекс, предназначенный для использования в цифровых установках для массовых профилактических исследований органов грудной клетки [2].

Комплекс обеспечивает управление съемкой пациентов, просмотр изображений на экране монитора, их математическую обработку с целью повышения качества диагностики, сохранение изображений в базе данных, распечатку на принтере твердых копий, передачу медицинской информации (включая изображения) на расстояние по различным каналам связи. Он позволяет автоматизировать многие действия, выполняемые обычно персоналом флюорографических кабинетов. Процесс описания изображений и создания протокола исследования также значительно упрощен и сведен к заполнению готовых экранных форм [1]. Программное обес-

печение комплекса дает возможность автоматизированно контролировать периодичность прохождения флюорографических обследований пациентами с учетом так называемых “декретированных контингентов” и групп риска. Персонал кабинета может получить список пациентов, которых пришло время вызывать на очередное обследование. На каждого пациента хранится информация о его медицинской страховке. Поддерживается автоматизированная выдача направлений в медицинские учреждения различного профиля, при этом информация обо всех выданных пациенту направлениях сохраняется.

Комплекс позволяет автоматизировать процесс составления стандартной отчетной документации флюорографического кабинета. При необходимости по заданию персонала лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) возможна комплектация программного обеспечения дополнительными формами отчетов.

В процессе исследований осуществляется автоматизированный учет доз облучения каждого пациента, что позволяет без дополнительных усилий вести дозовый регистр, а также оценить дозовые нагрузки на обследуемый контингент в целом.

В разработанной системе обеспечивается полный контроль прав доступа к базе данных, что исключает несанкционированное получение кем-либо информации о пациентах и исследованиях.

Остановимся подробнее на структуре базы данных (БД) и содержащейся в ней информации.

Все сведения, получаемые в процессе исследования, сохраняются в БД, реализованной на основе программного продукта *Microsoft Access*. БД содержит три основных раздела: данные о пациентах, изображения, рентгенологические описания (протоколы).

Эти разделы связаны между собой ссылками. Кроме них в БД имеются справочные таблицы, содержащие сведения о персонале, допущенном к работе с комплексом, о географии района обслуживания, о медицинских учреждениях, в которые могут быть направлены выявленные больные, о группах риска по туберкулезу и прочим заболеваниям легких, о контингентах, для которых установлены особые правила прохождения профилактических рентгеновских обследований. Все эти справочники можно редактировать.

На каждого пациента хранится следующая информация: фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, дата взятия на учет, номер амбулаторной карты или стационарной истории болезни, адрес, телефон, место работы, принадлежность к группе риска легочных заболеваний, принадлежность к "декретированному контингенту", номер и серия страхового полиса, название страховой компании, дата следующей явки на профилактическое обследование. Все эти данные заносятся в базу при регистрации пациента, впервые проходящего обследование в данном кабинете.

Отснятые изображения и их описания также сохраняются на записывающем устройстве, при этом одному изображению могут соответствовать несколько описаний (сделанных разными врачами), и наоборот, одно описание может быть связано с несколькими изображениями, относящимися к одному и тому же пациенту (например, выполненными в разное время или в разных проекциях).

При эксплуатации комплекса возможны два вида организации работы на нем: асинхронная работа врача и лаборанта (когда они работают независимо друг от друга) и синхронная работа врача и лаборанта (когда они работают параллельно) [4].

Первый режим напоминает работу обычного флюорографического кабинета: лаборант обращается к электронной карте пациента, хранящейся в базе данных (если обращение не первичное) либо заполняет форму (если пациент обращается в данное учреждение в первый раз) и выполняет съемку, записывая на жесткий диск компьютера полученные изображения вместе с данными пациентов. Затем врач-рентгенолог на своем рабочем месте в удобном для него порядке вызывает изображения из БД, просматривает их, заполняет

протоколы и делает заключения. При необходимости можно повторно вызвать данного пациента для дообследования или направления на лечение.

Во втором случае действия лаборанта аналогичны описанным выше, но полученные изображения и данные пациентов сразу поступают в распоряжение врача, работающего одновременно за другим автоматизированным рабочим местом. Врач просматривает изображения, описывает их и дает заключение прямо в присутствии пациента. Преимущество этого режима заключается в том, что нет необходимости повторного вызова пациентов с выявленной патологией. Этот режим работы может быть рекомендован для сильно нагруженных флюорографических кабинетов с большим процентом выявляемой патологии, он позволяет наилучшим образом использовать возможности и преимущества цифровой флюорографии.

Во всех режимах эксплуатации комплекса порядок действий врача в целом одинаковый. При получении рентгенограммы очередного пациента проводится автоматический поиск информации о том, был ли этот пациент обследован ранее в данном кабинете, сколько изображений и протоколов, относящихся к нему, имеется в архиве, все ли изображения описаны, была ли выявлена патология. Затем врач просматривает изображение, причем имеется возможность производить его математическую обработку: менять яркость, осуществлять линейное и нелинейное преобразования контрастности, увеличивать отдельные участки, вызывать на экран монитора негативное изображение, осуществлять измерение площади выделенных участков и линейных размеров между заданными точками, вызывать на экран одновременно до четырех различных снимков для сравнения и оценки динамических изменений, а также ряд других манипуляций.

Одновременно врач составляет протокол (рентгенологическое описание) изображения, но не в виде произвольного текста, а путем заполнения определенных экранных форм, составленных с учетом общепринятой схемы описания рентгенограммы легких. Возможность дополнения формализованного описания текстом также сохранена. С целью ускорения процесса предусмотрено создание описания нормальной рентгенограммы нажатием одной кнопки. Наличие формализованных протоколов позволит в дальнейшем удобно проводить статистическую обработку результатов исследований на больших выборках (при большом числе пациентов) по крупным городам и регионам России.

После завершения описания снимок и протокол могут быть сохранены в памяти компьютера. При необходимости выдать протокол на руки пациенту он автоматически преобразуется в текст, после чего может быть распечатан на любом принтере. Можно распечатать и снимок, но твердые копии, как правило, требуются лишь в редких случаях.

Как уже было отмечено выше, программное обеспечение комплекса включает компоненты, которые управляют передачей рентгеновских изображений и всей сопутствующей информации на расстояние при использовании различных линий связи. Возможность

реализации подобных телемедицинских проектов определяется в первую очередь наличием и характеристиками соответствующей связной инфраструктуры. Так, при использовании обычных телефонных линий на передачу одного снимка грудной клетки, полученного на цифровой флюорографической установке, требуется чуть более 10 минут. Аналогичная операция в сети, построенной на основе волоконно-оптической линии связи, занимает не более 5 секунд. Наличие развитой связной инфраструктуры в том или ином регионе позволяет соответствующим образом организовать службу профилактических обследований легких у населения — во флюорографических кабинетах на цифровой установке работает лишь рентгенолаборант, передающий по электронным сетям (включая *Internet*) всю отснятую и сопутствующую информацию в одно из ЛПУ, в котором врачи анализируют ее и дают заключения.

Специального рассмотрения требует вопрос архивирования цифровой информации, полученной во время исследований. Вопросам выбора оборудования для хранения больших массивов медицинской информации посвящена специальная работа [3]. Здесь лишь отметим, что комплекс позволяет осуществлять хранение информации при использовании внешних устройств архивирования на магнитных, оптических или магнитооптических носителях. Выбор конкретного устройства определяется спецификой решаемых в данном ЛПУ задач и объемами медицинской информации, которую необходимо сохранять определенное время.

В последние два года рассматриваемый аппаратно-программный комплекс в составе малодозовых цифровых флюорографических установок проходил комплексное тестирование в условиях городской больницы № 13 и городской клинической туберкулезной больницы № 7. По результатам эксплуатации комплекса в указанных ЛПУ появилась возможность сделать некоторые выводы

относительно направлений дальнейшего совершенствования подобных систем и наиболее рациональных методов их использования.

1. В последующих разработках следует ориентироваться преимущественно на режим работы с просмотром снимков врачом и выдачей заключений непосредственно в присутствии пациента.
2. Наиболее эффективно не использование изолированных установок, а включение их в централизованные комплексы, объединенные при помощи различных систем связи (в том числе и сети *Internet*). Это позволяет организовать оперативную консультацию опытными специалистами, а при наличии широкополосных (высокоскоростных) линий связи — и централизованное архивирование получаемых данных.
3. Для обеспечения совместимости различных комплексов для профилактических рентгеновских обследований между собой необходимо передавать данные в международном стандарте DICOM 3.0.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бердяков Г.И., Ртищева Г.М., Кокуев А.Н. Особенности построения и применения цифровых рентгеновских аппаратов для исследования легких // Мед. техника.— 1998.— № 5.— С.35—40.
2. Блинов Н.Н., Варшавский Ю.В., Зеликман М.И. Преобразователи рентгеновских изображений. Разработки и перспективы // Компьютер. технол. в мед.— 1997.— № 3.— С.23—24.
3. Блинов Н.Н., Зеликман М.И., Кокуев А.Н., Соловьев А.А. О выборе электронного оборудования для рентгенодиагностических цифровых сканирующих систем // Мед. техника.— 1998.— № 1.— С.3—5.
4. Юкелис Л.И., Евфимьевский Л.В., Блинов Н.Н. и др. Новый метод рентгенологического исследования грудной клетки, заменяющий флюорографию // Пробл. туб.— 1998.— № 4.— С.27—28.

Поступила 30.06.99.

*А.Л.Юдин, Г.П.Филимонов, С.Н.Щербинин*

## БИЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

РГМУ, кафедра лучевой диагностики ФУВ;  
ММА им.И.М.Сеченова, кафедра лучевой диагностики, Москва

DUAL-ENERGY CT IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SOLITARY PULMONARY NODULES

*A.L.Yudin, G.P.Filimonov, S.N.Shcherbinin*

### Summary

The dual-energy computed tomography was performed for scanning of 95 peripheral pulmonary nodules up to 3 cm in a diameter without any visible petrification and cavities. The purpose of the study was a quantitative evaluation of diffusely located calcium contents. All the patients were divided into 3 groups. The first group included patients with nodules which did not change their density or changed it by  $\pm 10$  HU. The patients whose nodules' density grew by 10—25 HU were included in the 2-nd group. The third group was formed by patients whose nodules' density increased more than by 25 HU. The measurements were carried out before the morphological data reception. Among 40 patients of the 1st group malignant neoplasm was revealed in 37 persons and benign tumor was in 3 persons. Among 21 patients of the 2-nd group 13 persons had malignant neoplasm and 8 of them had benign nodules. All the patients of the 3-rd group had benign lung formations. These data allow the given technique to be recommended for selection of patients who need morphological verification of pulmonary nodules origin.

### Резюме

Методом "двойной энергии" проведено сканирование 95 периферических образований легких размером до 3 см в поперечнике, без видимых петрификатов и полостей, с целью количественной оценки содержания диффузно расположенного кальция. Все пациенты разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты, плотность узлов у которых не изменялась или изменялась на  $\pm 10$  HU. Во вторую группу вошли пациенты, у которых плотность узлов возрастала на 10—25 HU. В третью группу вошли пациенты, у которых показатели плотности возрастали более чем на 25 HU. Измерения проводились до получения морфологических данных. Среди 40 пациентов первой группы злокачественные новообразования выявлены у 37 и доброкачественные — у 3 человек. Из 21 пациента второй группы 13 имели злокачественные образования и 8 — доброкачественные. Все 21 пациента третьей группы имели доброкачественные образования. Эти данные позволяют рекомендовать данную методику для отбора пациентов, нуждающихся в верификации узлов.

Компьютерную томографию применяют преимущественно для исследования больных с целью выявления новообразований, дифференциальной диагностики и определения степени распространения на соседние органы. Особое значение компьютерная томография приобретает при выявлении новообразований тех локализаций, которые трудно поддаются диагностике обычными рентгенологическими и другими видами инструментальных исследований. Что касается органов грудной клетки, то компьютерная томография в значительной степени обогащает данные рентгенологического исследования. Насчитывается более 150 рентгенологических и компьютерно-томографических симптомов, так или иначе нацеленных на дифференциацию злокачественных и доброкачественных новообразований легких, однако данная проблема не потеряла актуаль-

ности и теперь, когда в компьютерной томографии накоплен и проработан большой объем материала.

В компьютерной томографии большое значение имеет определение коэффициента абсорбции — степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткани, а также через опухолевые очаги и другие патологические образования. Коэффициент абсорбции для каждого органа был разработан Хаусфильдом на основании среднего коэффициента абсорбции здоровой и патологически измененной ткани, а также воздуха и кости. Согласно шкале Хаусфильда коэффициент абсорбции воды принят за "0", воздуха за "-1000" и кости "+1000" и более. По этой шкале каждый орган имеет свой коэффициент абсорбции, выраженный в единицах Хаусфильда.

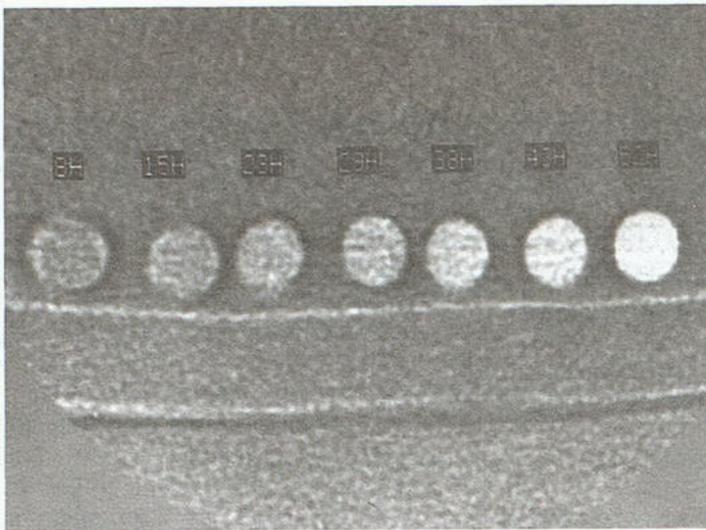


Рис.1. Методом субтракции изображений при 80 kV и 130 kV получены данные о проявлении фотоэлектрического эффекта в образованиях, содержащих кальций. Чем выше концентрация кальция, тем больше разница в показателях плотности.

Тем не менее попытки разграничения образований по пограничным показателям плотности не увенчались успехом из-за несовершенства денситометрической шкалы Хаусфильда, так как средние показатели плотности для различных тканей находятся в одном интервале плотности [1].

Коль скоро стало ясно, что используемая в компьютерной томографии денситометрическая шкала не обладает достаточной репрезентативностью, то было необходимо создание эталонной шкалы. Мы предложили свой тест-объект для денситометрии при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки.

Тест-объект состоит из ряда полиэтиленовых пробирок, заполненных водными растворами хлорида кальция различных концентраций. Материалом для пробирок был выбран полиэтилен, так как его физическая и электронная плотности наиболее близки к плотностям воды. Полиэтилен не вызывает артефактов на изображении и искажений плотности соседних образований.

В первую пробирку тест-объекта наливается дистиллированная вода, во все остальные — растворы хлорида кальция. Растворы готовятся с таким расчетом, чтобы концентрация кальция в них соответствовала 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5 мг/мл и так далее с интервалом в 2,5 мг/мл. Таким образом, мы имеем ряд пробирок с возрастающей концентрацией кальция, что при томографии данного тест-объекта при стандартных условиях приводит к повышению плотности на 10—15 HU [4].

В эксперименте выявлено, что при сканировании тест-объекта при 80 kV показатели плотности (выраженные в единицах Хаусфильда) повышаются в сравнении со сканированием при 120—140 kV. Чем больше концентрация кальция в пробирке, тем больше разница в плотностных показателях (рис.1).

Как известно, доброкачественные периферические образования легких (в силу особенностей метаболизма и длительных сроков развития) содержат в себе большее

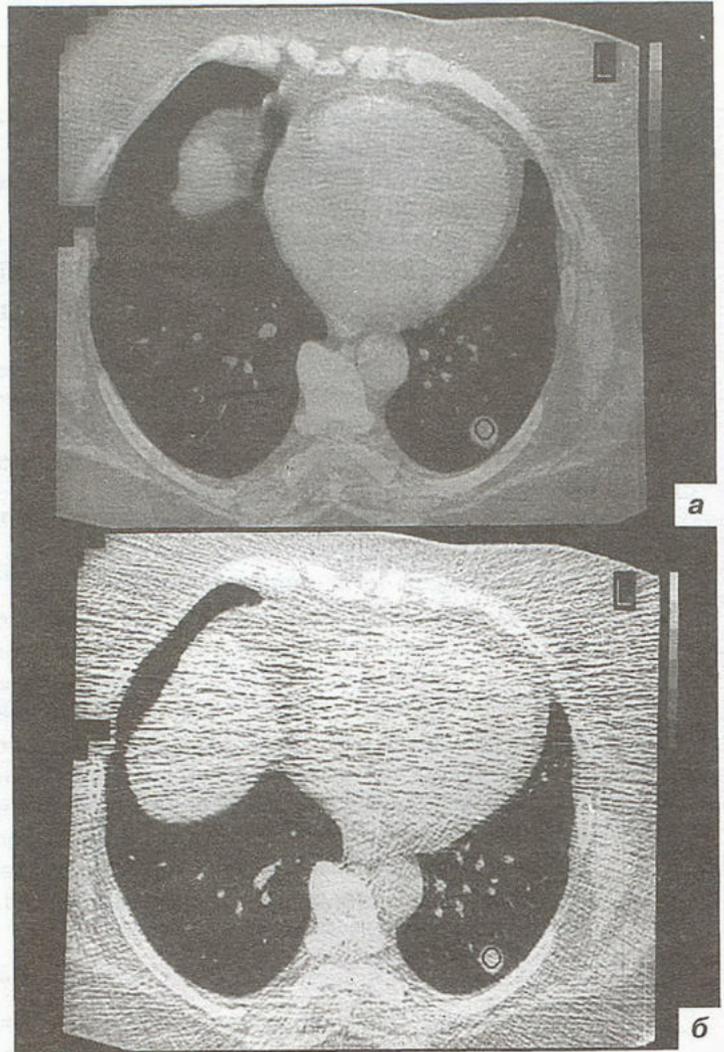


Рис.2. Компьютерная томограмма больной К-вой 62 лет. Периферическая аденокарцинома 9 сегмента левого легкого.

а — плотность образования при 130 kV = -24,6 HU. б — плотность образования при 80 kV = -27,4 HU. Разница в показателях плотности не превышает 10 HU, что свидетельствует о злокачественном процессе.

количество диффузно распространенного кальция, чем злокачественные опухоли.

Показатели плотности, получаемые при компьютерной томографии, обусловлены в основном комптоновским рассеиванием (стандартные условия 120—140 kV). При переходе с напряжения 120—140 kV на 80 kV начинает проявляться фотоэлектрический эффект в тканях, содержащих кальций, и показатели плотности в единицах Хаусфильда увеличиваются [2]. Сканирование разработанного нами тест-объекта подтвердило проявление этого феномена [3], что и позволяет применить эту особенность в дифференциальной диагностике малых периферических образований легких.

Методом "двойной энергии" проведено сканирование 95 периферических солитарных узлов легких размером от 0,6 до 3,0 см в поперечнике, без видимых петрификатов и полостей. При стандартном алгоритме реконструкции проводилось сканирование через центр образования. Напряжение на трубке 120—140 kV и 80 kV. Все остальные параметры сканирования оста-



Рис.3. Компьютерная томограмма больной Б-вой 54 лет. Гамартома 6 сегмента правого легкого.

а — плотность образования при 120 kV=-115,1 HU. б — плотность образования при 80 kV=-22,6 HU. Плотность образования повысилась на 92,5 HU (>25 HU), что свидетельствует в пользу доброкачественного процесса.

вались неизменными. Толщина среза 1,5—2,0 мм для устранения частичного объемного эффекта. Круговой зоной интереса равных размеров определяется средняя плотность образования при различных напряжениях на рентгеновской трубке и разница этих показателей. В связи с этим все пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли пациенты, плотность узлов у которых не изменялась при переходе со 120—140 kV на 80 kV или изменялась на  $\pm 10$  HU. Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых показатели плотности при переходе на 80 kV возрас-

тали на 10—25 HU (в пределах 2,5 доверительных интервалов). В 3-ю группу вошли пациенты, в узлах которых показатели плотности при переходе на 80 kV возрастали более чем на 25 HU (по нашим данным, от 28 до 127 единиц).

Измерения проводились до получения морфологических данных. Аспирационная биопсия была выполнена у 21 пациента, режущая биопсия — у 17, операция — у 57 больных. Периферический рак и солитарные метастазы выявлены у 50 пациентов, туберкулемы — у 13, гамартумы — у 7, паразитарные и ретенционные кисты — у 10, ограниченный пневмосклероз — у 15 пациентов. Среди 40 пациентов 1-й группы злокачественные образования выявлены у 37 пациентов (рис.2) и доброкачественные — у 3. Во 2-й группе из 21 пациента 13 имели злокачественные образования и 8 доброкачественные образования. Все 34 пациента 3-й группы имели доброкачественные образования (рис.3). Расчет показателей диагностической ценности данного метода показывает, что положительный предсказывающий индекс (*positive predictive index* — PPI) для злокачественных образований составляет 0,83, а для доброкачественных — 0,75. Это дает нам право рекомендовать данную методику для отбора пациентов, нуждающихся и не нуждающихся в морфологической верификации имеющихся периферических образований легких.

Таким образом, повышение показателей плотности на 25 HU и более при биэнергетическом сканировании свидетельствует в пользу доброкачественного процесса легких, а отсутствие изменений показателей плотности — в пользу злокачественных новообразований. Узлы с изменением плотности в пределах 25 HU требуют морфологической верификации. Дифференциация доброкачественных и злокачественных новообразований легких на основе денситометрических данных возможна без сложного программного обеспечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cann C.E., Gamsu G., Brinberg F.A. Quantification of calcium in solitary pulmonary nodules using single and dual-energy CT // *Radiology*.— 1982.— Vol.145.— P.493—496.
2. Vetter J.R., Perman W.H., Kalender W.A. et al. Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus II. Determination of vertebral bone mineral content // *Med.Phys.*— 1986.— Vol.13.— P.340—343.
3. Yudin A.L. A possible way to solve problems in CT densitometry // *Clin. Imag.*— 1995.— Vol.19.— P.197—200.
4. Zerhouni E.A., Boukadoum M., Siddiky M.A. A standard phantom for quantitative analysis of pulmonary nodules // *Radiology*.— 1983.— Vol.149.— P.767—773.

Поступила 30.07.99.

*Н.Н.Блинов, Ю.В.Варшавский, М.И.Зеликман*

## ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Научно-практический центр медицинской радиологии, Москва

ORGANIZATION PRINCIPLES OF EXAMINATION OF PATIENTS WITH PULMONARY DISEASES

*N.N.Blinov, Y.V.Varshavsky, M.I.Zelikman*

### Summary

Organization principles of examination of patients with pulmonary diseases are considered. The structure of re-examination center in case of digital prophylactic X-ray chest units application is offered.

### Резюме

Рассматриваются принципы организации дообследования пациентов в пульмонологии. Представлена структура центра дообследования для случая, когда профилактические исследования легких у населения проводятся с применением малодозовых цифровых флюорографических установок.

Принцип трех уровней в диагностике (скрининг, выявление — вероятностный или нозологический диагноз — внутринозологический диагноз) наиболее применим к пульмонологии. Так, например, флюорографически обнаруженные патологические изменения в легких на этапе дообследования могут квалифицироваться как проявления центрального рака. В стенах же онкологического учреждения этот диагноз подвергается дальнейшей детализации: поражение сегментарного бронха с распространением на долево́й, ателектаз II сегмента, гиповентиляция верхней доли, метастатическое поражение лимфоузлов бронхоплевральной группы. Гистологическая форма — аденокарцинома плюс некий объем диагностических данных, необходимых для выбора адекватного метода лечения. Аналогичные примеры могут быть приведены применительно к модели фтизиатрической патологии или неспецифических воспалительных процессов.

Важность каждого из названных трех этапов обследования не вызывает сомнений. Основная нагрузка в первичном выявлении легочной патологии лежит на флюорографической службе. Правда, при этом нередко забывают, что так называемый флюорографический поток содержит в себе нозологические формы, подпадающие под компетенцию различных служб здравоохранения. Учитывая сложившуюся структуризацию лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) специализированной помощи, контингент с выявленными изменениями в легких должен быть расчленен как минимум на четыре категории: норма, заболевание онкологического характера, фтизиатрическая патология, неспецифический воспалительный процесс.

Однако эта задача, относящаяся ко 2-му этапу диагностики, по своим объемным характеристикам,

структурированию функции, организационно-технологическим решениям в здравоохранении пока не решена. Достаточно сказать, что в настоящее время адекватность адресовки пациентов в специализированные ЛПУ не превышает 60%. Иными словами, четверо из десяти направляются “наверх” не по профилю своего страдания.

Не претендуя на рекомендации по комплексному решению проблемы 2-го уровня диагностики в пульмонологии, коснемся лишь ее рентгенологического раздела.

В блоке пульмонологического дообследования целесообразна установка в разделенном на два модуля помещении двух вертикальных стоек, “завязанных” на общий генератор с пультом управления. В соседнем помещении размещается второе рабочее место, работающее только в режиме томографии. В третьем модуле устанавливается оборудование для автоматизированной обработки рентгеновской пленки. Такая конфигурация рабочих мест в совокупности с обеспечением врачом и средним медперсоналом в соотношении один к четырем при двухсменном режиме обеспечивает ежедневное обследование до 100 пациентов, а в год — до 25 000! Заметим, что два таких блока, сформированных в одном из противотуберкулезных диспансеров, практически перекрывают контрольные цифры любого округа Москвы по пациентам с изменениями на флюорограммах и лицам, направляемым непосредственно участковыми специалистами. Структура и оснащение центра дообследования для этого случая представлены на рис.1.

Здесь следует заметить, что классическая пленочная флюорография в настоящее время находится в противоречии не только с международными (рекомендации

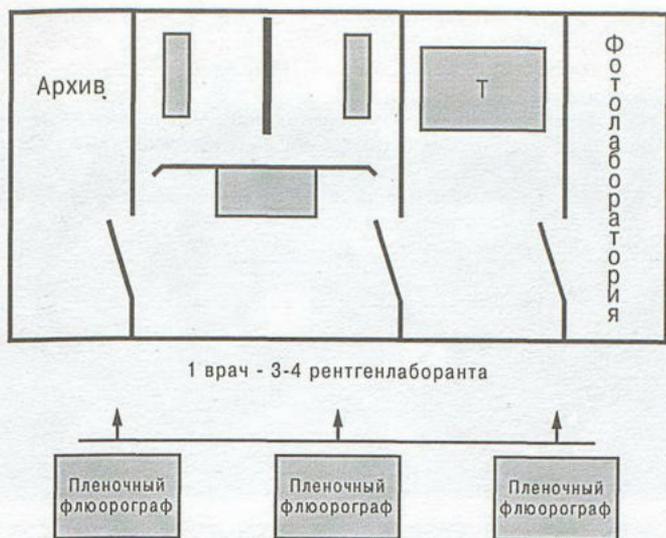


Рис. 1. Структура и оснащение центра дообследования пациентов пульмонологического профиля.

Всемирной организации здравоохранения), но и с отечественными нормативными актами (Федеральный закон "О радиационной безопасности населения") из-за высоких дозовых нагрузок, получаемых пациентами при обследовании. Развивающиеся в последнее время западные технологии цифровой пульмографии (например, преобразователи рентгеновского изображения на основе селенового барабана фирмы *Philips*, на основе стимулированного люминофора — *Fuji*, электронные усилители изображения большого диаметра компании *Siemens* и т.д.) пока не достигли желаемого уровня радиационного риска для профилактических исследований и, кроме того, отличаются чрезвычайно высокой стоимостью [2].

В последние два—три года отечественные производители медицинской техники запустили в серийное производство и предложили на рынке медоборудования несколько модификаций цифровых флюорографических комплексов [1]. Цифровые флюорографы имеют ряд заметных преимуществ по сравнению с пленочными аппаратами. Основные из них следующие:

- существенное (в 10—20 и более раз) снижение дозы облучения пациента при исследовании,
- отказ от использования рентгеновской пленки и избавление от всех неудобств, связанных с ее обработкой и хранением,
- широчайшие возможности, связанные с математической обработкой и электронным архивированием медицинской информации [4].

Оснащение амбулаторно-поликлинических учреждений малодозовыми цифровыми флюорографами существенно повлияет не только на возможности проверочных осмотров, но и изменит систему взаимодействия 1-го и 2-го этапов диагностического процесса в пульмонологии (рис.2). Цифровое изображение, полученное с помощью этих установок, может передаваться в центр дообследования с использованием различных линий связи, вплоть до телефонных. Однако следует помнить, что эффективность предпринятых организа-

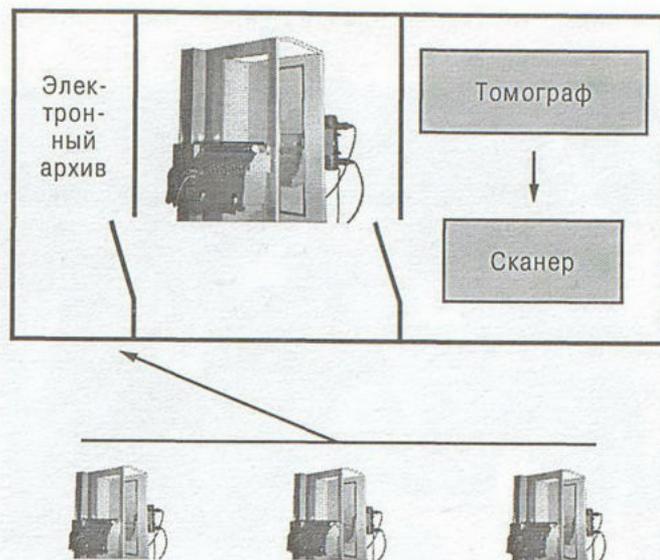


Рис.2. Структура центра дообследования пациентов пульмонологического профиля, оснащенного цифровыми рентгенологическими установками.

ционных усилий во многом определяется качеством (пропускной способностью) телекоммуникационных каналов. Так, например, для передачи без применения специальных методов сжатия информации одного оцифрованного снимка легких при использовании телефонных линий потребуется не менее 10 минут, в то время как по волоконно-оптическим линиям связи передача подобной информации займет не более 2—5 секунд.

В самом центре дообследования пленочная рентгенография может быть заменена цифровой при использовании современных флюорографов. В сочетании с технологией сканирования пленочных томограмм достигается эффект перевода всего информационного массива в цифровую форму. При этом вся получаемая в данном центре информация хранится в электронном архиве, структура которого определяется в основном количеством обслуживаемого населения, а также наличием на закрепленной территории так называемых "декретированных контингентов" и групп риска. Различные варианты организации электронных архивов для цифровых рентгенодиагностических установок анализируются в других работах [3]. Учитывая, что в ближайшее время заканчивается разработка отечественного линейного цифрового томографа, в перспективе отпадает необходимость и в сканировании томограмм. В результате весь технологический цикл не только упрощается, но и по своим возможностям достигает совершенно иных качественных показателей:

1. Осуществляется перегруппировка врачебных кадров из 1-го на 2-й уровень диагностики, что позволит в значительной степени повысить интенсивность труда квалифицированных специалистов;
2. Появляется возможность перейти на использование "беспленочных технологий";
3. Имеются все технические и информационные предпосылки для создания электронных баз данных регионов и территорий, содержащих медицинские сведения, а также регистры дозовых нагрузок на пациентов;

4. Появляется основа для создания инфраструктуры, позволяющей реализовывать различные телемедицинские проекты.

2. Блинов Н.Н., Варшавский Ю.В., Зеликман М.И. Цифровые преобразователи изображения для медицинской радиологии // Компьютер. технол. в мед.— 1997.— № 3.— С.19—22.  
3. Блинов Н.Н., Зеликман М.И., Кокуев А.Н., Соловьев А.А. О выборе электронного оборудования для рентгенодиагностических цифровых сканирующих систем // Мед. техника.— 1998.— № 1.— С.3—5.  
4. Юкелис Л.И., Евфимьевский Л.В., Блинов Н.Н. и др. Новый метод рентгенологического исследования грудной клетки, заменяющий флюорографию // Пробл. туб.— 1998.— № 4.— С.27—28.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бердяков Г.И., Ртищева Г.М., Кокуев А.Н. Особенности построения и применения цифровых рентгеновских аппаратов для исследования легких // Мед. техника.— 1998.— № 5.— С.35—40.

Поступила 21.06.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.233+616.24+616.27]-073.756.8

*П.М.Котляров, Е.В.Гамова, Н.В.Нуднов, Н.В.Кошелева, Н.В.Мартынова*

### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, СРЕДОСТЕНИЯ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Российский научный центр рентгенологии МЗ РФ,  
Межведомственная клиническая больница 38, Москва

USING OF RESONANCE MAGNETIC TOMOGRAPHY FOR IMAGING OF RESPIRATORY SYSTEM,  
MEDIASTINUM AND IN SOME PATHOLOGY

*P.M.Kotlyarov, E.V.Gamova, N.V.Nudnov, N.V.Kosheleva, N.V.Martynova*

#### Summary

We performed chest resonance magnetic tomography in 37 patients. The "Vectra" resonance magnetic tomograph was used in this study. It is constructed by the "General Electric" firm and has a super-conducting magnet with the field tension of 0.5 Tl and synchronization with electrocardiogram.

Among chest structures a mediastinum was well defined in tomograms, namely trachea, main bronchi, heart, large vessels, oesophagus, thymus. A lung parenchyma did not represent in details in tomograms; among lung elements only vessels up to 4—5 order were imaged. Concerning pathology, aortic aneurysm, additional formations and enlarged lymphatic nodes of mediastinum and lungs roots were revealed. Some lung pathology was also represented but the problem of diagnostics and differentiation of various lung pathological processes using resonance magnetic tomography requires further studies and more precise definition.

#### Резюме

Выполнена магнитно-резонансная томография грудной клетки 37 пациентам. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Vectra фирмы "General Electric" со сверхпроводящим магнитом напряженностью поля 0,5 Тл и использованием синхронизации по ЭКГ.

Из структур грудной клетки четкую визуализацию на томограммах получили органы средостения: трахея, главные бронхи, сердце, магистральные сосуды, пищевод, вилочковая железа. Легочная паренхима детального отображения на томограммах не имела, из элементов легочного рисунка визуализировались лишь сосуды до 4—5 порядка. При патологических процессах выявлялись увеличенные лимфоузлы в средостении и корнях легких. Отображение получила и некоторая легочная патология, однако вопросы диагностики и дифференциации различных патологических процессов в легких при помощи магнитно-резонансной томографии требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — один из ведущих методов неинвазивной диагностики поражений различных органов и систем, в том числе и

органов грудной клетки. МРТ имеет важное значение в диагностике объемных образований средостения, корней легких, при патологии сердца и крупных сосудов

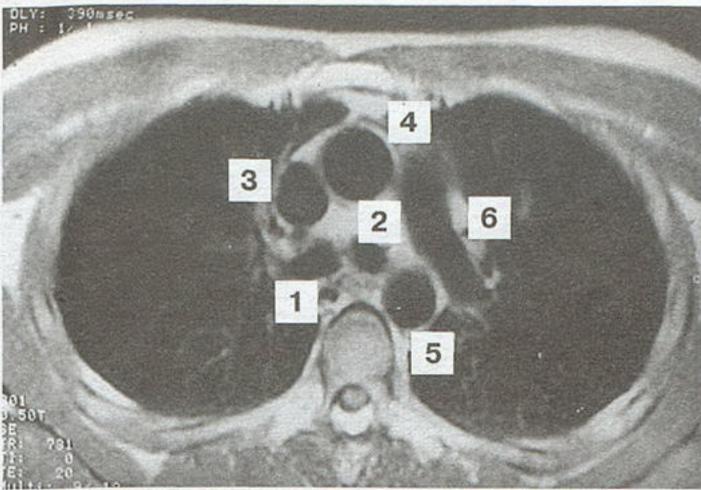


Рис.1. МР-томограмма грудной клетки в аксиальной проекции на уровне бифуркации трахеи (T1 взвешенное изображение).

1 — правый главный бронх, 2 — левый главный бронх, 3 — верхняя полая вена, 4 — восходящий отдел аорты, 5 — нисходящий отдел аорты, 6 — левая легочная артерия.

[1—7]. МРТ применяется более 15 лет, однако клиническое значение метода для диагностики заболеваний органов грудной клетки окончательно не определено.

Задачей нашего исследования было изучение органов грудной клетки в МРТ-изображении в норме и при некоторой патологии. Обследовано 37 человек. Возраст пациентов — от 16 до 62 лет, мужчин — 23, женщин — 14. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе *Vectra* фирмы "General Electric" (США) со сверхпроводящим магнитом напряженностью магнитного поля 0,5 Тл, с использованием катушки для тела, встроенной в корпус томографа. Сканирование выполнялось в положении больного лежа на спине по стандартной программе с получением T1- и T2-протон взвешенных изображений в аксиальной плоскости, толщиной среза 10 мм, полем изображения 35 см, двумя усреднениями, количество срезов определялось размерами грудной клетки и в среднем составляло 18—19 срезов. Исследование дополнялось сканированием во фронтальной и, в ряде случаев, в сагиттальной и произвольной плоскостях. Для получения качественного изображения, свободного от динамических артефактов, связанных с сокращением сердечной мышцы, во всех случаях применялась синхронизация с ЭКГ. При трактовке данных оценивались форма, контуры, размеры, внутренняя структура, характер МР-сигнала от органов и тканей грудной клетки.

Структуры стенки грудной клетки, представленные костными элементами (грудной отдел позвоночника, грудина, ключицы, ребра) и скелетными мышцами, хорошо дифференцируются на томограммах (рис.1). Мышцы грудной стенки в МР-изображении отделены друг от друга за счет наличия жировых прослоек, имеют среднюю интенсивность МР-сигнала на T1 и слабо пониженную на T2 взвешенных изображениях. Интенсивность МР-сигнала от мышечной ткани на T1 взвешенных изображениях принималась нами за эта-

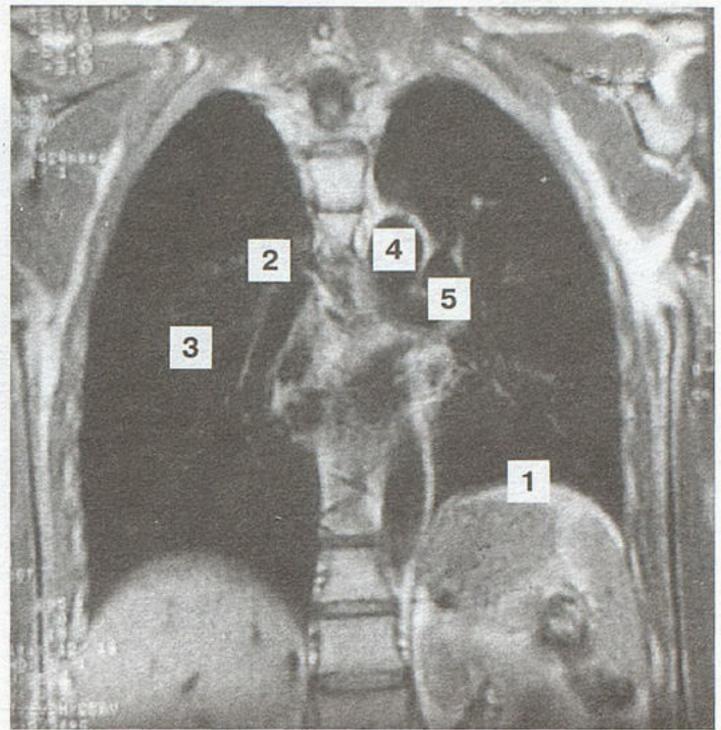


Рис.2. МР-томограмма грудной клетки в коронарной плоскости на уровне перехода дуги в нисходящий отдел аорты (T1 взвешенное изображение).

1 — диафрагма, 2 — правый главный бронх, 3 — правая легочная артерия, 4 — аорта, 5 — левый главный бронх.

лонную, относительно которой оценивалась интенсивность сигнала от других тканей и органов. Костные элементы имели слабо повышенную интенсивность МР-сигнала на T1 взвешенных изображениях за счет наличия костного мозга и среднюю на T2 взвешенных изображениях. Детально оценить структуру костных элементов не представлялось возможным из-за малого содержания протонов водорода в костных балках. Подкожная жировая клетчатка, также как и жировая ткань любой локализации, имела повышенную интенсивность МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях. Объем клетчатки зависел от конституциональных особенностей пациента.

Диафрагма (рис.2) на МР-томограммах выглядела полоской пониженной или средней интенсивности МР-сигнала, равномерной толщины (около 6 мм), лучше всего прослеживающейся на сагиттальных срезах. Участки диафрагмы, прилежащие к легкому, на магнитно-резонансных томограммах в аксиальной проекции отражения не имели.

Трахея и главные бронхи четко контурировались благодаря естественному двойному контрастированию за счет отсутствия сигнала от воздушного столба в их просвете на T1 и T2 взвешенных изображениях и повышенной интенсивности сигнала от клетчатки средостения (см.рис.1,2). Интенсивность сигнала от стенки трахеи и главных бронхов средняя или слабо пониженная, толщина стенок равномерная и составляет около 3 мм для трахеи и 2 мм для главных бронхов. Долевые бронхи прослеживаются только в прокси-

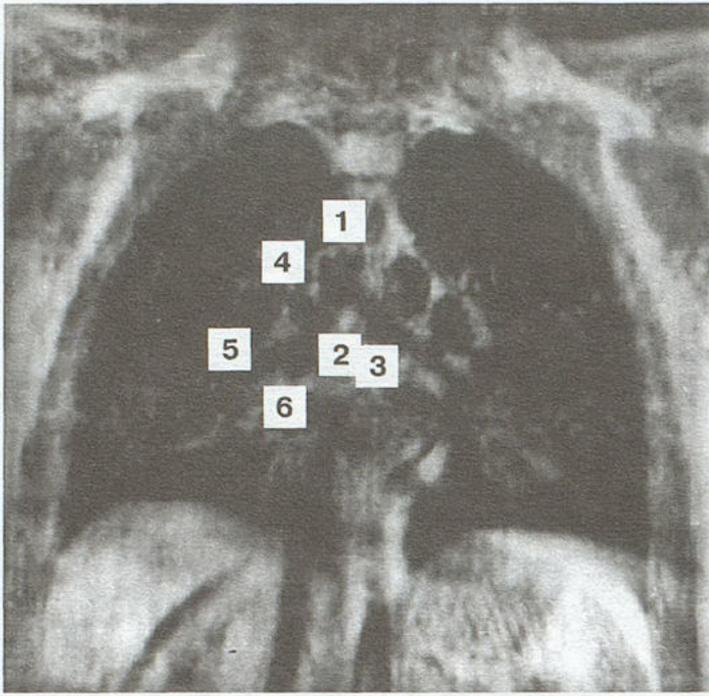


Рис.3. МР-томограмма грудной клетки в коронарной плоскости на уровне бифуркации трахеи (T1 взвешенное изображение)

1 — трахея, 2 — правый главный бронх, 3 — левый главный бронх, 4 — верхне-долевой бронх, 5 — среднедолевой бронх, 6 — нижнезональный бронх.

мальном отделе на ограниченном протяжении около 1—2 см, далее сигнал от стенок бронхов теряется на фоне содержащей воздух легочной ткани (рис.3). Это обусловлено тангенциальным расположением относительно плоскости исследования и истончением стенки бронха. Неизмененные лимфатические узлы корней легкого не визуализировались.

Легкие имели неправильную конусовидную форму (рис.2). Правое легкое короче и шире левого за счет высокого стояния купола диафрагмы и положения сердца. Верхушки легких на аксиальных и сагиттальных томограммах расположены выше ключиц, на уровне 7 шейного позвонка. Ткань легкого имела пониженную интенсивность МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях за счет наличия воздуха в альвеолах. Макроструктура легкого на МР-томограммах представлена в основном сосудистым компонентом, степень выраженности которого зависела от особенностей гемодинамики и типа расположения сосудов. Отражение на томограммах получали сосуды центрального и ядерного слоев легкого в виде четко очерченных участков слабо повышенной интенсивности МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях, имеющие, в зависимости от угла наклона к плоскости сканирования, полосовидную или округлую форму (см.рис.1,2). Сосуды, постепенно истончаясь к периферии, по ходу своего следования разделялись на ветви меньшего диаметра. Отражение на МР-томограммах находили сосуды 4—5 уровней ветвления. Сосуды периферических отделов легкого, как правило, не визуализировались. Дифференцировать артерии и вены не представлялось возможным. Собственно легочная паренхима отобра-

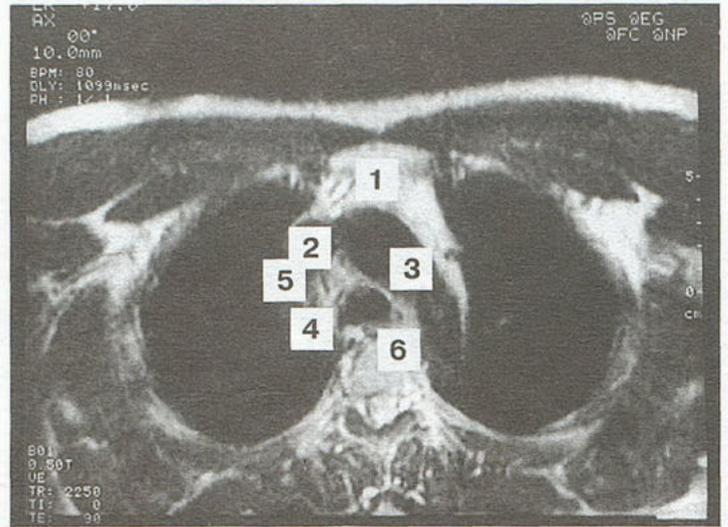


Рис.4. МР-томограмма грудной клетки в аксиальной проекции на уровне дуги аорты (T2 взвешенное изображение).

1 — вилочковая железа, 2 — верхняя полая вена, 3 — дуга аорты, 4 — трахея, 5 — паратрахеальный лимфатический узел, 6 — пищевод.

жения на МР-томограммах не имела. Костальная и висцеральная плевро неизмененного легкого не визуализировалась.

Ткани и органы средостения хорошо дифференцируются на МР-томограммах за счет различной интенсивности МР-сигнала от их структуры и высокой интенсивности МР-сигнала жировой клетчатки средостения в обоих режимах. Из структур переднего средостения визуализируются вилочковая железа, сердце и крупные сосуды; среднего — трахея и главные бронхи; заднего — трахея, пищевод, нисходящий отдел аорты и непарная вена.

Вилочковая железа представляет собой образование средней интенсивности МР-сигнала, расположенное в верхнем этаже переднего средостения позади грудины. Контуры ее четкие, структура гомогенная (рис.4). Форма и размеры железы вариабельны (в среднем размеры вилочковой железы составляют около 3 см в поперечнике, 1 см в переднезаднем измерении и около 4 см по длиннику). Наибольшего развития тимус достигает к двум годам жизни ребенка, в период полового созревания претерпевает инволютивные изменения.

На МР-томограммах отчетливо прослеживаются стенки, перегородки камеры сердца средней интенсивности МР-сигнала на T1 и слабо пониженной на T2 взвешенных изображениях, за счет пониженной интенсивности МР-сигнала от быстро движущейся крови. Отмеченные особенности позволяют оценить толщину миокарда различных отделов сердечной мышцы, размеры камер сердца без применения методики контрастного “усиления”, четко дифференцировать внутрисердечные структуры — папиллярные мышцы, клапанный аппарат. Детальное изображение клапанов можно получить на МР-томограммах, изменяя плоскость сканирования (рис.5). Листки перикарда прослеживались в виде узкой полоски толщиной 1—2 мм, пониженной интен-

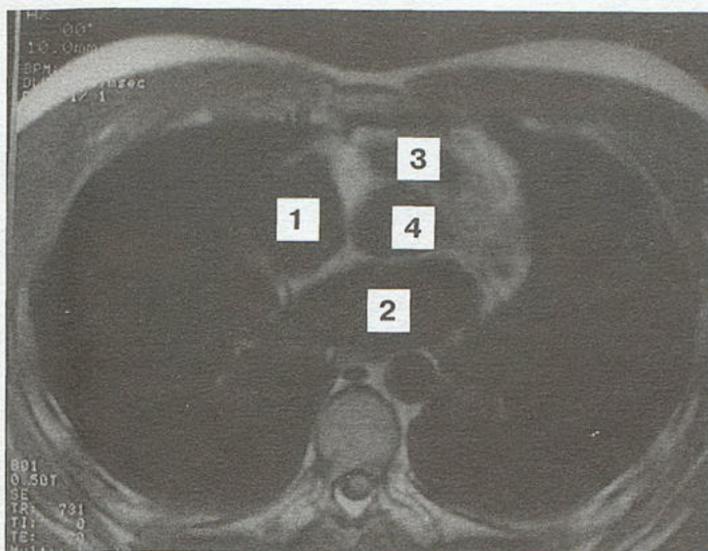


Рис.5. МР-томограмма грудной клетки в аксиальной проекции на уровне предсердий (T1 взвешенное изображение).

1 — правое предсердие, 2 — левое предсердие, 3 — правый желудочек, 4 — полулунный клапан аорты.

сивности МР-сигнала на T1 и T2 изображениях, окаймляющей сердечную мышцу и лучше прослеживающейся на T1 взвешенных изображениях, при этом парietальный и висцеральный листки не дифференцировались. Магистральные сосуды средостения — аорта, брахиоцефальный ствол, левые подключичная и общая сонная артерии, легочный ствол, легочные артерии, верхняя полая, яремные и непарная вены, в зависимости от угла наклона к плоскости сканирования имели различную форму. Стенки сосудов давали среднюю интенсивность МР-сигнала на T1 и слабо пониженную на T2 взвешенных изображениях. В норме стенки

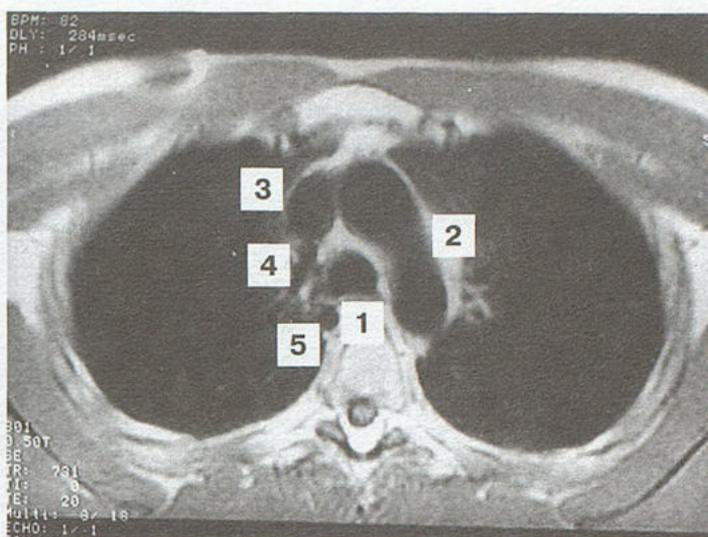


Рис.6. МР-томограмма грудной клетки в аксиальной проекции на уровне дуги аорты (T1 взвешенное изображение).

1 — трахея, 2 — дуга аорты, 3 — верхняя полая вена, 4 — непарная вена, 5 — пищевод.

сосудов четко контурировались и имели равномерную толщину (рис.1,4,6). Просвет сосудов, как и камеры сердца, визуализировался четко за счет пониженного МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях, обусловленного быстрым током крови. Данные об основных анатомических параметрах и вариантах расположения крупных сосудов средостения подробно изложены в соответствующих руководствах по ангиологии и не являлись целью нашего исследования.

Пищевод на аксиальных срезах имел вид уплощенного эллипса средней интенсивности МР-сигнала на T1 и слабо пониженной на T2 взвешенных изображениях (см.рис.4,6). Контурь пищевода четкие. При наличии в пищеводе мелких пузырьков воздуха на

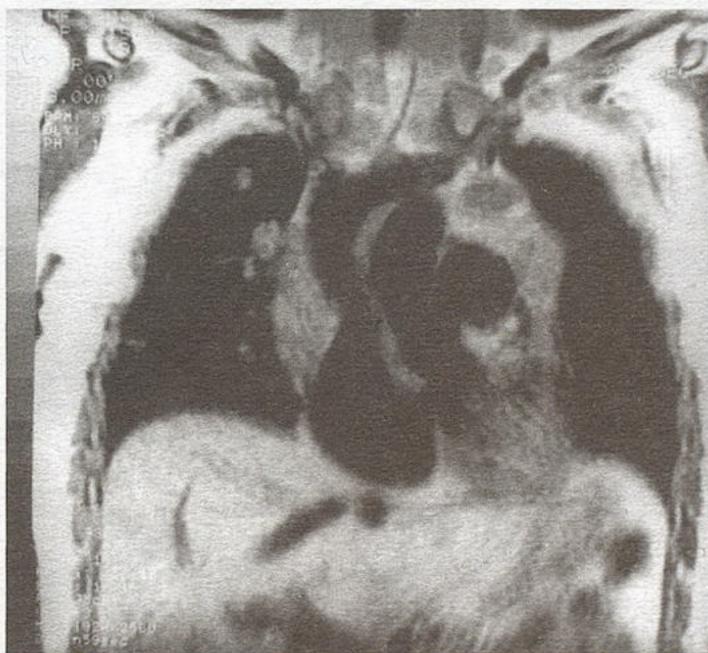


Рис.7. МР-томограмма легких во фронтальной проекции, периферические образования правого легкого (T1 взвешенное изображение).

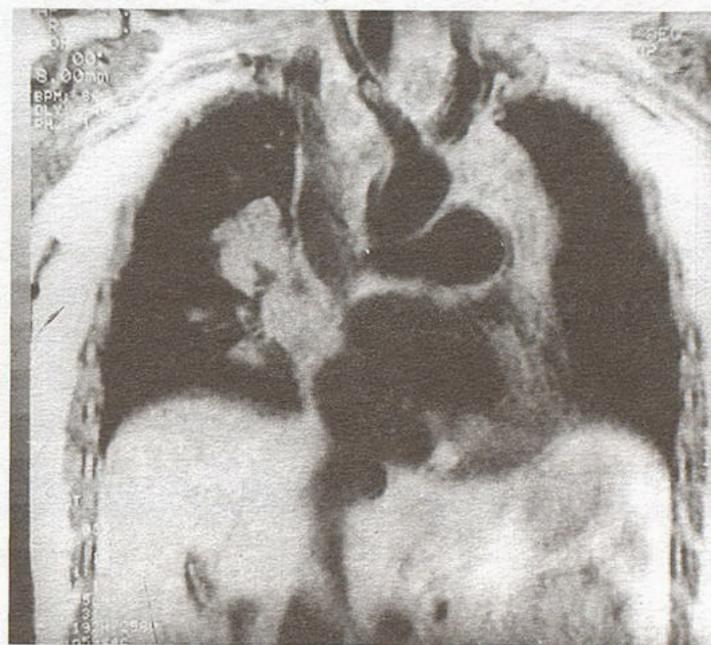


Рис.8. МР-томограмма легких во фронтальной проекции. Увеличенные лимфатические узлы корня правого легкого (T1 взвешенное изображение).

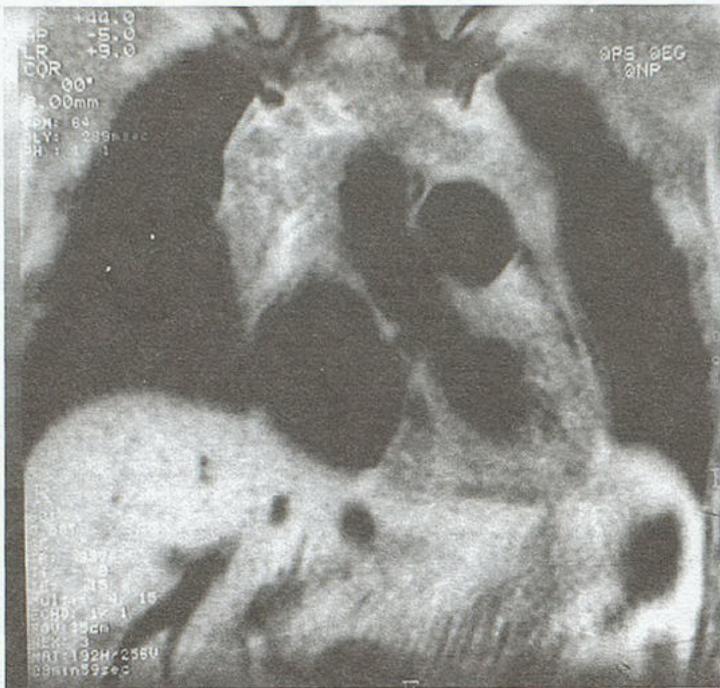


Рис.9. МР-томограмма грудной клетки во фронтальной проекции. Конгломерат увеличенных лимфатических узлов в переднем средостении (T1 взвешенное изображение).

отдельных томограммах его просвет визуализировался в виде щелевидного участка пониженной интенсивности МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях. Оценить состояние слизистой оболочки пищевода на МР-томограммах не представлялось возможным.

Элементы лимфатической системы на МР-томограммах в норме отражались в виде 1—2 паратрахеальных лимфатических узлов, не более 8 мм в диаметре, имели округлую форму, среднюю интенсивность сигнала на T1 и слабо пониженную на T2 изображениях. (см.рис.4). Элементы нервной ткани в наших наблюдениях отражения не получали.

Несмотря на ограниченные возможности МРТ в визуализации собственно легочной паренхимы, при патологических процессах в ней четко выявлялись участки инфильтрации, очаговые поражения, периферические опухоли более 1 см в диаметре, которые на фоне отсутствия сигнала от легочной ткани давали гиперинтенсивный МР-сигнал и на T1, и на T2 взвешенных изображениях (рис.7). Легко выявлялись до-

полнительные образования в корнях легких, так как последние в норме содержат сосуды, бронхи, небольшое количество жировой ткани, поэтому любое дополнительное включение на этом фоне хорошо визуализировалось (рис.8). МРТ позволяла диагностировать внутренние деформации стенки при расслоении аорты, аневризматическое расширение сосудов, наличие тромботических масс в просвете сосудов. Медиастинальные опухоли, увеличенные лимфатические узлы средостения различных групп отчетливо визуализировались на МР-томограммах и хорошо дифференцировались от бронхов и сосудов (рис.9).

Таким образом, при магнитно-резонансной томографии органов дыхания находят отображение трахея, главные бронхи, сосуды легкого до 4—5 порядка, диафрагма. В средостении хорошо визуализируются магистральные сосуды, получают детальное отображение стенки и камеры сердца, клапанный аппарат, перикард, вилочковая железа, пищевод. T1 взвешенные изображения оптимальны для оценки топографоанатомических взаимоотношений и макроструктурных параметров, T2 — для оценки внутренней структуры органов и тканей. МРТ является высокоинформативным методом в диагностике патологии средостения и некоторых патологических процессов в легких.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бальтер С.А., Лукьянченко А.Б. Применение ЯМР-томографии в клинической практике. (Обзор литературы) // Вестн. рентгенол.— 1986.— № 3.— С.79—83.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Сеницын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов.— М., 1997.
3. Летагин А.Ю., Стрыгин А.В., Антонов А.О. Практическое руководство по использованию МР-томографической диагностики в клинической практике.— Новосибирск, 1966.
4. Armstrong P. Basic chest MRI // European Congress of Radiology, 9-th.— Vienna, 1997.— P.265.
5. Bai Y.X., Cai Z.L., In G. MRI diagnosis of mediastinal tumors: a report of 20 cases // Chung Hua Chieh Ho Ho Hu Hsi Tsa Chih.— 1993.— Vol.16, № 4.— P.209—210; 251—252.
6. Boothroud A.E., Hall-Craggs M.A., Dicks Mireaux C., Shaw D.G. The magnetic resonance appearances of the normal thymus in children // Clin. Radiol.— 1992.— Vol.45, № 6.— P.378—381.
7. Hahn D. Imaging of mediastinal vessels // European Congress of Radiology, 9-th.— Vienna, 1997.— P.763.
8. Sanchez-Torres M.C., Dominguez Oronoz R., Castella Fierro E., Baeza A. Magnetic resonans imaging of the mediastinum // Ibid.— P.358—359.

Поступила 21.06.99.

*В.Я.Лаптев, Н.П.Домникова, Н.А.Горбунов*

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Новосибирский медицинский институт

RADIOLOGICAL PECULIARITIES OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA

*V.Ya.Laptev, N.P.Domnikova, N.A.Ghorbunov*

### Summary

A retrospective analysis of clinical and laboratory parameters and radiological data was performed in 60 patients with nosocomial pneumonia. A dynamic investigation of clinical-and-laboratory parameters and radiological data was carried out in all the cases. Typically, radiographic examination was performed at the time when the first clinical and laboratory features of pulmonary inflammatory process appeared. Fever and breathlessness prevailed in clinical picture, lungs' auscultation revealed breathing weakening and fine crackles. Most patients demonstrated infiltration in lungs found by X-ray examination. In 10 cases reliable radiological signs of pneumonia were absent. During autopsy the diagnosis of pneumonia was confirmed in all the patients with X-ray negative nosocomial pneumonia. So, the absence of radiological features of pneumonia does not evidence its absence in a patient. The possible causes of nosocomial pneumonia X-ray negativity could be an atypical course of pneumonia in patients with neutropenia; the intrinsic diagnostics of nosocomial pneumonia on a background of chronic obstructive pulmonary diseases as well as in elderly people; insufficient sensitivity of traditional radiography for detection of this kind of pathology.

### Резюме

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей и рентгенологических данных у 60 пациентов с нозокомиальной пневмонией. Во всех случаях проводилось динамическое изучение клинико-лабораторных показателей и лабораторных данных. Рентгенография выполнялась, как правило, при появлении первых клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в легких. В клинической картине преобладали лихорадка и одышка, аускультативно определялось ослабление дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически у большинства больных были выявлены инфильтративные изменения в легких. В 10 случаях отсутствовали достоверные рентгенологические признаки пневмонии. Диагноз пневмонии был подтвержден у всех пациентов с рентгенонегативной нозокомиальной пневмонией при аутопсии. Таким образом, отсутствие рентгенологической картины пневмонии не исключает ее наличия у больного. Возможными причинами рентгенонегативности нозокомиальной пневмонии могут быть: атипичное течение пневмонии у пациентов с нейтропенией, сложность диагностики на фоне хронических обструктивных заболеваний легких и у пожилых больных, недостаточная чувствительность традиционной рентгенографии в выявлении данной патологии.

Ведущее место среди нозокомиальных инфекций по частоте летальных исходов занимает нозокомиальная пневмония (НП) [8]. Особенно высока частота НП у пациентов отделений интенсивной терапии, причем 43—52% заболевших умирают [10,12].

В отделениях интенсивной терапии возникают существенные трудности проведения рентгенологического исследования у больных на искусственной вентиляции легких. Наличие хронических обструктивных болезней легких также значительно усложняет диагностику НП. В современной классификации НП относят к вторичным пневмониям. Нозокомиальная пневмония — это пневмония, развивающаяся через двое и более суток с момента госпитализации и верифицированная

клиническими (боль в грудной клетке, кашель, физикальные признаки консолидации легочной ткани, лихорадка, лейкоцитоз), рентгенологическими (появление на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки инфильтрата) и микробиологическими (обнаружение возбудителя в диагностическом титре) критериями [7,11]. Как следует из определения, одним из диагностических критериев НП является рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В то же время рентгенологические изменения в легких носят неспецифический характер, что затрудняет дифференциальную диагностику пневмонической инфильтрации с такими патологическими состояниями, как отек легких, гиповентиляция, респираторный дистресс-синдром взрос-

# СУМАМЕД® — три легких шага

(азитромицин дигидрат)

**Состав и лекарственная форма.** Азитромицин дигидрат выпускается в виде таблеток по 125 мг N6 и по 500 мг N3, капсул 250 мг N6, порошка для приготовления суспензии, содержащей 100 мг/5 мл (20 мл) N1 или 200 мг/5 мл (20 мл и 30 мл) N1.

**Фармакологические свойства:** представитель новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Подавляет биосинтез белков микроорганизма, связываясь с 50S-субъединицей рибосомы. Активен в отношении ряда грамположительных (исключая бактерии, устойчивые к эритромицину), грамотрицательных микроорганизмов и внутриклеточных микроорганизмов (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocitogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*).

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь сумамед хорошо всасывается и быстро распределяется по всему организму, достигая в тканях высоких концентраций. Обладает длительным периодом полувыведения и медленно выделяется из тканей. Указанные свойства определяют возможность однократного приема препарата в сутки в течение 3 дней. Хорошее проникновение внутрь клеток и накопление в фагоцитах, с помощью которых азитромицин транспортируется к месту инфекции, способствует повышению эффективности азитромицина.

Выделяется в основном с желчью в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками.

## Показания к применению:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции, передающиеся половым путем.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

**Способ применения и дозы.** Сумамед применяется перорально 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды (одновременный прием с пищей снижает всасываемость азитромицина).

**Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей** (исключение — хроническая мигрирующая эритема):

- взрослым — 500 мг ежедневно в течение 3 дней;
- детям — суспензия 10 мг/кг массы тела, таблетки по 125 мг:

- детям от 10 до 20 кг — 1 таблетка в день;
  - детям от 21 до 30 кг — 2 таблетки (250 мг) однократно. Курс лечения — 3 дня;
- Детям с массой свыше 45 кг назначают дозы, рекомендованные для взрослых.

**Хроническая мигрирующая эритема:** 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг массы тела в 1-й день, затем по 10 мг/кг массы тела со 2-го по 5-й день. В случае пропуска приема 1 дозы препарата следует пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 часа.

**Заболевания, передающиеся половым путем:** 1000 мг одновременно.

## Предостережения при приеме и взаимодействия с другими препаратами:

- с осторожностью назначать детям с тяжелыми нарушениями функции почек и печени;
- соблюдать интервал (не менее 2 часов) между приемом препарата и антацида,
- обращать внимание на одновременный прием препарата с теофиллином, терфенадином, варфарином, карбамазепином, фенитоином, триазоламом, дигоксином, эрготамином, циклоспорином, т.к. макролидные антибиотики могут усиливать эффект вышеуказанных препаратов (к настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдались).

В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P-450.

**Побочное действие.** Побочные реакции встречаются редко (со стороны ЖКТ — вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе и кожные высыпания; обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и в редких случаях нейтрофилия и эозинофилия. Измененные показатели возвращаются к границам нормы через 2—3 недели после прекращения лечения).

**Передозировка.** В случае передозировки азитромицина, которая при приеме макролидных антибиотиков проявляется в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса, следует вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

**Срок годности и условия хранения:** 3 года при комнатной температуре (15—25° С) в недоступном для детей месте.

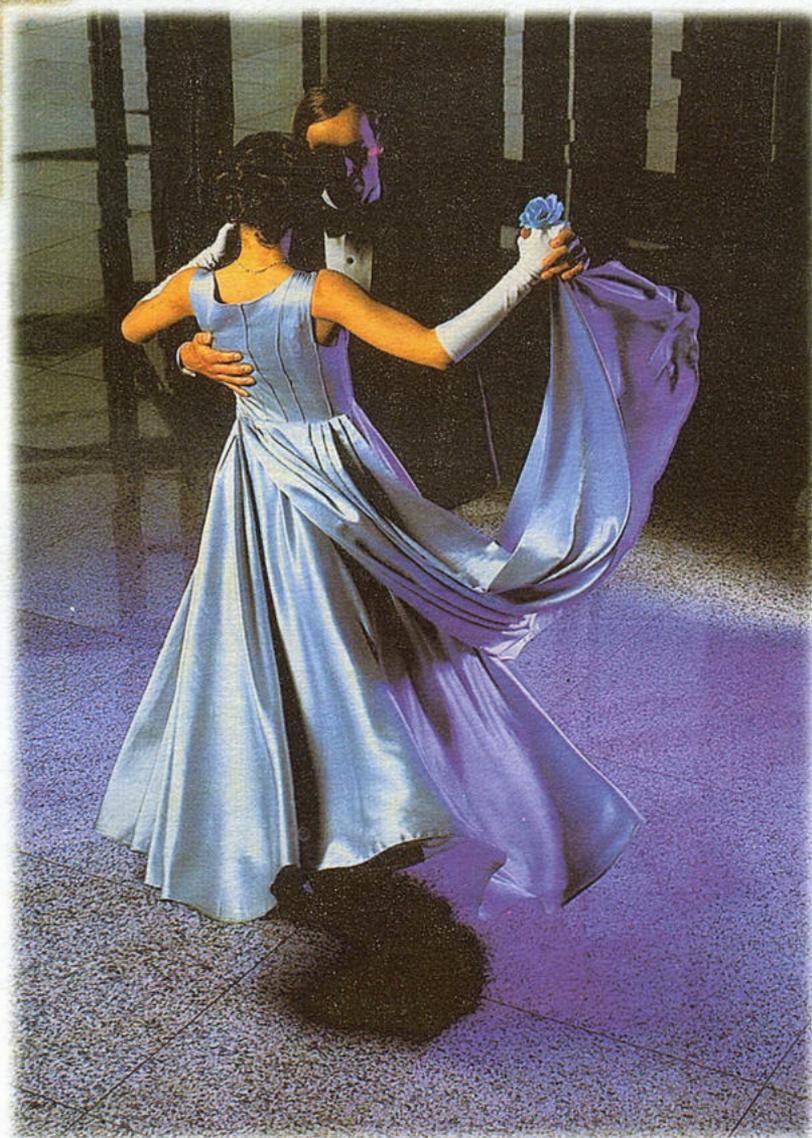
# Сумамед®

азитромицин



## 1 - 2 - 3 Три легких шага

Единственный пероральный  
антибиотик, который  
принимают 1 раз в сутки  
в течение только трех дней  
при лечении инфекций  
дыхательных путей



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ

 PLIVA

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ: 117330, Ломоносовский пр-т, 38/72. Тел/факс: 143-0390, 232-1549.

# Эреспал®

фенспирид

## БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
- ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОТХОЖДЕНИЯ МОКРОТЫ
- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КАШЕЛЬ
- УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОМЕТРИИ

**2 - 3 таблетки  
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

113054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1

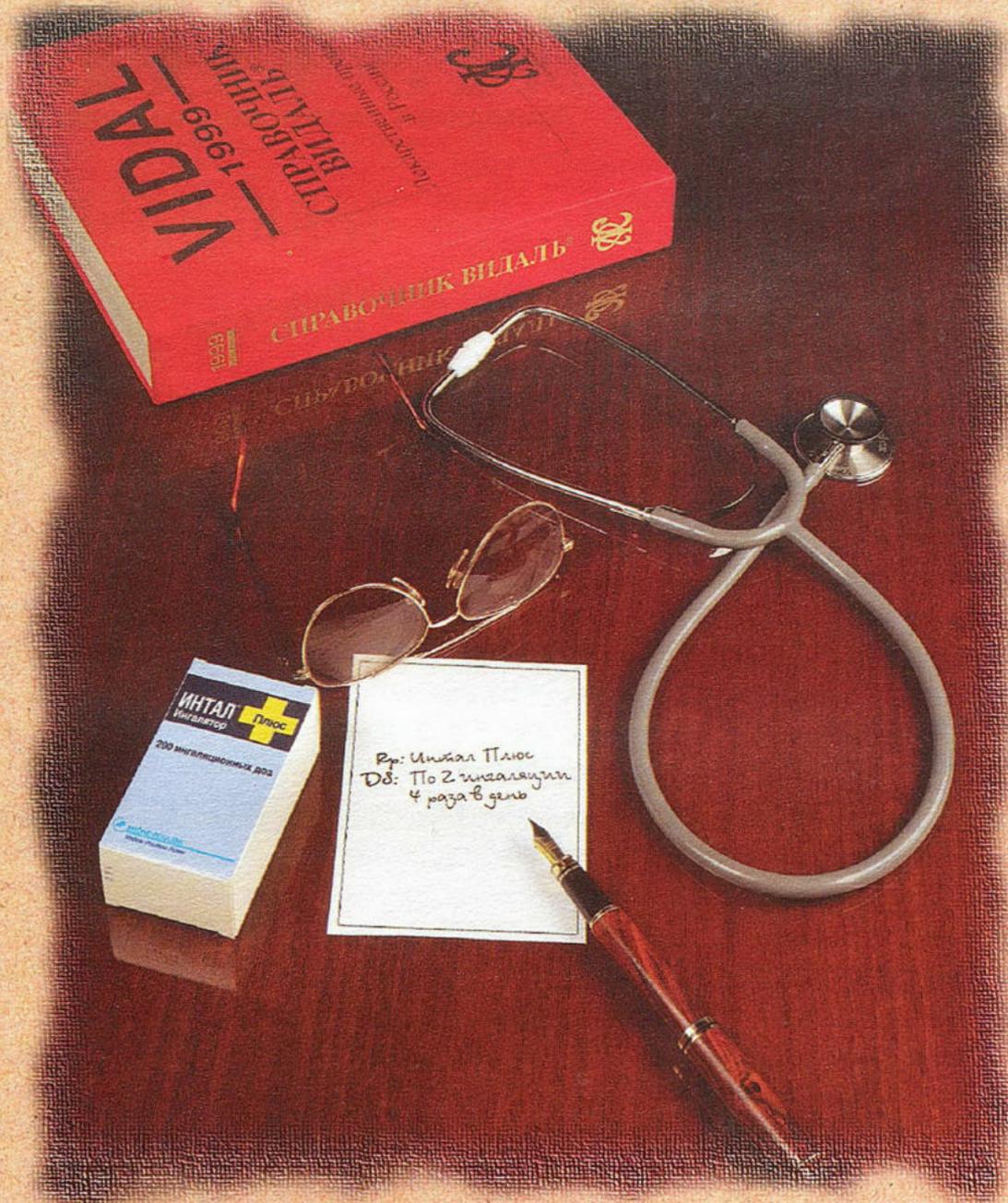
Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



**Состав и форма выпуска:** В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой; каждая таблетка содержит 80 мг хлоргидрата фенспирида. **Фармакологические свойства:** Эреспал устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие в бронхах, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне гистаминных H<sub>1</sub> рецепторов; спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов, TNF альфа, производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых также имеют бронхосуживающую активность. **Показания:** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих бронхолегочные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация:** Беременность: в клинике на настоящий момент не имеется сведений о возможном тератогенном действии Эреспала при его применении во время беременности. Но, в качестве предосторожности, применение Эреспала во время беременности не рекомендуется. **Период лактации:** Возможность проникновения препарата в молоко не изучено, из этого следует, что применение Эреспала во время кормления молоком не рекомендуется. **Побочные эффекты:** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Режим дозирования:** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день. **Срок хранения:** 3 года. **Передозировка** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. Лечение: промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.

# Интал Плюс™



**УЛУЧШАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО  
ВРАЧА И ПАЦИЕНТА  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ  
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

# **РИБОМУНИЛ**

**МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ**

**Сочетание свойств пероральной  
вакцины и неспецифического  
иммунокорректора**

**РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы  
рецидивирующих инфекций:**

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- В ЛОР и пульмонологической практике у взрослых: хронические ЛОР-заболевания, бронхиты, бронхиальная астма
- Клинически целесообразная и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов



## **Состав и форма выпуска**

Таблетки,  
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,  
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

119899 Москва, Воробьевы горы,  
Научный парк МГУ, корпус 3  
Тел.: (095) 247 6202  
Факс: (095) 247 6203

# Пульмикорт® Турбухалер® будесонид, порошок для ингаляций по 100 и 200 мкг/доза

**Лекарственная форма.** Многоцветный ингалятор сухого порошка

**Показания к применению и дозировка.** Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами, хронические обструктивные заболевания легких

**Бронхиальная астма.** Дозы Пульмикорта подбираются индивидуально.

	Рекомендуемые начальные дозы	Наибольшая рекомендуемая доза
Взрослые	200—400 мкг один раз в день или 100—400 мкг два раза в день	800 мкг два раза в день
Дети 6 лет и старше	200—400 мкг один раз в день или 100—200 мкг два раза в день	400 мкг два раза в день

**Хронические обструктивные заболевания легких.** Для лечения хронических обструктивных заболеваний легких рекомендуемая доза Пульмикорта Турбухалера составляет 400 мкг 2 раза в день.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата.

**Использование во время беременности и грудного кормления.** Во время беременности следует избегать применения препарата.

Назначение будесонида во время беременности должно быть оправдано клинической ситуацией. В настоящее время нет данных о поступлении будесонида в материнское молоко.

**Побочные реакции.** Легкое раздражение слизистой горла, кашель, охриплость голоса. Кандидоз ротоглотки. Немедленная и замедленная реакция гиперчувствительности, включая

высыпания, контактный дерматит, крапивницу, ангиоэдему и бронхоспазмы.

Также могут наблюдаться нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

Крайне редки сообщения о гематомах, возникающих при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами. В крайне редких случаях ингаляционные препараты могут провоцировать бронхоспазм. В редких случаях могут возникать симптомы системного эффекта глюкокортикоидов, включая гипофункцию надпочечников, зависящую от величины принимаемой дозы, длительности воздействия или сопутствующего или предшествующего приема стероидов, а также индивидуальной чувствительности.

**Передозировка.** Даже при приеме больших доз Пульмикорта Турбухалера клинических проблем не возникает. При длительном использовании повышенных доз препарата может развиваться системный глюкокортикостероидный эффект в виде гиперкортицизма и подавления функции надпочечников.

**Предупреждения и меры предосторожности.** Назначение будесонида внутрь на фоне нарушений функции печени приводит к повышению его биодоступности, однако это не имеет клинического значения, поскольку при ингаляционном назначении Пульмикорта Турбухалера, проглатываемая часть дозы оказывает минимальный вклад в общий показатель биодоступности.

Следует с осторожностью назначать Пульмикорт пациентам с туберкулезом.

**Специальные меры предосторожности.** Для снижения риска кандидозов ротоглотки и системных побочных эффектов пациент должен полоскать рот после каждой ингаляции.

**Производитель:** Астра АВ, S-151 85, Седерталье, Швеция.

## Бриканил Турбухалер® тербуталина сульфат 0,5 мг/доза

**Лекарственная форма.** Многоцветный ингалятор сухого порошка  
Тербуталина сульфат  $\beta_2$ -агонист короткого действия, вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхиального дерева, а также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления и усиливает мукоцилиарный клиренс.

**Показания.** Бронхиальная астма. Хронический бронхит, эмфизема и другие бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся бронхоспазмом.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к тербуталину.

**Побочные реакции.** Частота побочных реакций в рекомендуемых дозах низка. Среди отмечаемых побочных реакций — тремор, реже встречается сердцебиение. В большинстве случаев эти побочные эффекты спонтанно исчезают в течение первых недель лечения. Может возникать крапивница и экзантема. В очень редких случаях ингаляционные препараты могут вызывать бронхоспазм.

**Дозы.** Ингаляционные бронходилататоры используются по потребности. Дозы подбираются индивидуально.

**Взрослые и дети старше 12 лет:** 0,5 мг (1 ингаляция) по потребности. В тяжелых случаях единичная доза увеличивается до 3 ингаляций. Общая доза не должна превышать 12 ингаляций в течение 12 часов.

**Дети 3—12 лет:** 0,5 мг (1 ингаляция) по потребности. В случае необходимости единичная доза может быть увеличена до 2 ингаляций. Общая доза не должна превышать 8 ингаляций в течение 12 часов.

Бриканил Турбухалер в клинических испытаниях показал эффективность и безопасность у детей до 3 лет. Однако сложность использования турбухалера детьми этого возраста ограничивает его применение.

Пациенты могут не ощущать вкуса препарата во время ингаляции, что связано с мелкой дисперсностью порошка.

**Передозировка.** Возможные симптомы и признаки передозировки: головная боль, чувство тревоги, судороги, тремор, сердцебиение, аритмия. В случае возникновения передозировки доза снижается, а затем осуществляют плавный подбор оптимальной терапевтической дозы.

**Использование в период беременности и лактации.** Не было отмечено тератогенного эффекта в период беременности и лактации. В то же время следует с осторожностью рекомендовать препарат в первом триместре беременности. Тербуталин проникает в грудное молоко, но в терапевтических дозах не оказывает негативного действия на ребенка.

**Хранение.** Хранить при температуре ниже 30°C.

**Производитель:** Астра АВ, S-151 85, Седерталье, Швеция.

# Вентолин Легкое Дыхание

## сальбутамол

### ФОРМА ВЫПУСКА:

Аэрозольный ингалятор, выпускающий при одном нажатии на специальный клапан 100 мкг сальбутамола БФ (Британская Фармакопея). Выбрасывающее устройство ингалятора, дозирующее сальбутамол в мкг, высвобождает только указанную дозу препарата.

**Ингалятор Легкое Дыхание обеспечивает поступление препарата в дыхательные пути во время вдоха автоматически и в отличие от других аэрозольных ингаляторов освобождает больного от необходимости координировать вдох с нажатием на баллончик.**

Сальбутамол БФ (Британская Фармакопея) относится к агонистам  $\beta_2$ -адренорецепторов; характеризуется высокоселективным действием на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и отсутствием/незначительным влиянием (в терапевтической дозе) на адренорецепторы сердечно-сосудистой системы.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Сальбутамол показан для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы. Сальбутамол также может применяться для купирования симптомов заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (хронический бронхит, эмфизема). Поскольку сальбутамол обладает избирательным действием на гладкую мускулатуру бронхов, он показан для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

**Взрослые (включая пожилых пациентов):** для купирования приступа бронхоспазма используются одна или две ингаляции сальбутамола. Рекомендуемая суточная доза составляет две ингаляции три-четыре раза в день при необходимости. Для предупреждения симптомов, вызванных аллергеном или физической нагрузкой, рекомендуется сделать две ингаляции сальбутамола за 10–15 минут до контакта с провоцирующим фактором.

**Дети:** для купирования приступа бронхоспазма, а также перед контактом с аллергеном или физической нагрузкой — одна ингаляция или, при необходимости, две ингаляции. Рекомендуемая суточная доза составляет одну ингаляцию три-четыре раза в день при необходимости.

Пациентам следует объяснить правила использования ингалятора Вентолин Легкое Дыхание с целью более полной доставки препарата в дыхательные пути.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Сальбутамол следует применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Не следует одновременно использовать сальбутамол и неселективные  $\beta$ -блокаторы, такие как пропранолол.

### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:

Сальбутамол можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или младенца.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Парадоксальный бронхоспазм. Очень редко сообщалось о реакциях гиперчувствительности, легком треморе, тахикардии и головной боли. Как и при лечении другими  $\beta_2$ -агонистами, у детей редко может возникать гиперактивность.

# Бекотид Легкое Дыхание

## беклометазона дипропионат

### ФОРМЫ ВЫПУСКА:

Бекотид Ингалятор Легкое Дыхание содержит в зависимости от форм выпуска 100 мкг (Бекотид Легкое Дыхание 100 мкг по 200 доз) или 250 мкг (Бекотид Легкое Дыхание 250 мкг по 200 доз) беклометазона дипропионата БФ (Британская Фармакопея). Ингалятор Бекотид Легкое Дыхание можно использовать со спейсером, который носит название Оптимизатор.

**Ингалятор Легкое Дыхание обеспечивает поступление препарата в дыхательные пути во время вдоха автоматически и в отличие от других аэрозольных ингаляторов освобождает больного от необходимости координировать вдох с нажатием на баллончик.**

Беклометазона дипропионат БФ (Британская Фармакопея) относится к препаратам группы ингаляционных глюкокортикостероидов и обладает выраженным местным противовоспалительным действием. Он не вызывает побочных эффектов, характерных для таблетированных стероидных препаратов.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Беклометазона дипропионат применяется в качестве базисной противовоспалительной терапии для лечения больных бронхиальной астмой.

### ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ:

**Взрослые:** беклометазона дипропионат применяется в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в дозе от 200 мкг два раза в день до 200 мкг три-четыре раза в день. В более тяжелых случаях препарат может назначаться в дозе до 2000 мкг в день. По мере достижения терапевтического эффекта доза препарата может быть постепенно снижена. Для достижения оптимального контроля заболевания препарат следует применять регулярно.

**Дети:** по 100 мкг два, три или четыре раза в день, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Бекотид Легкое Дыхание, содержащий по 250 мкг в одной дозе, не рекомендуется применять у детей.

Пациентам следует объяснить правила использования ингалятора Бекотид Легкое Дыхание с целью более полной доставки препарата в дыхательные пути.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к препарату.

### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Максимальная суточная доза не должна превышать 2 мг (в случае применения препарата, содержащего 100 мкг в одной дозе, — не больше 20 вдохов в день, в случае применения препарата, содержащего 250 мкг в одной дозе, — не больше 8 вдохов в день).

Больные, получающие таблетированные кортикостероиды: пациентам, получающим не более 10 мг преднизолона или его эквивалента ежедневно, рекомендуется снижать дозу системного кортикостероида на 1 мг с недельным интервалом. У пациентов, длительно применяющих таблетированные стероиды, особенно в высоких дозах, может наблюдаться угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У таких пациентов следует регулярно следить за уровнем кортизола плазмы крови, и дозу системного стероида снижать с осторожностью. Этим пациентам в экстренных ситуациях (стресс, операция и т.д.) могут потребоваться таблетированные стероиды. Следует соблюдать особую осторожность при назначении беклометазона дипропионата пациентам, страдающим активным или неактивным туберкулезом легких.

### БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:

Беклометазона дипропионат можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или младенца.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

У некоторых пациентов может наблюдаться кандидоз слизистой полости рта. Пациентам следует полоскать рот водой после ингаляции препарата. Кандидоз полости рта можно также лечить противогрибковыми препаратами, не прерывая основного лечения. Как и при любой ингаляционной терапии, следует помнить о возможном возникновении парадоксального бронхоспазма. В этом случае необходимо прекратить использование препарата и назначить альтернативную терапию.

# GlaxoWellcome

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство Глаксо Вэллком по адресу: Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61. Тел.: (095) 258-67-22. Факс: (095) 258-67-23.

# ФЛИКСОТИД® (Flixotide®)

флютиказона пропионат  
дозированный аэрозоль для ингаляций  
порошок для ингаляций

## Формы выпуска

Фликсотид выпускается в форме аэрозоля, который находится в ингаляторе, распыляющемся под давлением флютиказона пропионата в дозах по 25, 50, 125 или 250 мкг. Один ингалятор содержит 60 или 120 доз. Фликсотид Ротадииск выпускается в виде круглых блистеров (ротадиисков) из фольги. Каждый ротадииск содержит 4 равномерно расположенные по окружности ячейки с порошком. В одной ячейке находится 50 мкг, 100 мкг, 250 мкг или 500 мкг флютиказона пропионата. В одной упаковке Фликсотид Ротадииска находится 15 круглых блистеров. Фликсотид Ротадииск предназначен для использования только со специальным устройством для ингаляций, которое называется "Фликсотид Дискхалер". Порошок из блистера попадает во "Фликсотид Дискхалер" при прокалывании ячейки иглой. После этого порошок вдыхается пациентом. Попадание всей дозы препарата в дыхательные пути обеспечивается даже при очень малой скорости вдоха.

## Показания к применению

Фликсотид дозированный аэрозоль для ингаляций показан для лечения бронхиальной астмы в качестве базисной противовоспалительной терапии у взрослых и детей 1 года и старше, включая пациентов с тяжелым течением заболевания, у которых имеется зависимость от системных ГКС.

Фликсотид также показан для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и эмфизему.

Фликсотид Ротадииск показан для лечения бронхиальной астмы в качестве базисной противовоспалительной терапии у взрослых и детей старше 4 лет, включая пациентов с тяжелым течением заболевания, у которых имеется зависимость от системных ГКС.

## Дозировка и способ применения

Фликсотид предназначен только для ингаляционного введения.

Пациентов следует предупредить о том, что лечение Фликсотидом относится к методам профилактической терапии и что препарат необходимо принимать регулярно, даже при отсутствии симптомов заболевания.

Фликсотид дозированный аэрозоль для ингаляций может применяться через спейсер (например "Волюматик").

Лицам пожилого возраста и пациентам с заболеваниями печени или почек коррекция дозы не требуется.

### Бронхиальная астма

Терапевтический эффект Фликсотид Ротадииска наступает через 4–7 дней после начала лечения. У пациентов, которые ранее не принимали ингаляционные глюкокортикостероиды, улучшение может отмечаться уже через 24 часа после начала применения препарата.

**Взрослые и подростки старше 16 лет:**

Рекомендуемая доза составляет 100–1000 мкг 2 раза в день.

Начальная доза препарата зависит от степени тяжести заболевания:  
бронхиальная астма легкой степени тяжести: 100–250 мкг 2 раза в день,  
бронхиальная астма средней степени тяжести: 250–500 мкг 2 раза в день,  
бронхиальная астма тяжелой степени тяжести: 500–1000 мкг 2 раза в день.

Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента, начальную дозу препарата можно увеличивать до появления клинического эффекта или снизить до минимальной эффективной дозы.

Начальная доза флютиказона пропионата соответствует половине суточной дозы беклометазона дипропионата или его эквивалента.

**Дети старше 4 лет:**

Рекомендуемая доза составляет 50–100 мкг 2 раза в день.

Начальная доза препарата зависит от степени тяжести заболевания.

Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента, начальную дозу препарата можно увеличивать до появления клинического эффекта или снизить до минимальной эффективной дозы.

**Дети в возрасте от 1 года до 4 лет:**

Рекомендуемая доза составляет 100 мкг 2 раза в день. Детям младшего возраста требуются более высокие дозы Фликсотид Ротадииска по сравнению с детьми старшего возраста вследствие сниженного поступления препарата при ингаляционном введении (меньший просвет бронхов, применение спейсера, интенсивное носовое дыхание у детей младшего возраста).

Фликсотид дозированный аэрозоль для ингаляций вводится с помощью ингалятора через спейсер с лицевой маской (например, "Бэбихалер").

Дозированный аэрозоль Фликсотид особенно показан детям младшего возраста с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Фликсотид Ротадииск не показан детям в возрасте от 1 года до 4 лет. Детям от 1 года до 4 лет рекомендуется применять Фликсотид дозированный аэрозоль для ингаляций.

## Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

**Взрослые:**

Рекомендуемая доза составляет 500 мкг 2 раза в день.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.

## Меры предосторожности

Следует соблюдать особую осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких.

При тяжелом обострении бронхиальной астмы или недостаточной эффективности проводимой терапии следует увеличить дозу ингаляционного флютиказона пропионата и в случае необходимости назначить препарат из группы системных ГКС и/или антибиотик при развитии инфекции.

Рекомендуется проверить, умеет ли пациент правильно пользоваться ингалятором.

Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.

Функция коры надпочечников при назначении флютиказона пропионата в рекомендуемых дозах, как правило, остается в пределах нормы. Преимущества ингаляционного введения флютиказона пропионата сводят к минимуму необходимость в назначении системных ГКС.

Отмену системных ГКС на фоне ингаляционного флютиказона пропионата следует проводить постепенно.

В редких случаях при переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться состояния, сопровождающиеся гиперэозинофилией (например, синдром Churg-Strauss). Как правило, это происходит во время снижения дозы или отмены системных ГКС, однако прямая связь не установлена.

При переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию также могут проявляться аллергические реакции (например аллергический ринит, экзема), которые раньше подавлялись системными препаратами. В подобных ситуациях рекомендуется проводить симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и/или препаратами местного действия, в том числе ГКС для местного применения.

## Беременность и лактация

В период беременности препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

Выделение флютиказона пропионата с грудным молоком у человека не изучалось. Однако после ингаляционного введения флютиказона пропионата в рекомендуемых дозах концентрации его в плазме крови низкие.

## Побочные эффекты

У некоторых пациентов может развиваться кандидоз полости рта и горла. В подобных случаях рекомендуется после ингаляции полоскать рот и горло водой.

У некоторых пациентов может отмечаться охриплость голоса. Рекомендуется сразу после ингаляции полоскать рот и горло водой.

Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому.

## Срок годности

Срок годности 2 года.

Фликсотид отпускается из аптек по рецепту врача.

Фликсотид®, Ротадииск®, Дискхалер®, Волюматик®, и Бэбихалер® являются зарегистрированными торговыми знаками группы компаний Glaxo Wellcome.

**GlaxoWellcome**

Полную инструкцию по применению вы можете запросить в Представительстве компании *Глаксо Вэлком Экспорт Лтд* по адресу: Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61. Тел.: (095) 258-67-22. Факс: (095) 258-67-23.

## Рисунки к статье

*Н.В.Афанасовой, В.А.Дегтярева, В.Н.Медведева, О.В.Кругловой, Л.С.Борисовой*

### ЦВЕТОВАЯ ДЕШИФРОВКА РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО

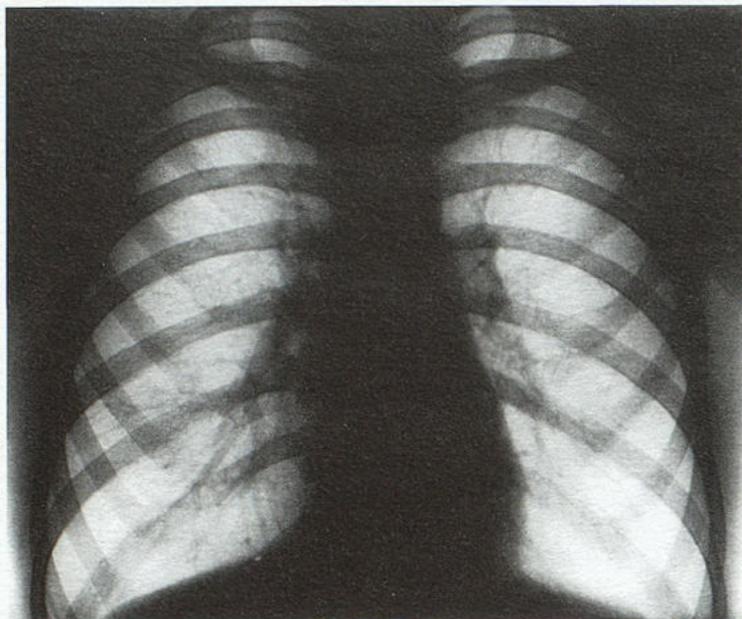


Рис.1. Больной Н., 62 лет. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости (черно-белая). Норма. Плевра не видна.

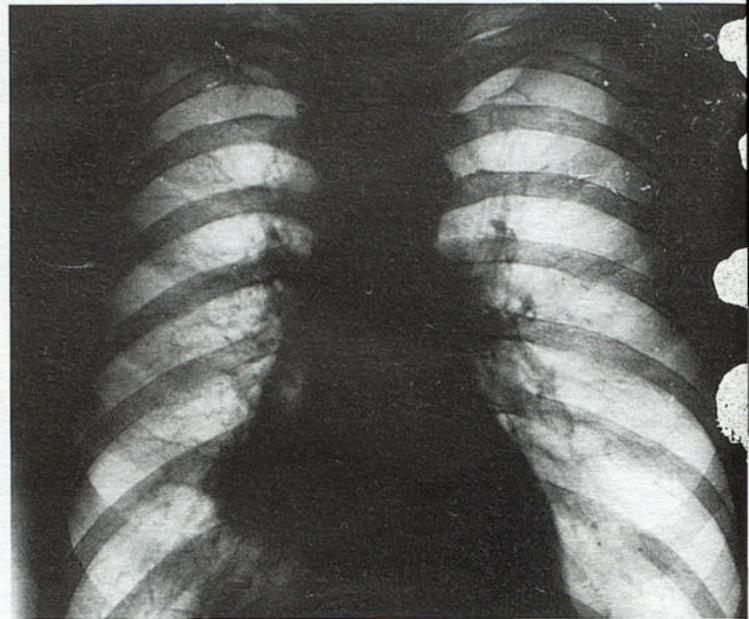


Рис.3. Больной Р., 57 лет. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости (черно-белая). Малый периферический рак в нижнем легочном поле справа. Плоскоклеточный. T1N2M0.

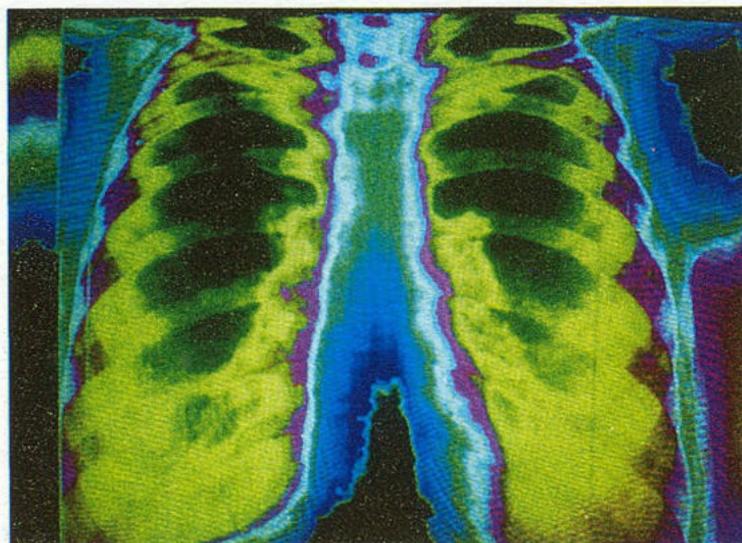


Рис.2. Та же рентгенограмма (цветовое изображение). В проекциях верхушек, верхних и средних легочных полей – черный легочный фон. В нижних легочных полях – желтый легочный фон. Корни – желтые. Верхушечная, медиастинальная, костальная, диафрагмальная плевра бордовая.

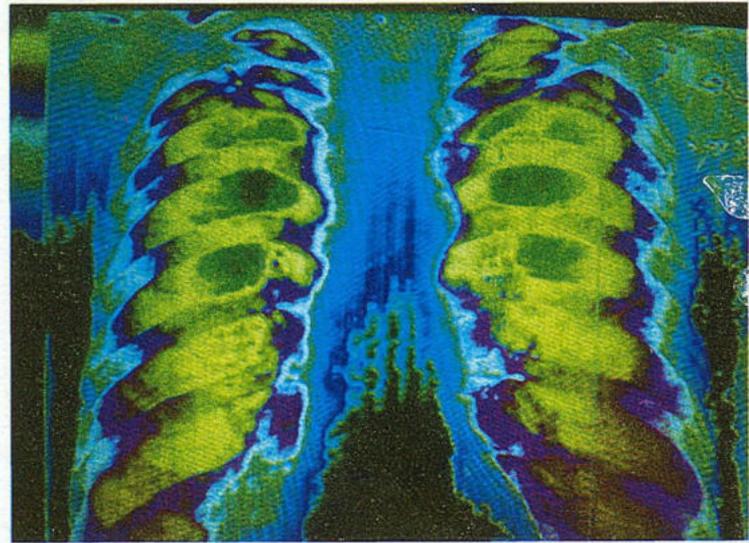


Рис.4. Та же рентгенограмма (цветовое изображение). Рак – зеленого цвета. Корни – фиолетово-зеленые. Двухсторонние расстройства вентиляции.

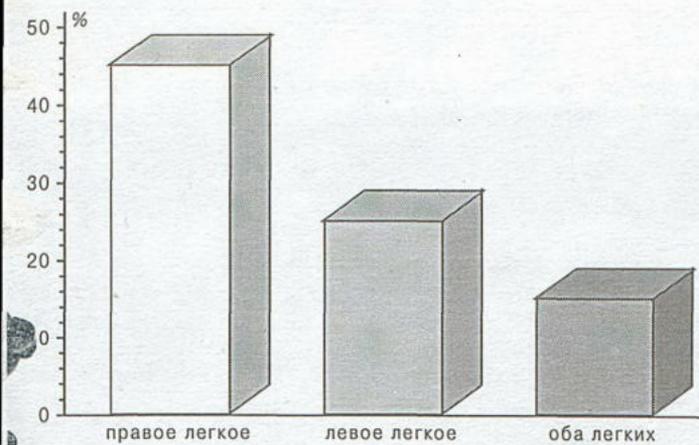


Рис. 1. Локализация патологических изменений в легких у больных новокомиальной пневмонией.

ж, которые имеют неинфекционный генез [2]. В таких случаях клиничко-лабораторные данные приобретают первостепенное значение.

Целью исследования было изучение рентгенологических особенностей НП у больных с клиничко-лабораторными, в том числе морфологическими, проявлениями пневмонии для определения диагностических возможностей традиционной рентгенографии и дальнейшей оптимизации диагностических исследований при данной патологии.

Ретроспективно были проанализированы клиничко-лабораторные показатели и рентгенологические данные у 60 пациентов с НП (42 мужчины, 18 женщин), находившихся на лечении в Областной клинической больнице в период с 1993 по 1997 г. Большинство пациентов были молодого (до 45 лет по критериям ВОЗ) и среднего (45—59 лет) возраста. Большая часть больных находилась в отделениях интенсивной терапии, из них 20% — на искусственной вентиляции легких более двух суток.

Почти у половины больных имелись злокачественные опухоли (в том числе гемобласты). Треть больных были курильщиками с пятилетним стажем. У 20% имелись хронические обструктивные заболевания легких и пневмонии в анамнезе. Часть больных злоупотребляла алкоголем более 5 лет. До начала НП половина пациентов получала глюкокортикоиды, треть — цитостатики, в нескольких случаях проводилась лучевая терапия по поводу злокачественных новообразований. У половины пациентов НП развилась в послеоперационном периоде. При бактериологическом исследовании мокроты у большинства больных с НП выявлялись синегнойная палочка, пиогенный стрептококк и золотистый стафилококк. Летальный исход наблюдался в 70% случаев и был обусловлен, как правило, прогрессированием основного заболевания и развитием осложнений. У всех умерших диагноз НП был подтвержден при аутопсии, которая является "золотым стандартом" в диагностике пневмонии [8,9].

Проводилось изучение клинических данных (жалобы и анамнез пациентов, физикальное исследование органов грудной клетки, состояние гемодинамики, данные термометрии), лабораторных показателей (исследование

периферической крови, острофазные пробы, бактериологическое исследование, функциональное состояние печени и почек) и патологоанатомических заключений у пациентов с НП. Традиционное рентгенографическое исследование органов грудной клетки выполнялось в большинстве случаев с помощью мобильного рентгеновского аппарата в прямой проекции в горизонтальном положении пациента, что было обусловлено тяжелым состоянием больных. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась, как правило, в день появления клинических и лабораторных симптомов воспалительного процесса в легких. Затем проводилось динамическое рентгенологическое наблюдение с интервалом в 2—3 дня.

В клинической картине у пациентов с НП преобладали такие симптомы, как лихорадка и одышка, у 30% больных — кашель и боль в грудной клетке. В 80% случаев состояние пациентов расценивалось как тяжелое и крайней степени тяжести. Для большинства больных было характерно развитие синдрома полиорганной недостаточности, прежде всего дыхательной и сердечно-сосудистой. Аускультативно почти у всех больных определялось ослабление дыхания на пораженной стороне, более чем у половины — влажные мелкопузырчатые хрипы. В лабораторных показателях прежде всего обращали на себя внимание повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия, гипопропротеинемия и у 20% — нейтропения (количество нейтрофильных гранулоцитов менее  $1,0 \times 10^9 / л$ ).

Рентгенологический симптом затемнения, обусловленный инфильтративными изменениями в легких, был выявлен у 70% больных. В большинстве случаев затемнение было средней интенсивности, гомогенной структуры с неровными и нечеткими контурами. На фоне тени хорошо прослеживался легочный рисунок. В 10% случаев определялись одиночные или множественные округлые крупноочаговые тени. У 3% больных отмечалась перибронхиальная и периваскулярная инфильтрация. У части пациентов вышеперечисленные изменения определялись на фоне застойных явлений в малом круге кровообращения. Дифференциальный диагноз НП проводился прежде всего между гиповентиляцией и отеком легких. У пациентов с явно выраженной рентгеновской картиной пневмонии в половине случаев изменения определялись справа, в 30% — слева, в 20% — с обеих сторон (рис.1). Наиболее часто поражались базальные отделы легких. В 10 случаях не было выявлено достоверных рентгенологических признаков воспалительного процесса в легочной ткани, т.е. отсутствовали инфильтративные, очаговые и перибронхиальные изменения (рис.2).

В группе больных с рентгенонегативной НП при бактериологическом исследовании в 40% случаев был выявлен золотистый стафилококк. В клинической картине рентгенонегативных НП преобладали такие симптомы, как лихорадка и одышка, в то время как кашель и боль в грудной клетке наблюдались только у 10% больных. Аускультативные проявления существенно не отличались от таковых у остальных пациентов с

Косвенные рентгенологические симптомы нозокомиальных пневмоний (%)

Симптомы	Рентгенопозитивные НП (n=50)	Рентгеноотрицательные НП (n=10)
Усиление и обогащение легочного рисунка	78	80
Расширение корней за счет сосудистого компонента	44	10
Нечеткость купола диафрагмы	28	30
Реакция междолевой плевры	38	30
Высокое расположение купола диафрагмы	22	20



Рис. 2. Рентгенологические проявления нозокомиальных пневмоний.

НП. Среди лабораторных показателей отмечалось наличие нейтропении в 30% случаев, что также может быть одной из причин рентгеноотрицательности НП.

При изучении рентгенограмм 10 пациентов с рентгеноотрицательной НП в ряде случаев отмечались следующие рентгенологические симптомы: усиление и обогащение легочного рисунка преимущественно за счет сосудистого компонента, расширение корней легких, нечеткость и высокое расположение купола диафрагмы, реакция междолевой плевры. Косвенные признаки воспалительного процесса в легочной ткани приблизительно с одинаковой частотой встречались у больных с рентгенопозитивной и рентгеноотрицательной пневмонией (таблица). Однако у пациентов с явно выраженными рентгенологическими признаками НП усиление легочного рисунка, расширение корней легких за счет сосудистого компонента и реакция плевры по ходу добавочной междолевой борозды выявлялись несколько чаще. Качество рентгеновских снимков в 7 случаях было удовлетворительным, 2 рентгенограммы были переэкспонированы, 1 — недоэкспонирована.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у большинства больных с НП при рентгенологическом исследовании определяются инфильтративные изменения в легких. Чаще воспалительный процесс локализуется в правом легком, что можно объяснить анатомическими особенностями бронхиального дерева. Обнаружено преимущественное поражение базальных отделов легких, по-видимому, вследствие гипостатического генеза пневмонии [6]. При сопоставлении с литературными данными обращает на себя внимание преобладание распространенных полисегментарных НП над очаговыми в отличие от внебольничных пневмоний, где соотношение противоположное [1].

У части больных (17%) с НП отсутствовали достоверные рентгенологические признаки воспалительных изменений в легочной ткани. При этом все случаи рентгеноотрицательной пневмонии были подтверждены при патологоанатомическом исследовании. Косвенные признаки воспалительного процесса в легочной ткани встречались у больных с рентгеноотрицательной пневмонией с той же частотой, что и при рентгенопозитивной пневмонии. В литературе, однако, мы не встретили подобных сопоставлений. В клинической картине па-

циентов с рентгеноотрицательной пневмонией преобладали такие симптомы, как лихорадка и одышка.

Литературные данные свидетельствуют о том, что традиционное рентгенологическое исследование имеет недостаточную чувствительность для выявления минимальных воспалительных изменений в легочной ткани [3,5]. Можно предположить, что причиной рентгеноотрицательности являются технические трудности рентгенологического исследования, в том числе у больных на искусственной вентиляции легких (местонахождение инфильтрации за высоко расположенным куполом диафрагмы при горизонтальном положении больного). С другой стороны, причиной рентгеноотрицательности могут быть особенности самого пневмонического процесса: атипичное и ареактивное течение пневмонии у больных с нейтропенией и у пожилых пациентов, фоновые изменения в легочной ткани у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [5].

Таким образом, отсутствие рентгенологических признаков при выраженной клинико-лабораторной картине не исключает наличие НП у больного, что подтверждается литературными данными [4]. Для оптимизации диагностических мероприятий при НП в ряде случаев целесообразно сочетать традиционное рентгенологическое исследование с рентгенографией в косых проекциях, ультразвуковым исследованием, линейной и компьютерной томографией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дружинина В.С., Фетисов В.М., Соломин Г.В. Динамические наблюдения за течением и исходами острых пневмоний по данным рентгенологических исследований // Вестн. рентгенол.— 1994.— № 4.— С.5—10.
2. Интенсивная терапия: Пер. с англ. с доп. / Гл. ред. А.И.Мартьянов.— М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.
3. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний // Materia medica.— 1995.— Т.4, № 8.— С.19—26.
4. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний в клинической практике // Пульмонология.— 1997.— № 1.— С.7—13.
5. Крылов А.А. Острые пневмонии на фоне ХНЗЛ // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.54—57.

6. Розенштраух Л.С., Виннер М.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения.— М.: Медицина, 1991.— Т.1.
7. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины // Тер. арх.— 1995.— Т.67, № 3.— С.3—7.
8. Bonten M.J.M., Gaillard C.A., Wounters E.F.M. Problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A review // Crit. Care Med.— 1994.— Vol.22, № 10.— P.1683—1691.
9. Coalson J.J. The pathology of nosocomial pneumonia // Clin. Chest Med.— 1995.— Vol.16, № 1.— P.13—28.
10. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units // J.A.M.A.— 1996.— Vol.275, № 11.— P.866—869.
11. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis // Ibid.— 1993.— Vol.270, № 16.— P.1965—1970.
12. Nielsen S.L., Roder B., Magnussen P. Nosocomial pneumonia in an ICU in Danish university hospital // Scand. J. infect. Dis.— 1992.— Vol.24, № 1.— P.65—70.

Поступила 21.06.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.131-008.331.1-073.432.19

*А.В.Иваницкий, В.А.Крюков, А.В.Соболев, И.И.Лепихова, Р.А.Серов,  
С.В.Горбачевский*

### **ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

AN IMPORTANCE OF INTRAVASCULAR ULTRASONIC EXAMINATION FOR DIAGNOSTICS OF PULMONARY  
HYPERTENSION

*A.V.Ivanitsky, V.A.Kriukov, A.V.Sobolev, I.I.Lepikhova, R.A.Serov, S.V.Ghorbachevsky*

#### **S u m m a r y**

An intravascular ultrasonic examination of 105 lung segments was performed in 1995—1998 in 29 patients with congenital cardiac defects or primary pulmonary hypertension aged of 9 months to 35 years. Linear dimensions of vascular structures and thickness indices of medium and internal vascular membranes were detected.

Initially the intravascular ultrasonic examination and histological investigation were carried out in anatomical preparations of 6 died patients. The identity of ultrasonic and histological structures of pulmonary arterial wall was revealed. The linear dimensions and the thickness indices of medium and internal vascular membranes have not differed reliably being measured by both of methods ( $p>0.05$ ).

Then 23 patients with congenital cardiac defects and primary pulmonary hypertension were examined. Four patients with congenital cardiac defects without pulmonary hypertension were included into the first subgroup; they demonstrated the normal structure of pulmonary arterial walls and the normal thickness indices of the medium and internal vascular membranes ( $6.5\pm 0.2\%$  and  $9.3\pm 1.7\%$ ). 8 patients with pulmonary hypertension who could be operated according to clinical or haemodynamic data formed the second subgroup; they had the enlarged vascular wall thickness due to medium vascular membrane hypertrophy. The thickness index of the pulmonary arterial medium membrane was increased up to  $20.9\pm 2.8\%$ . Eight patients had both congenital cardiac defects and primary pulmonary hypertension and were recognized inoperable; three patients with primary pulmonary hypertension had a thinning of the pulmonary arterial medium membrane, hyperplasia of the internal vascular membrane and a thickening of the vascular wall; they formed the third subgroup. The thickness index of the internal vascular membrane was increased up to  $24.8\pm 3.5\%$  whereas the thickness index of the medium vascular membrane was not very large.

The study performed evidences the sufficient informative level of the intravascular ultrasonic examination method and the possibility of their using for an evaluation of pulmonary vessels condition in pulmonary hypertension patients.

#### **Р е з ю м е**

В 1995—1998 гг. выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) 105 сегментов легких у 29 больных с врожденными пороками сердца (ВПС) или первичной легочной гипертензией (ЛГ) в возрасте от 9 мес. до 35 лет. Определялись линейные размеры (ЛР) сосудистых структур, индексы толщины средней (ИТСО) и внутренней оболочек (ИТВО).

Первоначально ВСУЗИ и гистологическое исследование были проведены на анатомических препаратах 6 умерших больных. Выявлена идентичность ультразвуковой (УЗ) и гистологической картины строения стенки ЛА. Измеренные обоими способами ЛР, ИТСО и ИТВО достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Затем обследованы 23 пациента с ВПС и первичной ЛГ. В 1-й подгруппе у 4 больных с ВПС без ЛГ установлены признаки нормального строения стенки ЛА и значения ИТСО и ИТВО ( $6,5 \pm 0,2\%$  и  $9,3 \pm 1,7\%$ ). Во 2-й подгруппе у 8 больных с ЛГ, операбельных по данным клиники или гемодинамики, выявлено увеличение толщины сосудистой стенки (ТСС) за счет гипертрофии средней оболочки (СО). ИТСО ЛА был увеличен до  $20,9 \pm 2,8\%$ . В 3-й подгруппе у 8 больных с ВПС и ЛГ, признанных неоперабельными, и у 3 больных с первичной ЛГ обнаружено истончение СО, гиперплазия ВО и увеличение ТСС. ИТВО был увеличен до  $24,8 \pm 3,5\%$  при небольшом значении ИТСО.

Проведенное исследование свидетельствует об информативности метода ВСУЗИ и о возможности использования его для оценки состояния сосудов легкого при легочной гипертензии.

Появление в последние годы прогрессивных технологий в области получения изображения привело к появлению в клинической практике нового инвазивного метода — внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Суть его состоит в том, что двухмерное изображение сосудистых структур получается с помощью миниатюрного ультразвукового датчика, расположенного на кончике катетера, вводимого в сосуд пациента. Метод позволяет получить поперечное сечение сосуда, анализировать его внутреннее строение и характер поражения сосудистой стенки. На заре своего появления ВСУЗИ применялось интраоперационно [4]. В последнее десятилетие, благодаря усовершенствованию внутрисосудистых УЗ-технологий, ВСУЗИ стало использоваться во время проведения ангиографических исследований и интервенционных процедур для получения важной дополнительной информации о степени стенозирования, морфологическом субстрате поражения сосудов, распространенности патологического процесса по глубине и периметру сосудистой стенки [7,16,25]. Особое значение отводится ВСУЗИ в оценке результатов эндоваскулярных вмешательств, т.к. оно позволяет судить о последствиях воздействия баллонной ангиопластики и других эндоваскулярных методик на сосудистую стенку, определить степень выраженности диссекции, оценить правильность уста-

новки сосудистых стентов [5,11,24]. В нашей стране имеются лишь единичные сообщения о применении ВСУЗИ во время диагностических исследований и интервенционных процедур [2,3].

В литературе есть немногочисленные данные об использовании ВСУЗИ для определения изменений легочного артериального русла при тромбоэмболии легочной артерии (ЛА), врожденных пороках сердца (ВПС), первичной легочной гипертензии (ЛГ), синдроме Вильямса [6,13,17,21,22]. В то же время идея прижизненного изучения состояния сосудистой стенки, не прибегая к биопсии, выглядит весьма обнадеживающей. Однако в литературе опубликованы лишь единичные подобные исследования, авторы которых предполагают небольшим количеством наблюдений.

Цель работы — представить собственный опыт применения ВСУЗИ у больных с легочной гипертензией и оценить возможности метода в определении тяжести анатомических изменений стенки легочных артерий на основе сопоставлений с гистологической картиной и показателями гемодинамики.

За период с декабря 1995 по сентябрь 1998 г. выполнено ВСУЗИ 105 сегментов легких у 29 пациентов, страдавших ВПС или первичной ЛГ. Возраст больных — от 9 мес до 35 лет (в среднем 18 лет). В работе выделены два этапа. На первом этапе изучены препа-

Таблица 1

Данные гемодинамики у умерших больных

№	Возраст, г/мес, пол	Диагноз	HbaO <sub>2</sub> , %	Давление		ЛГ, %	ЛК/СК	ОЛС/ОПС	Стадия Н.Е.
				ЛА	системная артерия				
1	8 мес, муж.	ТМС+ДМЖП	59	66/21 ср. 39	66/30 ср. 42	100	0,9	—	1—2
2	4 г., жен.	множеств. ДМЖП	96	120/60 ср. 80	120/72 ср. 88	100	1,4	0,66	2
3	4 г. 6 мес, муж	АВК п/ф	96	78/45 ср. 56	120/60 ср. 80	65	1,3	0,5	2—3
4	10 лет, муж.	АВК н/ф	89	90/60 ср. 70	—	—	—	—	1
5	3 г, жен.	ДМЖП	95	90/60 ср. 70	90/60 ср. 70	100	2,2	0,4	1—2
6	2 г., 3 мес, жен.	АВК п/ф	96	30/15 ср. 20	108/60 ср. 76	28	1,9	—	2—3

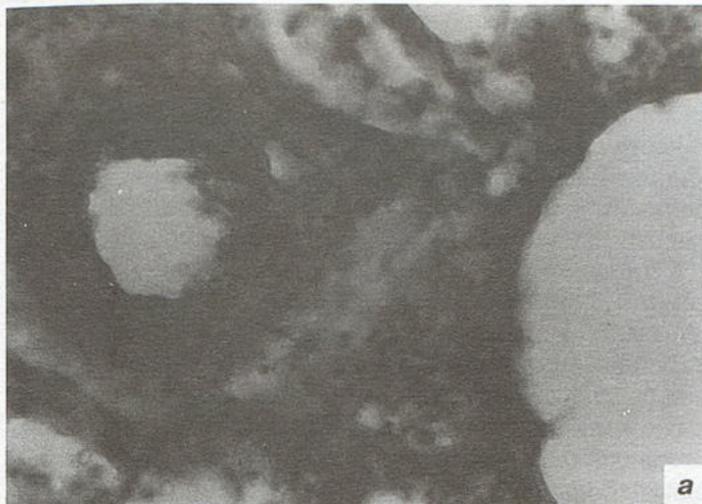


Рис. 1.

а — гистологический препарат ветви ЛА диаметром 300 мкм. Гипертрофия средней оболочки. Тонкая внутренняя оболочка.  
 б — внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА препарата легкого больного (1—2 стадия Н.Е.). Отмечается 3-слойное строение сосудистой стенки. Утолщенная средняя оболочка. Тонкая внутренняя оболочка.  
 в — гистологический препарат ЛА диаметром 2000 мкм. Окраска по Ван-Гизону. Умеренная гипертрофия средней оболочки, тонкая внутренняя оболочка.

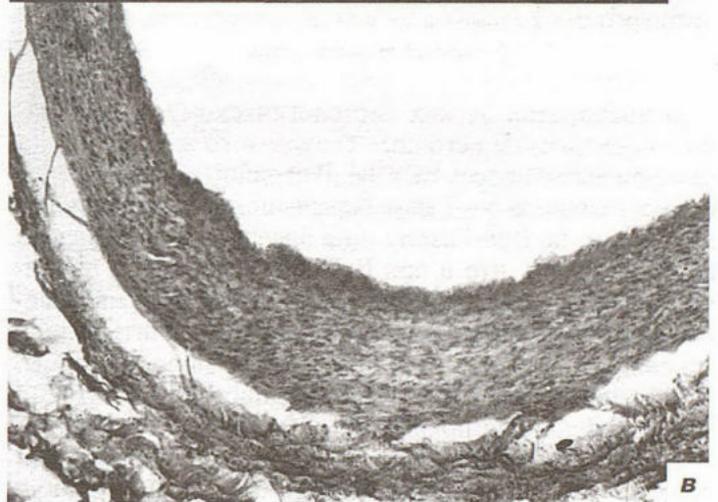
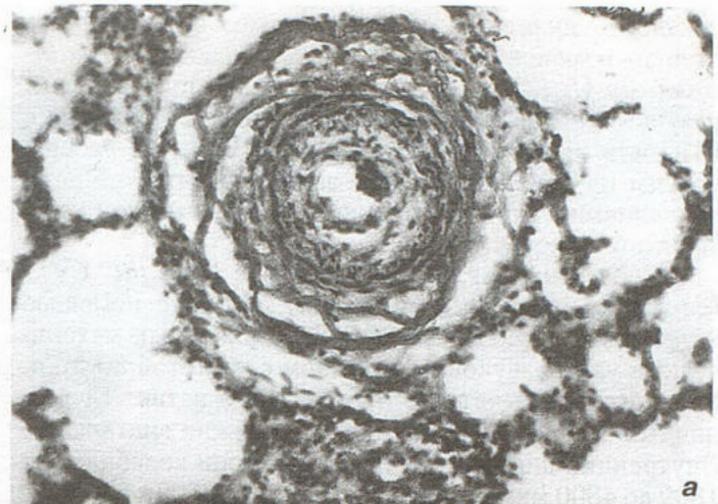


Рис. 2.

а — гистологический препарат ветви ЛА диаметром 300 мкм. Выраженная гипертрофия средней оболочки. Утолщенная внутренняя оболочка.  
 б — внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА препарата легкого больного (2—3 стадия по Н.Е.). Трехслойное строение стенки ЛА. Гипертрофия средней оболочки. Гиперплазия внутренней оболочки.  
 в — гистологический препарат ЛА диаметром 2000 мкм. Окраска по Ван-Гизону. Стенка сосуда утолщена за счет средней и внутренней оболочек.

раты легких 6 умерших больных. Произведено внутрисосудистое ультразвуковое и гистологическое ис-

следование ЛА диаметром около 2000—4000 мкм, а также гистологическое исследование более мелких

сосудов — диаметром 300 мкм, что позволило оценить степень изменений сосудов по классификации *Heath-Edwards* (Н.Е.), 1958 [9]. На втором этапе изучены результаты ВСУЗИ легочных артерий у 23 больных с ВПС или первичной ЛГ в клинике. Больные распределены на три подгруппы в зависимости от степени гемодинамических нарушений, выявленных при катетеризации сердца.

ВСУЗИ выполнялось на аппарате "Insight"-CVIS (*cardiovascular imaging sistem*), США, с помощью катетеров размером 2,9—5,0 F, снабженных механическим ультразвуковым датчиком с частотой 30 МГц. Ультразвуковой катетер проводился в ветви ЛА различных отделов обоих легких, как можно дистальнее. Внутренний диаметр изучаемой артерии колебался от 1800 до 4800 мкм, составляя в среднем  $2600 \pm 600$  мкм. Ультразвуковые изображения стенки ЛА записывались на видеопленку, а затем подвергались анализу, включавшему морфометрию. С помощью компьютера определялись величины наружного и внутреннего диаметров сосуда, толщина его стенки, толщина среднего мышечного слоя и внутренней оболочки. Толщина средней мышечной оболочки измерялась как расстояние от внутреннего края внутренней эластической мембраны до наружного края наружной эластической мембраны. За толщину внутренней оболочки принималось расстояние от внутреннего края внутренней эластической мембраны до внутреннего края интимы.

Определялись также индексы толщины средней (ИТСО) и внутренней (ИТВО) оболочек по следующим формулам:

$$\text{ИТСО (ИТВО)} = 2 \times \text{толщина средней (внутренней) оболочки} \times 100 / \text{(наружный диаметр сосуда)}.$$

В препаратах легких гистологическому исследованию подвергнуты легочные сосуды того же уровня, на котором выполнялось ВСУЗИ. В серийных парафиновых срезах толщиной 5—7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и на эластике, изучались те же показатели, что и при ВСУЗИ. Кроме того, оценивалось состояние мелких легочных артерий по классификации *Heath-Edwards*, при этом учитывались такие признаки поражения сосуда, как фиброз интимы, облитерация просвета, реканализация его, дилатация и плексиформные поражения [10,20].

Всем пациентам была выполнена катетеризация сердца и ангиокардиография. Определялось давление в полостях сердца, систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной и системной артериях. Рассчитывались следующие показатели гемодинамики: отношение систолического давления в ЛА к систолическому системному давлению, выраженное в процентах; системный (СК) и легочный (ЛК) кровотоки ( $\text{л/мин/м}^2$ ), общелегочное (ОЛС) и общепериферическое (ОПС) сопротивление ( $\text{ед/м}^2$ ) и их соотношения (ЛК/СК и ОЛС/ОПС соответственно) [18].

Проведен сравнительный регрессивный анализ морфометрических показателей, полученных при ВСУЗИ и гистологическом исследовании.

Первоначально изучены препараты легких 6 умерших больных с ВПС и ЛГ со следующими диагнозами: полная транспозиция магистральных сосудов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (1), полная и частичная формы открытого атриовентрикулярного канала (АВК) (3), ДМЖП (2), из которых у одной больной дефекты были множественными. Причины смерти пациентов не были связаны с высокой ЛГ.

Отношение систолического давления в ЛА к системному, выраженное в процентах, колебалось от 65 до 100% и только у 1 пациента, умершего после катетеризации полостей сердца от нарушений ритма, оно было нормальным. Отношение легочного кровотока к системному колебалось от 1,3 до 2,2, что свидетельствовало о гиперводемической стадии ЛГ. Лишь у одного больного этот показатель составил 0,9. Однако, по данным гистологического исследования, изменения в сосудах легкого и этом случае не превышали 2—3 стадии по Н.Е. (табл.1).

Внутрисосудистому ультразвуковому исследованию подвергнуты 23 сегмента ЛА. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ветви ЛА у пациента с ЛГ при гистологической картине, соответствующей 1—2 стадии Н.Е. (рис.1,а), была представлена 3-слойным строением сосудистой стенки: тонкой внутренней оболочкой, несколько утолщенной средней оболочкой и тонкой наружной оболочкой (рис.1,б). Она полностью соответствовала гистологической картине стенки ветви ЛА того же сегмента на уровне 2000 мкм (рис.1,в).

При 2—3 стадии изменения легочных сосудов по Н.Е. (рис.2,а) при ВСУЗИ также прослеживалось 3-слойное строение стенки легочной артерии, однако при этом отмечалась гипертрофия средней оболочки и гиперплазия внутренней оболочки (рис.2,б), что соответствовало гистологической картине сосуда на уровне 2000 мкм (рис.2,в).

Следует отметить, что достоверного различия в измерении толщины внутренней оболочки и средней оболочки по данным ВСУЗИ у умерших больных с 1—2 стадией и 2—3 стадией Н.Е. отмечено не было ( $p > 0,05$ ).

Анализ линейных размеров легочных артерий сегментов легкого, изученных как по данным гистологического, так и внутрисосудистого методов исследования, показал их полную идентичность. Аналогичная закономерность отмечена и для ИТВО и ИТСО ЛА.

Представленные данные дали возможность сделать заключение о соответствии ультразвуковой и гистологической картины как при начальной стадии ЛГ (1 ст.), так и при более выраженных изменениях, соответствующих 2—3 ст. по Н.Е.

Полученные при исследовании стенки ЛА у умерших больных анатомио-ультразвуковые параллели позволили перейти к применению метода в клинике.

Первую подгруппу составили 4 пациента с ВПС и нормальным давлением в системе малого круга кровообращения (табл.2,А). Изучены 9 сегментов ЛА. Типичная внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА у пациента с нормальным давлением характеризовалась 3-слойным строением сосудистой стенки, тонкими внутренней и средней оболочками (рис.3).

## Данные гемодинамики у больных с ВПС, обследованных в клинике

№	Возраст, г/мес, пол	Диагноз	HbaO <sub>2</sub> , %	Давление		ЛГ, %	ЛК/СК	ОЛС/ОПС	Стадия Н.Е.
				ЛА	системная артерия				
<b>А 1-я подгруппа</b>									
7	9 лет муж.	ДМПП	95	30/12 ср. 18	—	—	1,0	N	—
8	19 лет муж.	ДМПП	96	29/12 ср. 17	110/60 ср. 76	26	1,8	0,26	—
9	10 лет муж.	Стеноз ЛА	95	30/15 ср. 20	120/90 ср. 100	25	1,0	0,2	—
10	37 лет жен.	ДМПП	95	30/12 ср. 18	—	—	2,2	—	—
<b>Б 2-я подгруппа</b>									
11	2 г 7 мес жен.	ДМЖП	98	66/21 ср. 36	119/60 ср. 80	55	2,0	0,22	п/о ЛА/АО 40/100
12	2 г 3 мес муж.	ДМЖП	95	90/48 ср. 62	90/54 ср. 66	100	1,0	1,0	3 (Н.Е.) 60/100
13	26 лет жен.	ДМПП	95	71/30 ср. 44	108/60 ср. 76	66	3,0	0,2	50/100
14	6 лет муж.	ОАП	95	102/66 ср. 78	114/66 ср. 82	89	2,7	0,35	50/100
15	5 лет муж.	ДМЖП	95	75/45 ср. 60	120/84 ср. 96	62	1,7	0,4	45/90
16	16 лет жен.	АВК н/ф ДМЖП	89	90/30 ср. 50	120/70 ср. 87	75	2,1	0,3	—
17	5 лет жен.	ДМЖП, ОАП	95	102/66 ср. 78	102/66 ср. 78	100	1,46	0,69	47/100*
18	3 г 3 мес	ДОС/ПЖ мн. ДМЖП	89	90/40 ср. 56	94/54 ср. 67	90	2,10	0,38	—
<b>В 3-я подгруппа</b>									
19	8 лет жен.	Множеств. ДМЖП	95	96/42 ср. 60	96/48 ср. 64	100	1,0	1,0	—
20	8 лет жен.	ОАП	96	105/50 ср. 68	105/50 ср. 68	100	1,0	1,0	—
21	35 лет жен.	ОАП	91	120/66 ср. 84	120/66 ср. 84	100	0,5	2,0	—
22	29 лет жен.	ДМПП	82	102/45 ср. 64	108/60 ср. 76	94	0,64	1,3	—
23	7 лет муж.	ДОС/ПЖ, ОАП	81	120/66 ср. 84	120/66 ср. 84	100	0,87	1,1	—
24	9 лет жен.	Первичная ЛГ	92	101/57 ср. 72	140/93 ср. 109	72	1,0	1,0	—
25	10 лет жен.	ДМЖП ЛГ	87	132/66 ср. 88	132/66 ср. 88	100	0,57	1,8	—
26	32 года муж.	Первичная ЛГ	90	126/36 ср. 66	144/84 ср. 104	100	0,87	0,8	—
27	34 года муж.	Первичная ЛГ	89	125/50 ср. 75	140/70 ср. 93	80	0,80	1,0	—
28	6 лет жен.	ДМЖП нед. ТК	90	95/54 ср. 67	104/68 ср. 80	90	0,70	1,15	—
29	4 г 10 мес жен.	ДМЖП, КА, ОАП, АДЛВ	91	99/68 ср. 78	100/55 ср. 70	100	СИМК 2,7	ОЛС 24 ед.	—

Примечание. \* — измерение давления проведено на операционном столе после перевязки ОАП (1 этап).

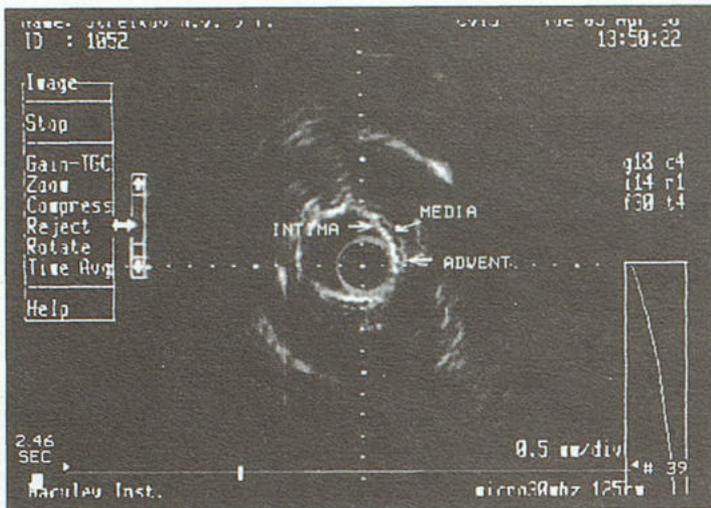


Рис.3. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА у больного с ВПС без ЛГ, обследованного *in vivo*.

Трехслойное строение стенки легочной артерии. Тонкие внутренняя, средняя и наружная оболочки.

Линейные размеры ЛА у данной категории пациентов, а также значения ИТСО и ИТВО ( $6,5 \pm 0,2\%$  и  $9,3 \pm 1,7\%$ , соответственно) были приняты за норму (табл.3)

В следующую подгруппу вошли 8 пациентов, признанных по данным гемодинамики или клиники операбельными: 4 больных с ДМЖП, 1 — с открытым артериальным протоком (ОАП), 1 — с двойным отхождением сосудов от ПЖ (ДОС/ПЖ) и множественными ДМЖП, 1 — с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и 1 — с частичной формой АВК. Ввиду малочисленности подгруппы разделения пациентов по гемодинамическим стадиям ЛГ, предложенным В.И.Бураковским с соавт. (1975), не проводилось. Отношение систолического давления в ЛА к системному, выраженное в процентах, колебалось от 55 до 100%, отношение общего легочного к общему пери-



Рис.4. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА у больного с ВПС, высокой ЛГ, обследованного *in vivo*, признанного по данным гемодинамики операбельным.

Трехслойное строение стенки легочной артерии. Отмечается гипертрофия средней оболочки, некоторое утолщение внутренней оболочки.

ферическому сопротивлению от  $-0,22$  до  $1,0$ , а отношение легочного кровотока к системному — от  $1,0$  до  $3,0$  (табл.2,б). Одному пациенту с ДМЖП (№ 12) при несоответствии данных гемодинамики клинической картине выполнена биопсия легкого. Гистологически выявлена 3—4 стадия изменения легочных сосудов по классификации Н.Е. Тем не менее аускультативная картина, свидетельствующая о выраженном сбросе крови, нормальное насыщение артериальной крови кислородом в покое и данные ВСУЗИ, выявившие гипертрофию средней оболочки, позволили провести успешную пластику ДМЖП. Уже на операционном столе давление в ЛА снизилось до  $60$  мм рт.ст., при системном давлении  $100$  мм рт.ст., а через 2 года практически нормализовалось. Остальные пациенты

Таблица 3

Морфометрические данные размеров стенки легочной артерии у больных с ВПС, обследованных *in vitro* и *in vivo*

Группы больных	Толщина стенки сосуда, мм	Толщина средней оболочки, мм	Толщина внутренней оболочки, мм *	ИТСО, %	ИТВО, %
<b>Группа 1 (<i>in vitro</i>)</b>					
А (данные гистологического исследования)	$0,98 \pm 0,3$	$0,21 \pm 0,9$	$0,15 \pm 0,07$	$18,8 \pm 5,2$	$11,0 \pm 1,7$
Б (CVIS) (легочная гипертензия)	$1,05 \pm 0,6$	$0,33 \pm 0,6$	$0,19 \pm 0,12$	$17,0 \pm 4,2$	$9,7 \pm 2,8$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
<b>Группа 2 (<i>in vivo</i>)</b>					
А (нормальное давление в ЛА)	$0,38 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	$6,5 \pm 0,2$	$9,35 \pm 1,7$
Б (операбельные больные с легочной гипертензией)	$1,2 \pm 0,4^*$	$0,50 \pm 0,07^*$	$0,35 \pm 0,06^*$	$20,97 \pm 2,8^*$	$8,87 \pm 1,2$
Б (неоперабельные больные с легочной гипертензией)	$0,82 \pm 0,8^*$	$0,13 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,07^*$	$6,75 \pm 0,9$	$24,75 \pm 3,5^*$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по отношению к значениям в подгруппе с нормальным давлением в ЛА.

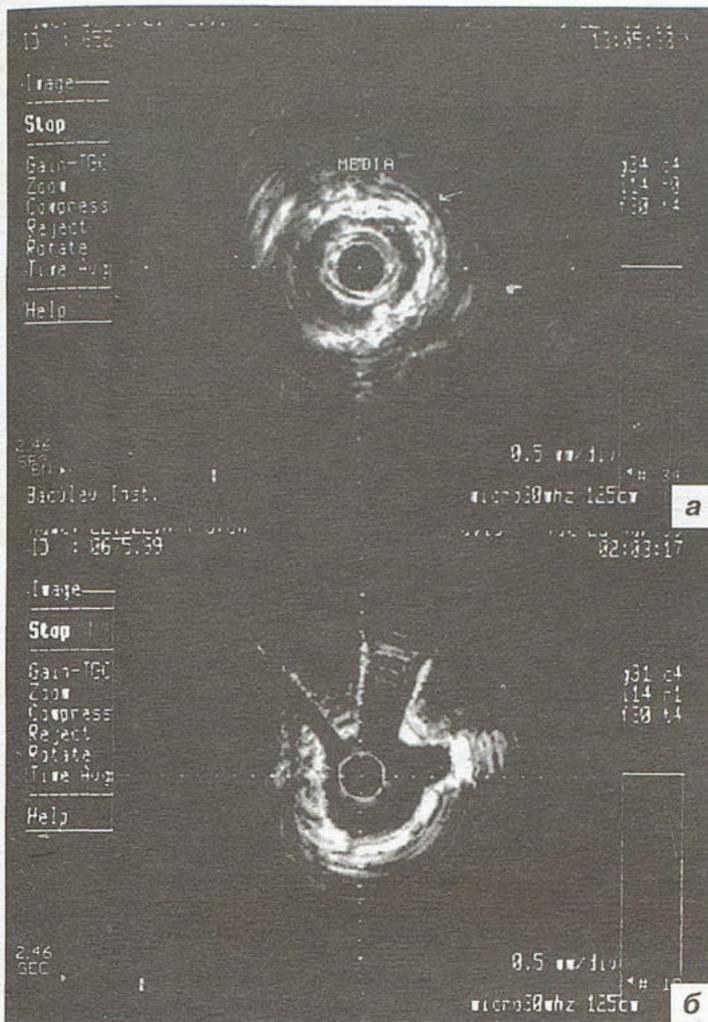


Рис.5. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА у больного с ВПС, высокой ЛГ, обследованного *in vivo*, признанного по данным гемодинамики неоперабельным.

а — Видны все три слоя стенки ЛА. Истонченная средняя оболочка. Гиперплазированная внутренняя оболочка. Толщина сосудистой стенки увеличена.

б — Стенка утолщена, деформирована (неправильная звездчатая форма). Мышечный слой фрагментирован, четко не дифференцируется.

(кроме 2 больных — с АВК, № 16, и с ДОС/ПЖ множ. ДМЖП, № 18) были успешно оперированы с хорошим снижением давления в ЛА сразу после операции. Летальных исходов не было.

Методом ВСУЗИ проанализированы 30 сегментов ЛА. Типичная внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ветви ЛА у пациентов этой подгруппы имела следующие общие признаки: трехслойное строение сосудистой стенки, увеличение общей толщины сосудистой стенки, гипертрофию средней оболочки (рис.4).

Анализ линейных размеров строения стенки ЛА подтвердил увеличение толщины сосудистой стенки до  $1,2 \pm 0,4$  мм, преимущественно за счет гипертрофии средней оболочки ( $0,5 \pm 0,07$  мм) и отчасти гиперплазии внутренней оболочки ( $0,35 \pm 0,06$  мм). ИТСО ЛА в среднем по подгруппе был достоверно увеличен до  $20,9 \pm 2,8\%$ , по сравнению с  $6,5 \pm 0,2\%$  в норме (см. табл.3).

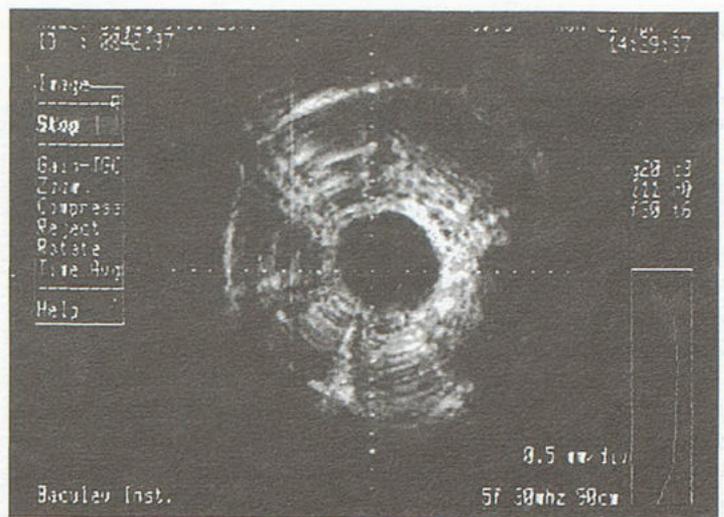


Рис.6. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА у больного с первичной ЛГ, обследованного *in vivo*.

Виден гиперэхогенный сигнал на месте стенки легочной артерии. Резко гиперплазированная внутренняя оболочка. Местами видна истонченная средняя оболочка.

Последнюю подгруппу составили 8 пациентов с ВПС и ЛГ, по данным гемодинамики признанных неоперабельными, а также 3 больных с первичной ЛГ. Среди больных с ВПС у 2 пациентов были диагностированы ДМЖП, у 1 — ДМЖП сочетался с недостаточностью трикуспидального клапана (ТК), в 1 случае — ДМЖП сопутствовали коарктации аорты (КА), аномальный дренаж легочных вен (АДЛВ) в нижнюю полую вену и ОАП; у 2 пациентов был изолированный ОАП, у 1 — ДМПП, у 1 — двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка с дополнительным ДМЖП и ОАП. Отношение систолического давления в ЛА к системному, выраженное в процентах, колебалось от 90 до 100%. Отношение общего легочного к общему периферическому сопротивлению колебалось от 0,8 до 2,0, а отношение легочного кровотока к системному от 0,5 до 1,0, что свидетельствовало о далеко зашедшей стадии ЛГ (см.табл.2,В).

Методом ВСУЗИ изучены 43 сегмента ЛА. Внутрисосудистая ультразвуковая сканограмма ЛА в большинстве случаев была представлена 3-слойным строением стенки ЛА, увеличением плотности и толщины гиперэхогенной зоны, образованной внутренней оболочкой, вследствие гиперплазии интимы. Общая толщина сосудистой стенки сохранялась увеличенной. Средняя оболочка была истончена либо стенка не дифференцировалась на слои, так как медиа была фрагментирована. В ряде случаев отмечалась деформация легочных сосудов (рис.5 а,б).

У пациентов с первичной ЛГ, как и у части больных с ВПС, стенка ЛА при ВСУЗИ представляла единую гиперэхогенную структуру с единичными гипоэхогенными зонами, образованными остатками мышечной оболочки (рис.6).

При анализе линейных измерений стенки ЛА выявлены тонкая средняя оболочка ( $0,13 \pm 0,04$  мм), увеличение общей толщины стенки сосуда ( $0,82 \pm 0,8$  мм) и выраженная гиперплазия внутренней оболочки ( $0,45 \pm 0,07$  мм)

по сравнению с нормальными показателями. Изменения линейных размеров стенки ЛА подтверждались увеличением ИТВО до  $24,8 \pm 3,5\%$ , при небольшом значении ИТСО ( $6,5 \pm 0,2\%$ ) — см. табл. 3.

Представленные данные позволили установить характерные черты строения стенки ЛА у неоперабельных больных с ВПС и у больных с первичной ЛГ: увеличение толщины сосудистой стенки с истончением мышечного слоя, вплоть до полного исчезновения деления ее на слои. Увеличение ИТВО при нормальном значении ИТСО.

Проведенное исследование дало возможность сделать объективное заключение об информативности и целесообразности применения ВСУЗИ для изучения состояния артериальных сосудов легких. Подобное исследование является первой работой в нашей стране и одной из первых в мировой литературе. Причем в зарубежных публикациях оценены лишь небольшие группы больных с ВПС [6,11—15,17,19,23]. В основу нашей работы положен принцип сопоставления ультразвуковой и гистологической картины строения стенки легочных артерий на одном и том же уровне у больных различных групп с учетом данных гемодинамики и степени изменений более мелких легочных сосудов [8—10,20].

ВСУЗИ, выполненное на препаратах легких больных с ВПС, умерших от причин, не связанных с ЛГ, позволило сделать предварительное заключение об информативности метода и соответствии ультразвуковой и гистологической картины строения стенки артериальных сосудов легкого. Выполнение внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных различных гемодинамических подгрупп позволило прийти к следующим результатам.

Так, в первой подгруппе, у пациентов с ВПС без ЛГ с помощью ВСУЗИ установлена нормальная ультразвуковая картина сосуда и нормальные значения морфометрических показателей на уровне 2000—4000 мкм. Выявлено наличие 3-слойного строения их стенки: тонкой внутренней, средней и наружной оболочек. Однако, по мнению ряда зарубежных авторов [12, 14,19,23], ультразвуковая картина стенки ЛА в норме характеризуется однослойным строением. По нашему мнению, это не соответствует действительности и объясняется использованием авторами внутрисосудистых датчиков с низкой частотой (20 МГц), что не позволяло получить детальное строение сосудистой стенки. Эта же мысль находит подтверждение в последних публикациях, появившихся в иностранной литературе, где исследователями применялись высокочастотные датчики [6,13].

Во второй гемодинамической подгруппе изучены ультразвуковая картина и морфометрические показатели артериальных сосудов того же уровня при ЛГ у больных с ВПС, признанных по данным клиники или гемодинамики операбельными. Подтверждение тому — снижение давления в ЛА после операции. Особый интерес представляет больной, включенный в данную группу на основании только клинических признаков выраженного артериовенозного сброса крови, но неопе-

рабельный по данным катетеризации и биопсии легкого. Он успешно перенес операцию с хорошим снижением давления в ближайшем послеоперационном периоде (больной № 12). Через 2 года после операции давление в ЛА у него практически нормализовалось.

У другого больного с ДМЖП, оперированного в Центре до начала использования ВСУЗИ, через 11 лет после коррекции это исследование подтвердило наличие характерных для данной подгруппы больных ультразвуковых признаков.

Следует отметить, что наши данные по второй подгруппе во многом соответствуют результатам *T. K. Wano*, который в 1994 г. одним из первых в клинике получил аналогичную ультразвуковую картину строения стенки ЛА у 5 пациентов с ВПС и легочной гипертензией. При анализе ВСУЗИ ЛА исследователь должен стараться получить изображение сосудов в максимально возможном количестве легочных сегментов обоих легких. У некоторых больных (в нашем исследовании — у двух пациентов №№ 12 и 18) возможна мозаичная картина поражения легочных артерий разных сегментов правого и левого легкого, поэтому правильная интерпретация ультразвуковой сканограммы может оказаться решающей в выборе тактики лечения.

Наконец, в подгруппе больных, признанных неоперабельными, при сопоставлении клинико-гемодинамических показателей ультразвуковая картина строения стенки ЛА резко отличалась от картины в двух других подгруппах. Это дало возможность установить ультразвуковые критерии необратимых изменений сосудов легкого в далекой зашедшей стадии ЛГ, когда операция уже не показана: 1. Увеличение толщины сосудистой стенки с истончением мышечного слоя, вплоть до полного исчезновения деления ее на слои. 2. Увеличение ИТВО до  $24,75 \pm 3,5$ , при нормальном значении ИТСО. Увеличение толщины гиперэхогенной зоны внутренней оболочки ЛА у данной категории больных можно объяснить как гиперплазией интимы, так отчасти развитием склероза мышечной оболочки.

Преимуществами метода, по сравнению с биопсией легкого, являются возможность исключить оперативное вмешательство и исследовать строение легочных сосудов в различных отделах обоих легких. В этой связи необходимо подчеркнуть, что при биопсии легкого гистологическому исследованию подвергается только один участок легкого, тогда как доказано, что степень изменения сосудов в различных участках легкого всегда одинакова.

Количество представленных наблюдений в различных гемодинамических группах пока еще недостаточно для того, чтобы сделать окончательные выводы. Кроме того, метод ВСУЗИ имеет технические ограничения, не позволяющие выявлять поражение самых мелких артериальных сосудов (менее 2000 мкм), в которых изменения происходят на более ранних стадиях ЛГ.

Тем не менее практика подтверждает, что ВСУЗИ является весьма перспективным методом прижизненного изучения состояния легочного сосудистого русла у больных с ЛГ. Полученные нами данные можно использовать при решении вопроса о показании и

противопоказании к оперативному лечению больных ВПС и высокой ЛГ, в спорных случаях не прибегая к биопсии легкого.

### Выводы

- Сопоставление данных гемодинамики и гистологического исследования артериальных сосудов легких с результатами ВСУЗИ свидетельствует о высокой информативности метода.
- Преимуществами его являются возможность многократного исследования, изучение сосудистой стенки в различных отделах легких, относительная простота выполнения исследования.
- Использование при оценке степени изменений стенки артериальных сосудов легких морфометрических показателей повышает возможности метода ВСУЗИ.
- Недостатком метода является невозможность оценки состояния сосудов менее 1 мм в диаметре, что не позволяет точно диагностировать все 6 стадий по классификации Н.Е.
- Есть основания предполагать, что применение ВСУЗИ с накоплением опыта позволит отказаться от биопсии легкого с использованием хирургического вмешательства.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.П. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. — М.: Медицина, 1975.
- Иваницкий А.В., Алякин Б.Г., Крюков В.А. и др. Значение внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке состояния просвета и стенки сосудов при интервенционных радиологических процедурах // Вестн. рентгенол. — 1996. — № 5. — С.26—34.
- Померанцев Е.В., Воронин В.А., Давыдов С.А., Нечаев Д.Д. Первый опыт клинического применения внутрисосудистого ультразвукового сканирования в общей ангиологии // Тер. арх. — 1992. — Т.64, № 12. — С.10—17.
- Cieszynsky T. Intracardiac method for investigation of structure of the heart with the aid ultrasonics // Arch. Immunol. Ter. dosw. — 1960. — Vol.8. — P.551.
- Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance // Circulation. — 1995. — Vol.91. — P.1676—1688.
- Day R.W., Tani L.Y. Pulmonary intravascular ultrasound in infants and children with congenital heart disease // Cathet. cardiovasc. Diagn. — 1997. — Vol.41, № 4. — P.395—398.
- Di Mario C., Madretsma S. et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an *in vitro* study correlated with histology // J. Amer. Soc. Echocardiol. — 1992. — Vol.5. — P.135—146.
- Haworth S.G., Sauer U., Buhlmeier K. Development of pulmonary circulation in ventricular septal defect: a quantitative structural study // Amer. J. Cardiol. — 1997. — Vol.40. — P.781—788.
- Haworth S.G., Lynne L. A morphometric study of regional variation in lung structure in infants with pulmonary hypertension and congenital cardiac defect: a justification of lung biopsy // Brit. Heart J. — 1978. — Vol.40. — P.825—831.
- Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defect // Circulation. — 1958. — Vol.18. — P.533—541.
- Ino T., Akimoto S., Ohkubo M. et al. A role of intravascular imaging in pediatric inadvertent catheterization // Cardiol. Young. — 1993. — Vol.3. — P.28.
- Ishii M., Kato H., Kawano T. et al. Evaluation of pulmonary artery histopathologic findings in congenital heart disease: an *in vitro* study using intravascular ultrasound imaging // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol.26. — P.272—276.
- Ivy D.D., Neish S.R., Knudson O.A. et al. Intravascular ultrasonic characteristic and vasoreactivity of the pulmonary vasculature in children with pulmonary hypertension // Amer. J. Cardiol. — 1998. — Vol.81. — P.740—748.
- Kawano T. Wall morphology of the pulmonary artery — intravascular ultrasound imaging and evaluations // Kurume med. J. — 1994. — Vol.41. — P.221—232.
- Kravitz K.D., Scharf G.R., Chandrasekaran K. *In vivo* diagnosis of pulmonary atherosclerosis // Chest. — 1994. — Vol.106. — P.632—634.
- Pandian N.G., Kreis A., Brockway B. et al. Ultrasound angiography: real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessel // Amer. J. Cardiol. — 1988. — Vol.62. — P.493—494.
- Pandian N.G., Weitraub A., Kreis A. et al. Intracardiac, intravascular, two-dimensional high-frequency ultrasound imaging of pulmonary artery and its branches in humans and animals // Circulation. — 1990. — Vol.81. — P.2007—2012.
- Pepine C.J., Hill J.A., Lambert C.R. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. — 2-nd Ed. — New York, 1995.
- Porter T.R., Mohanty P.K., Pandian N.G. Intravascular ultrasound imaging of pulmonary arteries. Methodology, clinical applications, and future potential // Chest. — 1994. — Vol.106. — P.1551—1557.
- Rabinovich M., Haworth S.G., Yance Z. et al. Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied in biopsy tissue // Hum. Pathol. — 1980. — Vol.11. — P.499—509.
- Ricou F., Nicod P.H., Moser K.M., Peterson K.L. Catheter — based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease // Amer. J. Cardiol. — 1991. — Vol.67. — P.749—752.
- Rien A.J., Premininger T.J., Perry S.B. et al. Generalized arteriopathy in Williams syndrome: an intravascular ultrasound study // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol.21. — P.1727—1730.
- Scott P.J., Esscop A.R., Al-Ashab W. et al. Imaging of pulmonary vascular disease by intravascular ultrasound // Int. J. Cardiac Imag. — 1993. — Vol.9. — P.179—184.
- Slepian M.J. Application of intraluminal ultrasound imaging to vascular stenting // Ibid. — 1991. — Vol.6. — P.285—311.
- Yock P.G., Fitzgerald P.J., Sykes C. et al. Morphologic features of successful coronary atherectomy determined by intravascular ultrasonic ultrasound imaging // Circulation. — 1990. — Vol.82. — Suppl.3. — P.III—676.

Поступила 30.07.99.

*В.А.Дегтярев*

## РОЛЬ КОМПЛЕКСНОГО ФЛЮОРОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ РАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ В РАСПОЗНАВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г.Обнинск

### COMBINED FLUOROGRAPHIC EXAMINATION OF COAL MINERS IN THE DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL LUNG EMPHYSEMA

*V.A.Degtyarev*

#### Summary

A complex clinical and fluorographic examination of thoracic organs was carried out in 3287 coal miners using the procedure of fluoropneumopolygraphy which enables to increase the efficiency of a diagnosis of occupational lung diseases during prophylactic examinations of miners by 21.2%. Due to that the significance of fluorography for recognition of adaptive human body possibilities in underground working conditions and detection of patients with respiratory disadaptive disturbances depending on a work length was found to be higher.

#### Резюме

Проведено комплексное клинко-флюорографическое исследование органов грудной полости у 3287 рабочих угольных шахт. Использована методика флюоропневмополиграфии, применение которой при профилактических обследованиях шахтеров повышает эффективность диагностики профессиональных заболеваний легких на 21,2%. При этом достоверность флюорографии в распознавании адаптационных возможностей организма к условиям подземного труда и выявлении лиц с респираторными дезадаптационными расстройствами в зависимости от стажа работы становится выше.

В системе ежегодных профилактических осмотров и при диспансерном наблюдении рабочих угольных шахт лидирующие позиции сохраняет флюорография, так как диагностика различных патологических состояний органов дыхания, неверифицированных рентгенологически, оказывается зачастую ошибочной и поздней [5]. Однако методика обычного флюорографического исследования не в полной мере отвечает задачам предклинической диагностики заболеваний легких ввиду ее преимущественной ориентации на распознавание морфологически развитых симптомов патологического процесса. Из сферы диагностического интереса ускользают ранние морфофункциональные признаки, которые по степени своей выраженности не получают отображения на флюорограммах.

Преодоление этих недостатков достигается путем совершенствования методики и техники флюорографического исследования таким образом, чтобы в процессе обследования обеспечивалась возможность своевременного распознавания не только морфологических проявлений, но и функциональной семиотики внешнего дыхания рабочих. На это еще в 1967 г. указывал *А.А.Лемберг*, который отмечал, что ранним проявлением пневмокониозов следует считать фазу еще развивающихся нарушений функции внешнего дыхания, в том числе и эмфиземы, обнаружение которых возможно,

главным образом, путем использования функциональных методик рентгенологического исследования [3].

С учетом значительного опыта использования рентгенофункциональных методик при диагностике заболеваний легких установлено, что с помощью рентгенологических методов исследования можно объективно определять изменения биомеханики внешнего дыхания в условиях покоя, различных степеней физической нагрузки и в процессе профессиональной адаптации [1]. Своевременное выявление функциональных изменений в легких, вызванных условиями труда, открывает новые возможности диагностики профессиональных заболеваний органов дыхания у шахтеров и дает возможность повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Целью настоящего исследования является обобщение результатов научно-практической работы по эффективности и значимости рентгенофункционального исследования органов дыхания в системе комплексного профилактического и диспансерного обследования шахтеров угольных шахт.

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости наряду с обзорной флюорографией применялась методика флюоропневмополиграфии, сущность которой изложена в методических рекомендациях [4]. Всего обследовано 3287 рабочих и служащих

Таблица

## Характеристика обследованных рабочих шахт по основным специальностям

Специальность	Число обследованных	%
Проходчики	377	20,5
Крепильщики	285	15,5
Горнорабочие	205	11,1
Рабочие горноочистных забоев	566	30,8
Электрослесари	395	21,4
Машинисты горных комбайнов	12	0,7
<b>Всего</b>	<b>1840</b>	<b>100</b>

шахт в возрасте от 18 до 55 лет с учетом производственного стажа. Из них 1840 составляли рабочие подземного труда с повышенной запыленностью и 1447 — специалисты поверхностных служб шахт. В первую группу входили проходчики, крепильщики, горнорабочие, рабочие горноочистных забоев, электрослесари и машинисты горных комбайнов (табл.).

При изучении обзорных флюорограмм и флюоропневмополиграмм у 69% обследованных рабочих и инженерно-технических работников (2261 человек: 1405 специалисты подземного и 856 — наземного труда) в легких не обнаружено каких-либо морфологических или функциональных нарушений. На флюоропневмополиграммах у них определялось гармоничное физиологическое состояние регионарной легочной вентиляции во всех отделах правого и левого легких (рис.1).

При количественном анализе флюоропневмополиграмм установлено, что разница оптической плотности квадратов вдоха и выдоха для верхних отделов составляла 0,5 ед. опт. пл., средних — 0,6 и нижних отделов — 0,65 ед. опт. пл. Коэффициент респираторного расширения грудной клетки находился в пределах 57%. Дыхательная экскурсия диафрагмы равнялась в среднем 58 мм, ребер — 14 мм и средостения — 20 мм.

У 31% обследованных (1026 человек: 591 — специалисты поверхностных служб шахт и 435 — подземного труда) со стороны органов дыхания были выявлены различного рода как функциональные, так и морфологические изменения. Преобладание патологических изменений в легких и перестройка дыхания наблюдались у специалистов наземных служб. Это объясняется более строгим медицинским отбором шахтеров, допускаемых к труду в подземных условиях, и частью специалистов, выведенных на поверхностные работы по состоянию здоровья.

Нарушение функции органов дыхания у рабочих поверхностного труда было вызвано наличием хронических неспецифических изменений в легких, посттуберкулезными остаточными проявлениями, плевральными спайками и др.

Учитывая выполнение поставленной задачи исследования, наибольший интерес представляют результаты

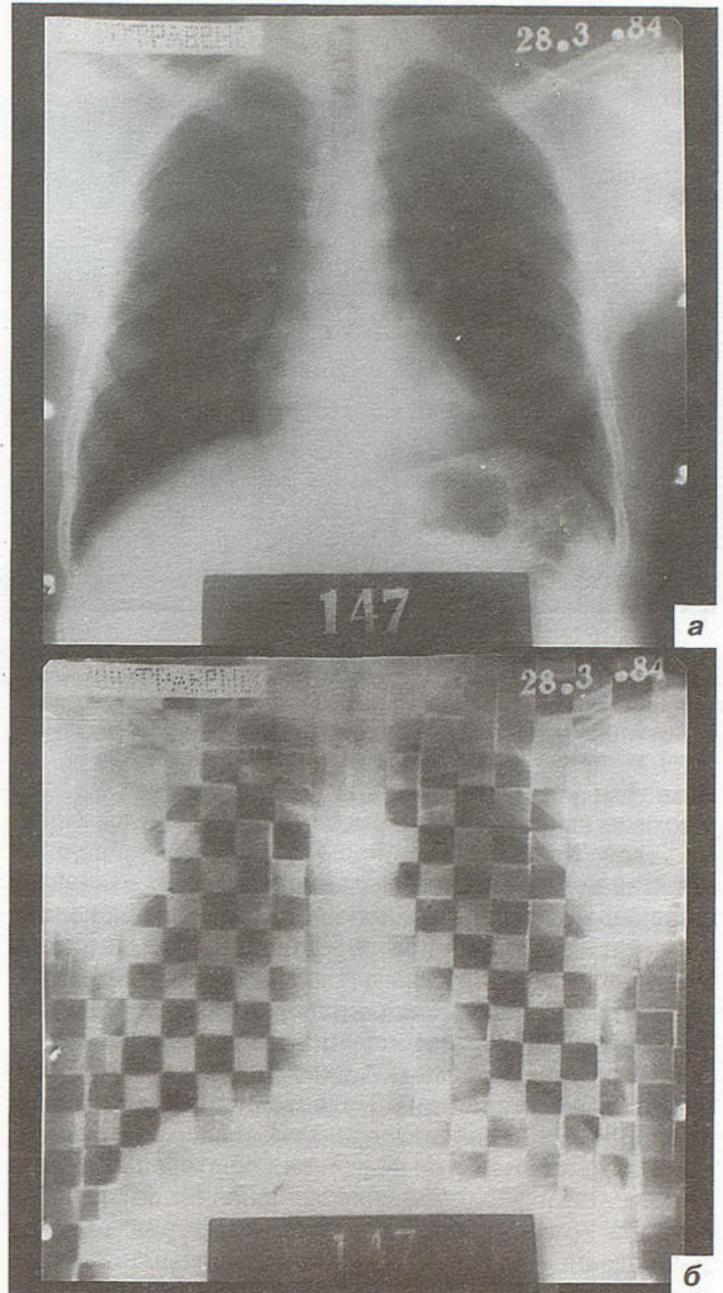


Рис.1. Обзорная флюорограмма (а) и флюоропневмополиграмма (б), выполненные в момент максимального вдоха (темные квадраты) и полного выдоха (светлые квадраты) мужчины 28 лет (норма).

профилактического флюорографического обследования рабочих, занятых непосредственно на работе в подземных условиях. У 1405 (76%) из них в легких никаких изменений выявлено не было, а обнаружены признаки адаптационной перестройки внешнего дыхания к условиям подземного труда. При изучении флюорографических данных этой группы рабочих регионарных изменений легочной вентиляции у них не наблюдалось, а имело место гармоничное ее усиление на всем протяжении легочных полей с обеих сторон. Разница оптической плотности квадратов вдоха и выдоха возрастала в сравнении с должными величинами в среднем на 10—20%, экскурсия диафрагмы — на 20—30%, ребер — на 10—15%. Увеличилась

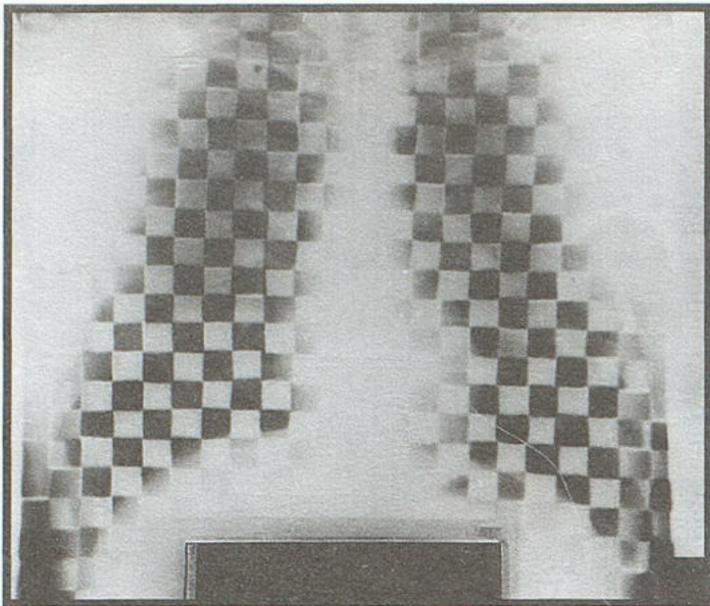


Рис.2. Флюоропневмополиграмма грудной клетки рабочего К., 23 лет, горноочистного забоя со стажем работы 10 месяцев. В легких патологических изменений нет. Гиперфункция верхних отделов легких, выравнивание оптической плотности квадратов вдоха и выдоха во всех легочных полях, увеличение дыхательной кинетики диафрагмы и ребер.

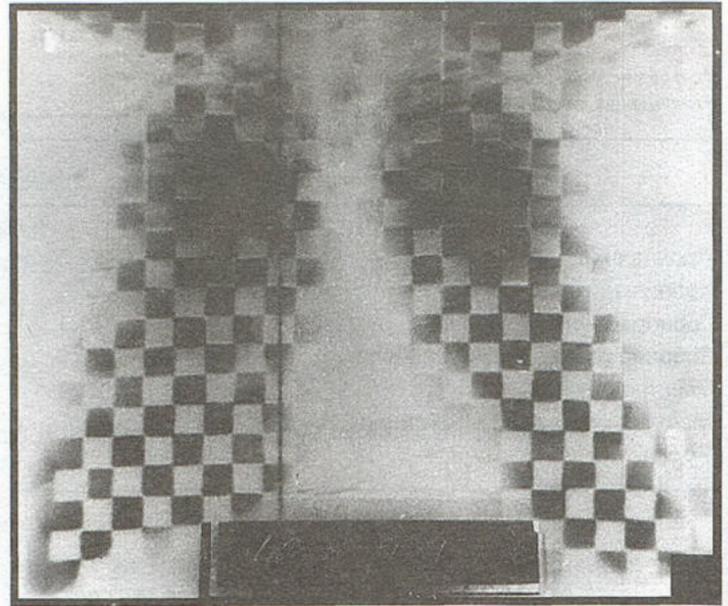


Рис.3. Флюоропневмополиграмма грудной клетки проходчика В., 26 лет, с подземным стажем работы 5 лет. Начальная перестройка вентиляционной функции верхних отделов легких по эмфизематозному типу. Дыхательная экскурсия диафрагмы и ребер увеличена.

также респираторная изменчивость сердца (средостения), что, естественно, связано с общим адаптационным усилением биомеханики дыхания в условиях активного физического труда. Наиболее быстрое и выраженное развитие адаптационной перестройки функции дыхания у шахтеров наблюдается в первый год, затем продолжается на протяжении 3—5 лет. После этого срока адаптационные изменения сохраняются на одном и том же уровне, если не присоединяются сопутствующие заболевания или дизадаптационные симптомы.

У 435 (23,6%) обследованных имелись анатомические и функциональные изменения со стороны органов дыхания. Морфологические изменения со стороны органов грудной клетки у этой категории рабочих наблюдались в 44 (2,4%) случаях и проявились в виде хронического бронхита, хронической пневмонии, остаточных посттуберкулезных изменений, плевральных спаек и сращений, а также нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Наиболее важными оказались результаты флюоропневмополиграфического исследования, позволившие выявить явления респираторной дизадаптации у 391 (21,2%) рабочего подземного труда, которые при обычном флюорографическом обследовании не улавливались, и эти обследуемые относились к группе здоровых лиц. Из них у 97 профессиональный стаж работы составлял от 6 месяцев до 5 лет. У 118 — 6—15 лет и у 176 обследованных — более 15 лет. Дизадаптационный симптомокомплекс проявлялся в основном в нарушении регионарной легочной вентиляции в подключичных и в меньшей степени верхушечных отделах легких. Эти участки легочной ткани расположены, как известно, в зоне интерференции дыхательных волн, создаваемых встречными потоками респираторной функции диафрагмы и ребер, вызывающих наиболее

глубокие органические и функциональные изменения в легких [2]. Одним из характерных дизадаптационных симптомов является развитие регионарной эмфиземы в указанных отделах, обусловленной, как мы полагаем, дыхательной перегрузкой легких.

Для регионарной дизадаптационной перестройки внешнего дыхания характерно развитие следующего симптомокомплекса. Первоначально в подключичных зонах возникают явления гиперфункции, при которой вентиляционная активность верхних отделов легких неадекватно увеличивается по сравнению со средними и нижними. На флюоропневмополиграммах это проявляется в виде выравнивания оптической плотности квадратов вдоха и выдоха на всем протяжении легочных полей (рис.2). Естественно, что при этом соответственно увеличивается респираторная подвижность диафрагмы, ребер и средостения. В последующем на 2—5-м году подземного стажа симптом выравнивания дыхательной активности различных отделов легких переходит в следующую фазу — эмфизематозного вздутия подключичных и верхних отделов легких. Появляется симптом так называемой эмфизематозной нивелировки квадратов вдоха и выдоха (рис.3). Оптическая разница флюорограмм вдоха и выдоха этих участков снижается до 0,15—0,3 ед. опт. пл. Симптом эмфизематозной нивелировки является объективным признаком нарушения механизма выдоха из соответствующих зон легких и постепенного увеличения в них остаточного дыхательного объема воздуха. Дыхательная функция диафрагмы, ребер и средостения в этот период не нарушается. Наиболее выраженные признаки дизадаптационной перестройки дыхания у шахтеров выявлены через 6—15 лет работы в условиях повышенной запыленности. На флюорограммах и флюоропневмополиграммах у них виден типичный симпто-

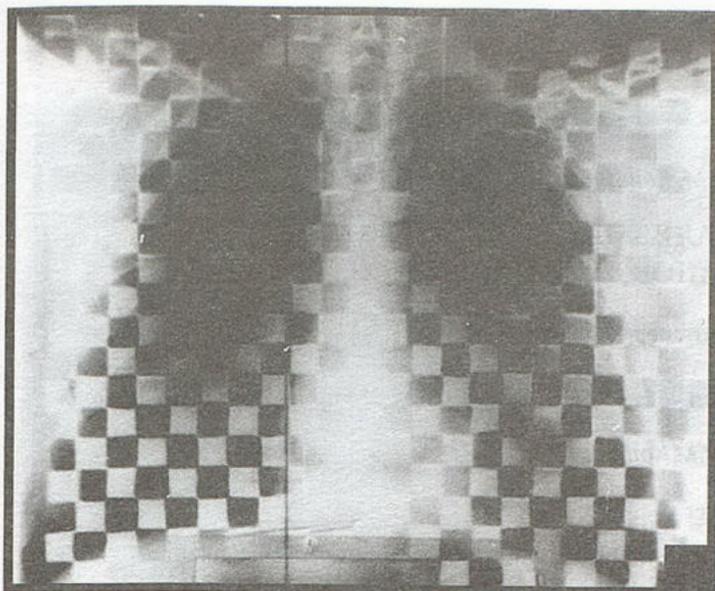


Рис.4. Флюоропневмополиграмма грудной клетки проходчика Н., 34 лет, с подземным стажем работы 15 лет. Значительные эмфизематозные изменения, захватывающие верхние и средние отделы легких. Респираторная экскурсия диафрагмы и ребер увеличена.

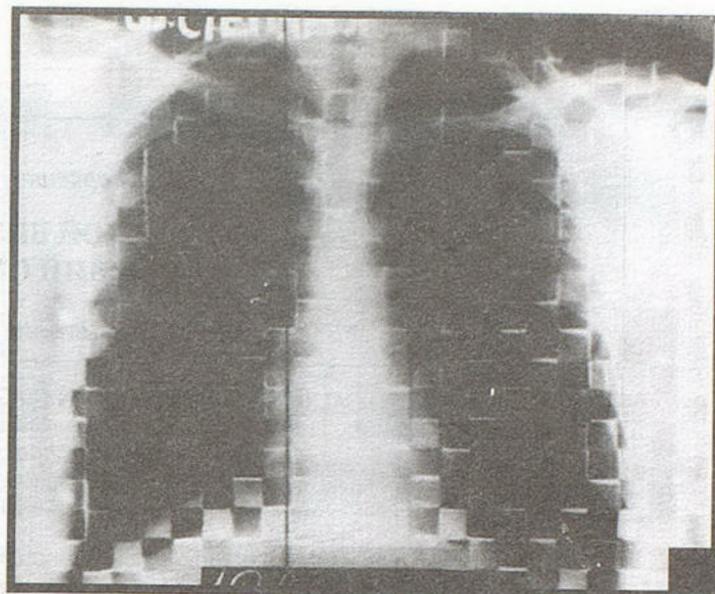


Рис.5. Флюоропневмополиграмма грудной клетки горнорабочего М., 45 лет, с подземным стажем работы 21 год. Выраженные эмфизематозные изменения легких, проявляющиеся в виде "черной" нивелировки квадратов вдоха и выдоха, захватывающие все отделы легких со снижением респираторной подвижности диафрагмы и ребер.

мокомплекс эмфизематозных изменений на всем протяжении легочных полей со снижением дыхательной подвижности ребер, диафрагмы и смещаемости средостения (рис.4,5).

Функциональные регионарные нарушения легочной вентиляции являются начальной фазой развития профессиональных заболеваний легких, так как классические симптомокомплексы пневмокониозов, пылевых бронхитов или эмфиземы связаны с нарушением биомеханики дыхания, поскольку в зонах с наиболее выраженной гиповентиляцией происходит депонирование пылевых частиц.

В процессе комплексного флюорографического обследования шахтеров было подмечено также, что расстройства легочной вентиляции и биомеханики дыхания приводят к постепенному формированию хронического легочного сердца, ранними симптомами которого являются гипертензия в малом круге кровообращения и гипертрофия правого желудочка.

Полученные данные свидетельствуют о том, что флюоропневмополиграфическое исследование рабочих угольных шахт обеспечивает выявление ранних особенностей адаптации органов дыхания к подземным условиям работы, а также определение развития дизадаптационных расстройств легочной вентиляции. При этом обеспечивается своевременное выявление симптомов профессионального заболевания, позволяющее формировать группы риска для проведения углубленного клинико-рентгенологического их дообследования. Все лица с выявленными дизадаптационными расстройствами легочной вентиляции были взяты на диспансерный учет и им были проведены специальные профилактические мероприятия, что способствовало резкому снижению общей заболеваемости, утрате и повышению производительности труда шахтеров.

Таким образом, проведенное исследование дает основание утверждать, что использование функциональных методов в комплексно флюорографическом обследовании обладает значимой диагностической эффективностью в распознавании профессиональной эмфиземы легких у рабочих угольных шахт на всех этапах адаптационной и дизадаптационной перестройки организма к условиям подземного труда. Дизадаптационные нарушения легочной вентиляции, выявленные у 21,2% рабочих, проявляются первоначально в виде локальных зон гиповентиляции, преимущественно эмфизематозного характера, располагающихся в верхних отделах легких, степень выраженности и распространенности которых возрастает по мере увеличения профессионального стажа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов И.С., Дегтярев В.А., Волков В.С. и др. Биомеханика грудной клетки в процессе физической нагрузки и покоя // Биомеханика кровообращения, дыхания и биологических тканей.— Рига, 1981.— С.139—147.
2. Амосов И.С., Фирсова П.П., Дегтярев В.А. и др. Рентгенодиагностика расстройств реберного механизма дыхания // Воен.-мед. журн.— 1984.— № 3.— С.39—43.
3. Лемберг А.А. Рентгенодиагностика профессиональных заболеваний в промышленности и сельском хозяйстве // Съезд рентгенологов и радиологов УССР, 4-й: Труды.— Киев, 1967.— С.17—24.
4. Методика и техника флюоропневмополиграфического исследования шахтеров: Метод. рекомендации / Цыб А.Ф., Амосов И.С., Дегтярев В.А. и др.— Обнинск, 1985.
5. Cyb A.F., Amosov I.S., Degtjarev V.A. et al. Erfahrungen mit röntgenfunktionellen Dispensaireuntersuchungen von Arbeitern in Kohlegruben zur Früherkennung von pulmonalen Berufskrankheiten // Radiol. diagn. (Berl.).— 1990.— Bd 31, № 1.— S.63—69.

*В.П.Харченко, П.М.Котляров*

## МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Российский научный центр рентгено радиологии МЗ РФ

MEDICAL IMAGING METHODS IN DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISEASES

*V.P.Kharchenko, P.M.Kotlyarov*

### Summary

Based on the assessment of radiological, computed tomographic, magnetic resonance, ultrasonic and other methods of radial diagnostics 3820 patients with various respiratory diseases were examined. Radiological syndromes of the diseases were classified. An algorithm was created for usage of the methods depending on clinical situation. A diagnostic logic is demonstrated on the example of the lung transparenсe disturbance syndrome.

### Резюме

На основании анализа данных рентгенологического, компьютерно-томографического, магнитно-резонансного, ультразвукового и других методов лучевого обследования 3820 больных с различными патологическими изменениями органов дыхания систематизированы рентгенологические синдромы заболеваний, разработана схема алгоритма применения методик в зависимости от клинико-диагностической ситуации. На примере синдрома нарушения легочной прозрачности разбирается логика постановки диагноза.

Заболевания бронхолегочной системы широко распространены среди населения. Диагностика многих из них основывается на рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), ультразвуковом исследовании (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки [1,2,3,5,7,8,9]. Методы медицинской визуализации (лучевой диагностики), несмотря на различные способы получения изображения, отражают макроструктуру и анатомо-топографические особенности органов дыхания. Сочетанный анализ их данных, общепринятый в мировой практике, дает возможность повысить чувствительность и специфичность каждого из них, перейти от вероятностного к нозологическому диагнозу.

Проведен анализ данных лучевой диагностики, полученных при обследовании 3820 больных пневмонией различной этиологии, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), туберкулезом, раком легкого. Рентгенография и РКТ — наиболее часто применяемые методы при заболеваниях органов дыхания. Частота использования продольной томо- и зонографии, ангиопульмонографии с внедрением в клиническую практику РКТ уменьшилась.

Традиционная рентгенография грудной клетки — основной метод первичного обследования органов грудной клетки. Это обусловлено небольшими лучевой нагрузкой и стоимостью исследования по сравнению с другими методами при довольно высокой информативности. Современные рентгеновские аппараты, при-

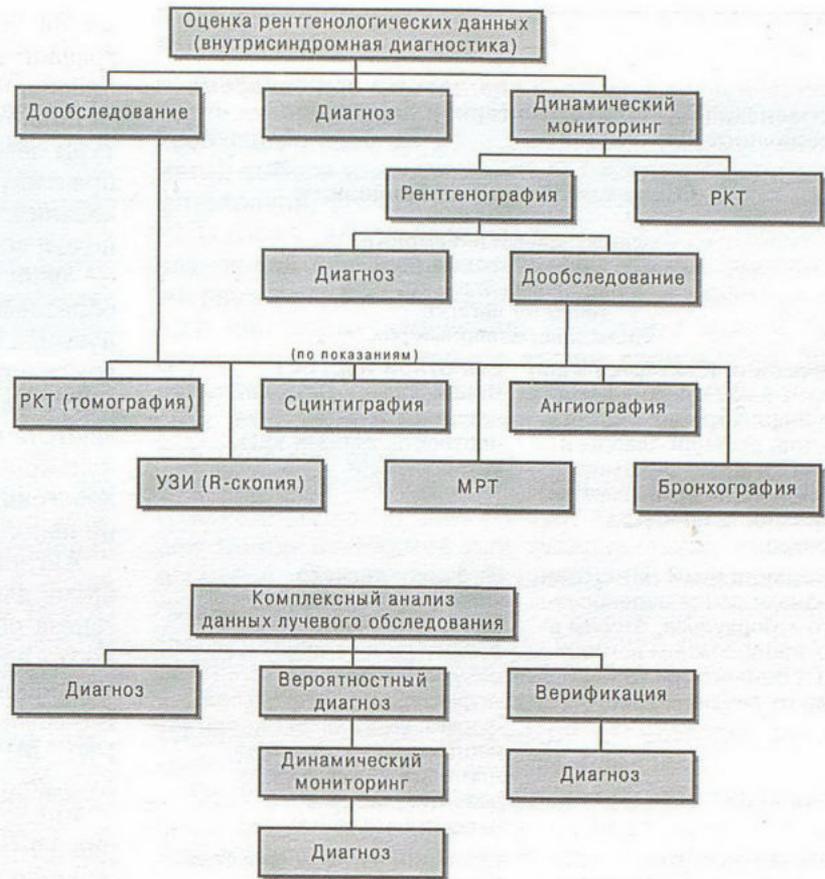
боры с цифровой обработкой изображения на порядок снизили дозу облучения, повысив качество изображения, которое стало возможным подвергать компьютерной обработке, хранить в памяти. Отпала необходимость в рентгеновской пленке, архивах. Появилась возможность передачи изображений по кабельным сетям, обработки на мониторе. Обзорная рентгенография грудной клетки проводится всем пациентам с подозрением на патологию органов дыхания. Продольная томография легких — метод послойного исследования — используется в традиционной рентгенологии у 10—15% пациентов для уточнения данных обзорной рентгенографии о макроструктуре зоны патологических изменений легочной ткани, корней легких, средостения. Ограничения метода — высокий повреждающий эффект от лучевой нагрузки, трудности в распознавании “малых” макроструктурных изменений легких, плевры.

РКТ из-за большой разрешающей способности потеснила продольную томографию. Тонкие срезы органов грудной клетки, компьютерная обработка информации, возможность контрастного усиления позволяют распознавать изменения размером 0,5 мм и более, визуализировать бронхиолы, трахеобронхиальные структуры, лимфоузлы средостения диаметром от 3—4 мм. Ограничение РКТ — высокая стоимость исследования, недостаточная пропускная способность при проведении массовых скрининговых обследований. Абсолютными показаниями для РКТ грудной клетки являются: 1) спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, 2) опухоли

**Скрининг**  
Двухпроекционная рентгенография - РКТ грудной клетки\*

**Синдромы**

1. Периферическое образование
2. Прикорневое образование
3. Пристеночное, наддиафрагмальное образование
4. Сегментарное, полисегментарное изменение прозрачности
5. Диссеминированное очаговое поражение
6. Линейно-сетчатые тени
7. Плевральный выпот
8. Патология средостения
9. Изменение формы, положения трахеи
10. Увеличение лимфоузлов
11. Оперированное легкое
12. "Неизмененное легкое" (клиника за патологию легких)



\* - сравнение с данными предыдущих рентгенологических исследований

Рис. Рентгенологические синдромы и алгоритм лучевой диагностики заболеваний органов дыхания.

плевры, уточнение природы плевральных наслоений, плевриты неясной этиологии, 3) уточнение природы и распространенности очаговых, инфильтративных изменений, 4) оценка лимфатических узлов средостения, корней легких, 5) объемные образования в средостении, 6) отсутствие патологических изменений в легких, средостении по данным обычной рентгенографии при наличии клиничко-лабораторных данных за таковые.

Метод МРТ рядом авторов рассматривался как альтернатива РКТ при исследовании бронхолегочной системы. Следует отметить значительный прогресс метода в улучшении качества визуализации легочной, лимфоидной ткани за счет совершенствования техники и уменьшения времени, необходимого для получения изображения. К достоинствам МРТ относится четкая дифференциация сосудистых структур, жидкости, трахеи и крупных бронхов, возможность уточнения свойств опухолей в процессе контрастного усиления, прорастание их в сосуды, смежные органы, отсутствие лучевой нагрузки на пациента. МРТ становится методом выбора в диагностике патологических изменений в лимфоидной ткани легких, средостения. Однако такие недостатки метода, как отсутствие визуализации бронхоальвеолярной ткани, длительность исследования, клаустрофобия у 20—30% пациентов, более высокая, чем у РКТ, стоимость, пока ограничивают возможность использования МРТ в пульмонологической практике. Абсолютные показания к МРТ — подозрение на сосудистый генез патологических изменений в легких,

патологические изменения в средостении, жидкостьсодержащие очаговые изменения (кисты различного генеза, опухоли плевры, плевриты неясного генеза).

Рентгеноскопия легких до настоящего времени используется для дифференциальной диагностики жидкости и плевральных наслоений, изучения дыхательной функции легких при подозрении на небольшую опухоль бронха, выполнения прицельных рентгеновских снимков с целью оценки тонкой внутренней макроструктуры очага, особенно при его пристеночной локализации. Недостаток метода — значительная лучевая нагрузка на пациента, которая зависит от ряда факторов — типа аппарата, опыта врача-рентгенолога, степени тяжести пациента, эффективная доза может достигать 0,4 МЗв/мин [4]. Показания для рентгеноскопии — изучение вентиляции легких при подозрении на малую опухоль бронха по данным обзорной рентгенографии. Для определения жидкости рентгеноскопия вытесняется ультразвуковым методом исследования.

УЗИ легких, органов средостения прочно вошло в повседневную практику пульмонологии. Показания к использованию метода, зона сканирования определяются по данным рентгенографии, РКТ. Абсолютными показаниями являются: наличие жидкости в плевральной полости, пристеночно, диафрагмально расположенные образования грудной клетки, необходимость уточнения состояния лимфатических узлов по ходу крупных сосудов средостения, надключичных, подмышечных. УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовид-

Т а б л и ц а

## Трактовка данных лучевой диагностики при синдроме "Сегментарное, полисегментарное нарушение прозрачности"

Наиболее вероятные заболевания:	
пневмония, туберкулезный пневмонит, центральная форма рака, плевральный выпот, инфаркт легкого, бронхоальвеолярный рак.	
<b>Пневмония (бактериальная)</b> острое начало, неоднородная инфильтрация 1-2 сегментов, реакция плевры и корня, быстрая динамика рентгенологической картины, сохранность просвета бронхов	<b>Выпотной плеврит</b> Линия Эллиса-Демуазо, однородная тень, высокая плотность, данные УЗИ, латероскопии
<b>Туберкулезный пневмонит</b> признаки ранее перенесенного туберкулеза, отсевы в противоположном легком, длительное отсутствие динамики от лечения, каверны	<b>Инфаркт легкого</b> клиника (острое начало, боли, кровохарканье), обеднение легочного рисунка, появление инфильтрации треугольной формы, высокая плотность, неоднородная структура, длительное обратное развитие, исход в пневмосклероз
<b>Центральный рак</b> Гиповентиляция, ателектаз, инфильтрация, культя, локальное сужение, неровность бронха, смещение средостения, увеличение лимфоузлов, метастазы в легкое, плевру	<b>Бронхиоальвеолярный рак</b> Стертая клиническая картина, инфильтрация с вакуолеобразными просветлениями, очаги в других отделах легких, увеличение лимфоузлов, длительное отсутствие рентгенологической динамики.

ной и молочной желез в значительной мере облегчает понимание природы очаговых изменений в легких и лимфоузлах средостения. И наоборот, при раке легкого сонография — метод выбора в уточнении возможного распространения опухоли, метастазов в печень, надпочечник, другие органы.

Бронхография легких, тактика и методика ее выполнения коренным образом изменились с внедрением бронхоскопии. Трансназальная катетеризация одного из главных бронхов с введением масляных контрастных веществ ушла в прошлое. Оптимальна бронхография в процессе бронхоскопии (при участии рентгенолога и проведении в рентгеновском кабинете) с введением 20 мл 76% урографина, верографина (или другого водорастворимого 3-атомного контрастного вещества). Контрастное вещество прицельно вводится в долевоую или сегментарный бронх зоны интереса. Низкая вязкость водорастворимых веществ обеспечивает их проникновение до мелких бронхов. Контрастные вещества всасываются через слизистую бронха, в течение 5—10 секунд исчезая из его просвета. Этого времени достаточно для выполнения рентгеновского снимка и визуализации макроструктуры бронхов изучаемой области. Сочетанный анализ визуальной и другой инфор-

мации, полученной в процессе бронхоскопии, бронхографии, повышает чувствительность, точность и специфичность методик.

Радионуклидные методы исследования макроструктуры легких в связи с внедрением РКТ в клиническую практику стали применяться более избирательно. Показания к использованию сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$  — подозрение на тромбоз легочной артерии, с Ga — один из способов уточнения природы очагового образования в легких. Повышенное накопление радионуклида в очаге в сочетании с данными традиционной рентгенографии и РКТ с высокой степенью вероятности могут указывать на злокачественность образования. Частота применения радионуклидных исследований в пульмонологии в настоящее время ограничена из-за дороговизны изотопов, трудности их получения, ограничения показаний к применению метода.

Ангиопульмонография используется в настоящее время для дифференциальной диагностики сосудистого генеза образований, аномалий развития сосудов, легкого, при тромбозах легочных артерий, для уточнения взаимосвязи опухоли легкого с сосудами. Возможность получения аналогичной информации при РКТ, МРТ уменьшило частоту использования ангиопульмонографии.

Анализ рентгенограмм грудной клетки выявляет ряд рентгенологических синдромов, каждый из которых для приближения к нозологическому диагнозу требует определенного алгоритма дообследования (рис.). Таким образом возможно распознать пневмонию, туберкулез, рак легкого. Для приближения к нозологическому диагнозу применяется обычная томография, УЗИ, РКТ и даже рентгеноскопия легких. Определение нозологии не всегда позволяет отказаться от РКТ, так как при раке легкого, опухоли плевры, средостения встает вопрос о распространенности процесса.

На примере синдрома сегментарного, полисегментарного нарушения прозрачности легкого (как наиболее часто встречающегося в практике) рассмотрим возможности сочетания анализа клинико-лабораторной картины и данных лучевого обследования.

Молодой возраст, острое начало, картина крови воспалительного характера, данные физикального исследования плюс наличие инфильтративных изменений в легких позволяют поставить диагноз острого воспаления с точностью 90—95% и, как правило, не требуют других лучевых методов дообследования. Инфильтрация легочной ткани со стертой клинической картиной, отсутствие реакций плевры ставят вопрос о раке легкого, других патологических процессах. В этих ситуациях для уточнения внутренней макроструктуры, оценки состояния лимфатических узлов корней легкого, средостения необходимо проведение РКТ. Данные РКТ уточняют макроструктуру изменений — локализацию, внутреннюю структуру зоны патологических изменений, наличие или отсутствие других изменений. Нозологическая трактовка данных РКТ и рентгенографии возможна у 60—70% пациентов, у остальных выставляется диагностический вероятностный ряд нозологий. Дальнейшее продвижение к диаг-

нозу возможно путем динамического мониторинга — периодическим повторением лучевого обследования и сравнения данных с предыдущими, или, если это возможно, выполнение бронхоскопии с биопсией (в случае необходимости с бронхографией, бронхиальным лаважом и т.д.), или трансторакальной пункции. Методически правильно выполненная пункция позволяет получить ответ о нозологии патологического процесса в 90—95% случаев. Основные дифференциально-диагностические признаки, указывающие лучевому диагносту на возможность тех или иных нозологий, представлены в таблице.

Для инфильтративного процесса воспалительной этиологии в легких (острые бактериальные, грибковые пневмонии, инфильтративная форма туберкулеза) характерна различная динамика в процессе лечения, что является важным диагностическим критерием в установлении этиологии процесса. Отношение пневмоний бактериального происхождения к грибковым и туберкулезу составляет, в зависимости от региона, 10—20 к 1. Поэтому, естественно, и клиницисты, и диагносты изначально ориентированы на лечение бактериальных пневмоний. Диагносту на этапе первичного обследования в большинстве случаев затруднительно по рентгеновской картине судить о нозологии, однако его может насторожить ряд нестандартных фактов (большая интенсивность затемнения, наличие старых туберкулезных изменений в легких, локализация инфильтрата в верхней доле и т.д.). В таких случаях в итоговом заключении после диагноза острой пневмонии необходимо высказать подозрение на возможность инфильтративной формы туберкулеза (туберкулезного пневмонита). В другой ситуации, когда на первичных рентгенограммах имеется массивный инфильтрат с поражением доли, всего легкого, массивным выпотом и очагами распада, выраженной реакцией корня, пневмония Фридендера, как правило, не вызывает сомнения.

Повторное рентгенологическое исследование больных острой пневмонией проводится в зависимости от клинической картины течения болезни. Улучшение клинико-лабораторных показателей под влиянием лечения, быстрое выздоровление пациента дает основание отложить рентгенографию к выписке пациента.

Ухудшение клинико-лабораторной картины, отсутствие эффекта от проводимой терапии настоятельно требуют контрольного рентгенологического исследования. При этом возможно несколько вариантов развития событий:

- отрицательная рентгенологическая динамика,
- отсутствие динамики,
- слабopоложительная или слабоотрицательная динамика.

Отрицательная динамика, как правило, выражается в увеличении инфильтративных изменений, появлении распада, нередко нарастают плеврит, реакция корней легких, возможно появление воспалительных очагов в противоположном легком. Данная рентгенологическая картина указывает на неадекватность терапии, ослабление защитных механизмов пациента. Для уточнения объема поражения, ранней диагностики возможной

эмпиемы плевры, характера выпота (появление включений повышенной эхогенности, пузырьков газа, помутнение жидкости, образование затеков в легочную ткань — неблагоприятный диагностический признак) необходимо проведение УЗИ грудной клетки. РКТ — метод выбора в определении распространенности инфильтрации, уточнения зоны распада легочной ткани. РКТ имеет немаловажное значение в определении возможной причины тяжелого течения пневмонии — впервые выявляет различные аномалии развития легкого (кистозные изменения, гипоплазия доли и т.д.), которые ранее в процессе жизни пациента не были распознаны. Последующий диагностический мониторинг этой группы пациентов зависит от течения клинической картины.

В ситуации со слабоотрицательной динамикой рентгенологической картины следует задуматься о грибковом генезе пневмонии или туберкулезной этиологии процесса. Здесь также показано РКТ-исследование легких — выявление старых туберкулезных изменений (кальцинатов в инфильтрате, верхних долях легких, лимфоузлах корней) даст определенную уверенность в туберкулезном характере поражения. Отсутствие вышеперечисленных изменений не позволит исключить грибковый генез заболевания.

Отсутствие или слабopоложительная динамика в большинстве случаев заставляет подозревать опухоль легкого с нарушением вентиляции доли, сегмента и развитием вторичной пневмонии. Нередко при контрольной рентгенографии на фоне уменьшения интенсивности инфильтрата выявляется опухолевый узел, с зонами распада или без таковых. В случае отсутствия явных признаков опухоли следует прибегнуть к бронхоскопии соответствующего бронха, РКТ легких. РКТ за счет тонкого послойного изучения легких может выявить собственно узловое образование, наличие метастатического поражения легких, плевры, лимфоузлов.

Таком образом, лучевые методы исследования располагают значительным потенциалом в уточнении природы и распространенности патологических изменений органов дыхания, в переходе от вероятностного к нозологическому диагнозу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Методы диагностики в пульмонологии. — М.: Медицина, 1980.
2. Кондрашев О.В. Обоснование тактики клинико-инструментального обследования больных острыми инфильтративными процессами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1998.
3. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний // *Materia medica*. — 1995. — № 5. — С.19—26.
4. Контроль доз облучения при рентгенологических исследованиях: Метод. рекомендации / Ставицкий Н.Н., Блинов Н.Н., Бархударов Р.М. и др. — М., 1998.
5. Харченко В.П., Котляров П.М. Методы медицинской визуализации в диагностике заболеваний бронхо-легочной системы // Российская ассоциация радиологов. Пленум: Тез. докл. — М., 1998. — С.26—27.
6. Харченко В.П., Котляров П.М. Рентгеновские методы в диагностике хронической обструктивной болезни легких // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г.Чучалина. — М., 1998. — С.145—159.

7. Costello P. Spiral CT of the thorax // Semin. Ultrasound, CT, MRI.— 1994.— Vol.15, № 2.— P.90—106.  
8. Felson B. Chest Roentgenology.— Philadelphia: W.B.Saunders, 1977.

9. Mathis G. Lungen und Pleurosonographie.— Heidelberg: Springer Verlag, 1996.

Поступила 90.07.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.233+616.24]—073.7

*В.П.Харченко, П.М.Котляров*

## УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПРИСТЕНОЧНЫХ, ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ

Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ

CHEST ULTRASONIC EXAMINATION IN NEAR-WALL AND DIAPHRAGMATIC FOCAL FORMATIONS

*V.P.Kharchenko, P.M.Kotlyarov*

### Summary

Forty-nine patients with various pulmonary, pleural and mediastinal pathology were examined with ultrasound. The ultrasonic approach was chosen after radiological and computed tomographic results had been analyzed. Ultrasound is a highly effective method for determination of cystic changes, lung cancer spreading, differentiation of various pleural diseases, differential diagnostics of retrosternal goitre, thymomas and lymphomas. This method is an important part of radial diagnostics of respiratory diseases. Its data make an origin of pathology more precise.

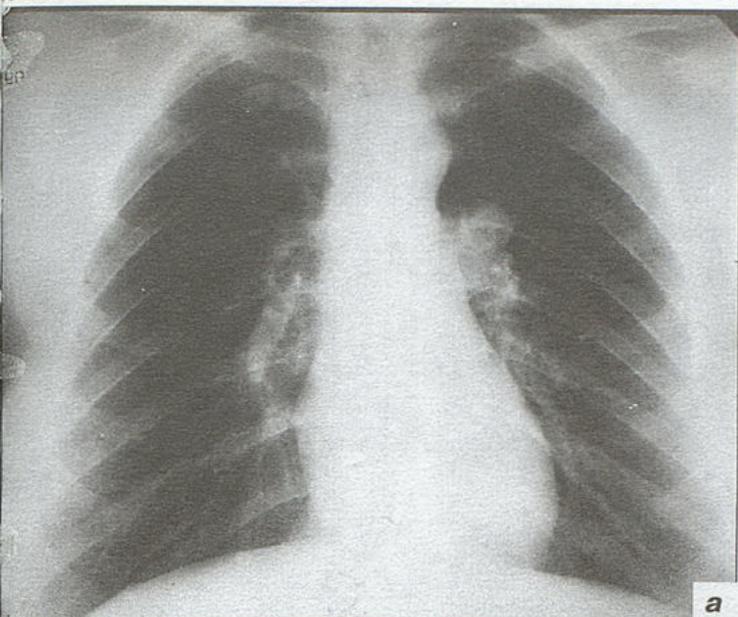
### Резюме

Проведено ультразвуковое исследование 49 больным с различной патологией легких, плевры, средостения. Выбор доступа осуществлялся после анализа рентгенологического, компьютерно-томографического исследований. УЗИ — высокоэффективный метод уточнения кистозной природы изменений, распространенности рака легкого, дифференциации генеза плевральных изменений, дифференциальной диагностики загрудинного зоба, тимом, лимфом. Метод — важная составляющая лучевой диагностики заболеваний органов дыхания, данные которого уточняют природу, нозологию изменений.

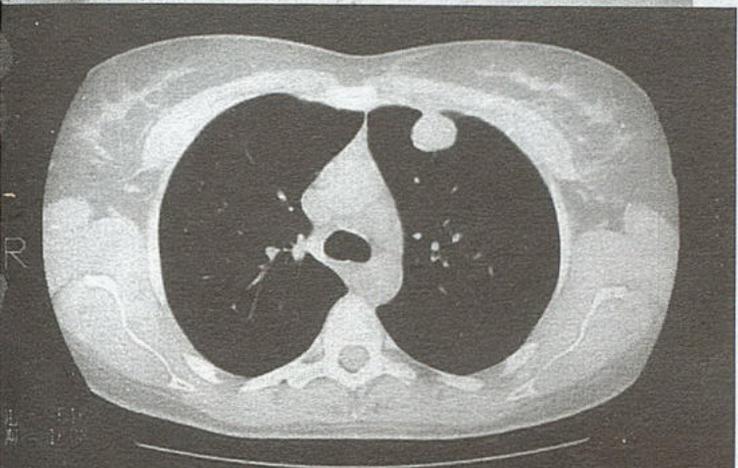
Ультразвуковое исследование (УЗИ) грудной клетки все шире используется в клинической практике для уточнения патологических изменений легких, плевры, средостения [1—4].

Выполнено УЗИ грудной клетки 49 пациентам с пристеночными, диафрагмальными очаговыми образованиями, выявленными при двухпроекционной рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). УЗИ выполнялось на аппаратах Aloka 630, Acuson 128XP. Использовались датчики 2,5—3,5—5 МГц, цветное, энергетическое доплеровское картирование (ЦДК, ЦДКЭ). Зона сканирования определялась после анализа данных рентгенологического исследования. В зависимости от области прилегания изменений к грудной клетке использовались межреберные промежутки, надключичный, югулярный, транспеченочный, селезеночный и транскардиальный доступы. Для верхних отделов грудной клетки использовались межреберный, трансюгулярный, надключичный доступы. Для нижних — субкостальный, транскардиальный в комбинации с межреберным. Распределение больных по нозологиям представлено в таблице. Диагноз верифицирован у 27 больных при пункции, операции.

Кисты, кистозные образования имели универсальные УЗ-признаки, характерные для кисты любого органа: жидкостьсодержащая, анэхогенная структура, симптом дорзального усиления, который усиливается дополнительными реверберациями УЗ от воздухосодержащей легочной ткани. Легочная ткань оттесняла и окружала кисту по периферии, листки плевры были сохранены (рис.1, а,б,в). В средостении киста наслаивалась на аорту, ее ветви, могла оттеснять их при больших размерах, отмечалась передаточная пульсация. ЦДК, ЦДКЭ давало возможность провести дифференциальную диагностику с аневризмой сосудов. Кисты средостения были аваскулярны, не связаны с сосудами. Характерную картину имели кисты перикарда — анэхогенная, жидкостьсодержащая структура вплотную прилежала одной из мышечных стенок сердца (рис.2, а,б). При сложном строении кисты возможно наличие повышено эхогенности перегородок, эхогенной взвеси (рис.3). Данная структура может указывать на паразитарный генез кистозного образования. При сравнении результатов рентгенологического, КТ-исследований киста предполагалась у 4 из 11 пациентов. Следует отметить, что денситометрия при РКТ далеко не всегда дает возм



**а**



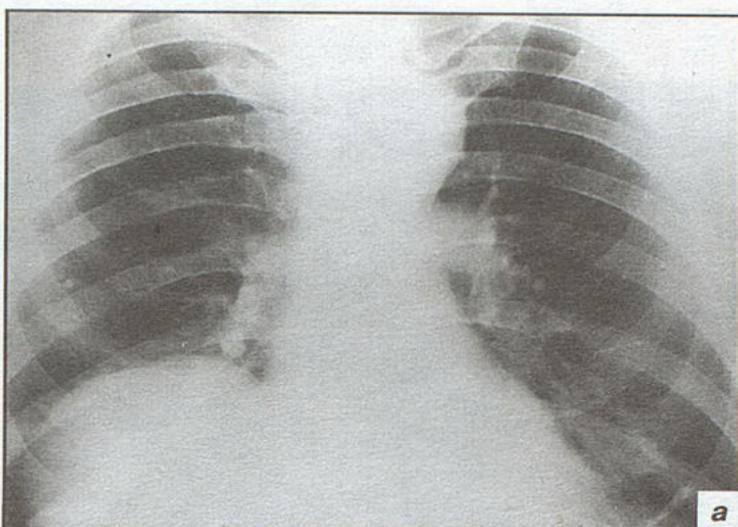
**б**



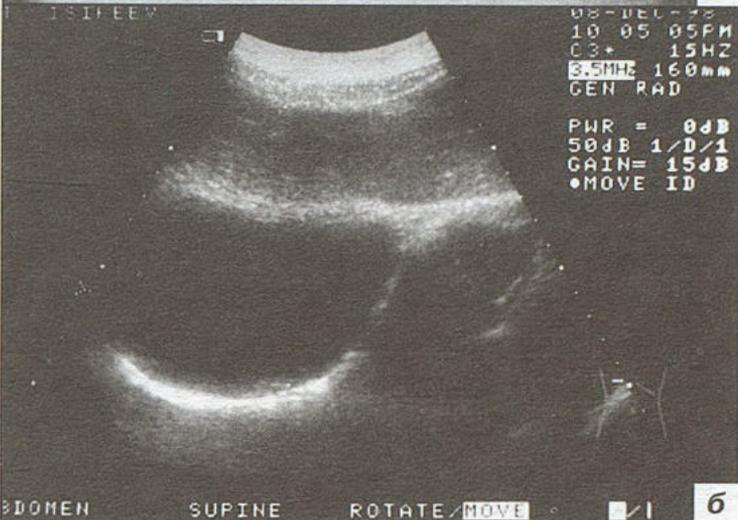
**в**

Рис.1. Киста верхней доли левого легкого.

а — Рентгенограмма — очаговое образование в левом легком, наслаивающееся на верхнюю часть корня легкого. б — Компьютерная томограмма — в 3 сегменте верхней доли легкого субплеврально образование однородной структуры 1,5x1,5 см. в — Сонограмма образования — субплеврально в легочной ткани анэхогенное, жидкостное образование с симптомом дорсального усиления.



**а**



**б**

Рис.2. Киста перикарда.

а — Рентгенограмма — в правом легочном поле образование, прилежащее к правым отделам сердца, однородной интенсивности, с четкими контурами. б — Сонограмма — жидкостьсодержащая структура, исходящая из перикарда правых отделов сердца.

ность ответить на вопрос о жидкостном характере образования, особенно при его небольших размерах.

Плевральные наслоения, осумкованные плевриты нередко принимаются за опухоль легкого, плевры по данным рентгенологического и РКТ-исследований. При УЗИ для плевральных наслоений было характерно увеличение расстояния между листками плевры, оттеснение, деформация легочной ткани с сохранностью висцерального и париетального листков плевры. Плевральные наслоения представлялись массами различной эхогенности, которая зависела от состояния осумковавшейся зоны. При полной организации это были гипозоногенные однородной структуры образования, иногда с единичными кальцинатами. При неполном осумковании жидкостные включения проявлялись гипо-, анэхогенными полостями, окруженными фиброзной тканью. Сохранность листков плевры в виде гиперэхогенных, равномерной толщины (1,5—2 мм) листков —



Рис.3. Сонограмма грудной клетки в левой подмышечной области — многокамерная киста, анэхогенное образование, раздвигающее легочную ткань, с высокоэхогенными перегородками.

основной дифференциальный диагностический признак от мезотелиомы (рис.4). Толщина плевральных наслоений могла варьировать от равномерной зоны между листками плевры до локально-бугристого “образования”, что, очевидно, обуславливалось характером осумкования у конкретного больного.

В отличие от плевральных шварт при опухолевом поражении исчезало УЗ-изображение листка (лисков) плевры. Толщина пораженного участка была неравномерной, опухоль как бы “стелилась” по пораженному листку на значительном протяжении, истончаясь к периферии. Опухоль плевры могла иметь кистозно-солидное строение, состояла при этом из множества гипоэхогенных участков типа пчелиных сот, между которыми просматривались структуры повышенной эхогенности. При локальной в рентгеновском, РКТ-изображении форме опухоли плевры УЗИ, помимо узловых изменений на плевре, выявляло поражения плевры в виде перестройки эхоструктуры и утолщения на том или ином расстоянии от основного очага. Нередко опухоль плевры сопровождается геморрагическим плевритом — на фоне анэхогенного жидкого содержимого визуализируются гипоэхогенные включения, эхогенная взвесь. УЗ-исследование дает более специфическую семиотику мезотелиом, чем рентгенологическое, РКТ-исследования, однако не может соперничать с ними в определении распространенности опухоли, инвазии легочной ткани.

Рак легкого визуализировался в виде гипоэхогенной с включениями повышенной эхогенности многоузловой с бугристыми контурами массы, оттесняющей и сдавливающей неизменную легочную ткань. В местах сдавления определялось усиление реверберации УЗ от легочной ткани. Внутри опухоли прослеживались хаотично расположенные участки повышенного отражения УЗ, что, однако, не меняло общий анэхогенный фон. УЗИ давало возможность получить более точные

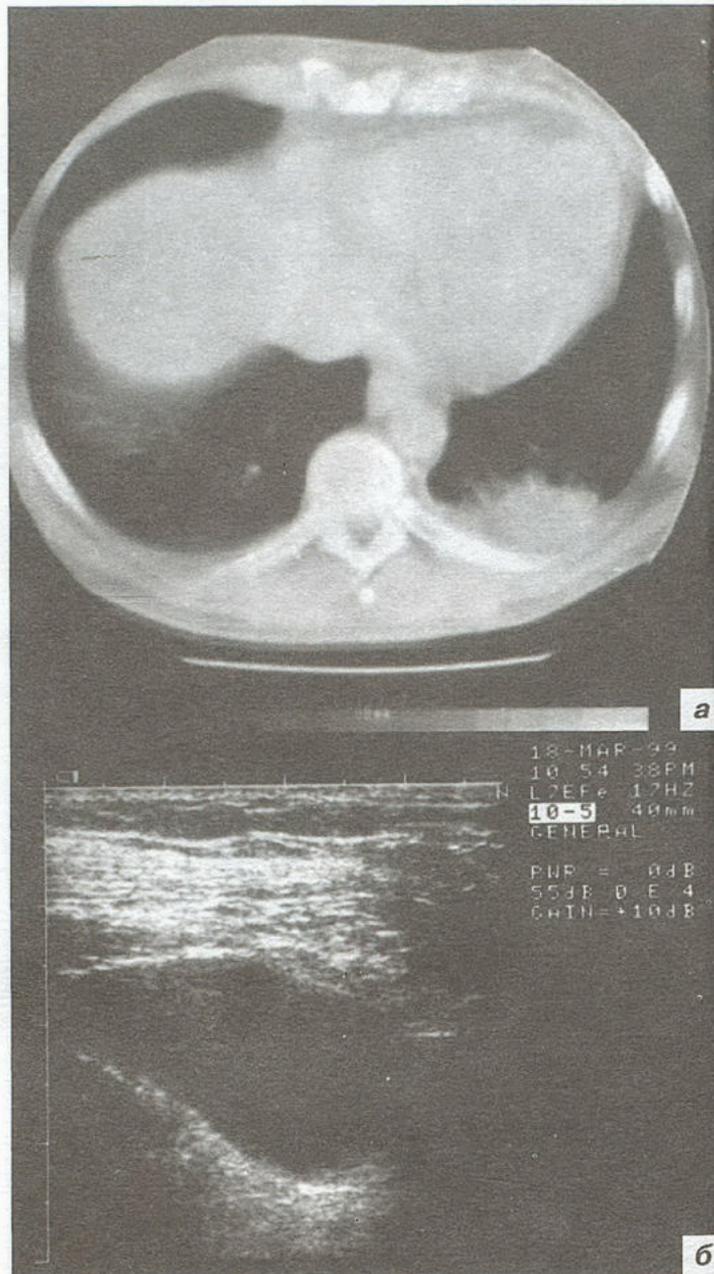


Рис.4. Плевральная шварта левого легкого.

а — Компьютерная томограмма — в 10 сегменте левого легкого, пристеночное образование с нечеткими, неровными наружными контурами.

б — Сонограмма — оба листка плевры сохранены, между ними однородная гипоэхогенная масса, оттесняющая легкое.

данные об инвазии опухоли в плевру, мягкие ткани грудной клетки, лимфоузлы средостения. Прорыв, исчезновение гиперэхогенного листка плевры в зоне прилегания опухоли указывало на ее инфильтрацию (рис.5, а, б). Распространение на мягкие ткани, глубина инвазии отчетливо прослеживались по данным сонографии. При ЦДК, ЦДКЭ удалось установить, что мелкие гипоэхогенные точки, иногда придававшие узлу вид “пористой” структуры, являлись отображением сосудов опухоли, в основном венозных. УЗИ довольно эффективно в выявлении метастатического

Распределение по нозологиям больных с очаговыми пристеночными, диафрагмальными образованиями грудной клетки

Нозология	n
Кисты, кистозные изменения	11
Плевральные наслоения, осумкованные плевриты	9
Опухоли плевры	6
Рак легкого	6
Тимомы	6
Загрудинный, внутригрудной зоб	4
Невриномы	4
Нейробластомы	3
Всего...	49

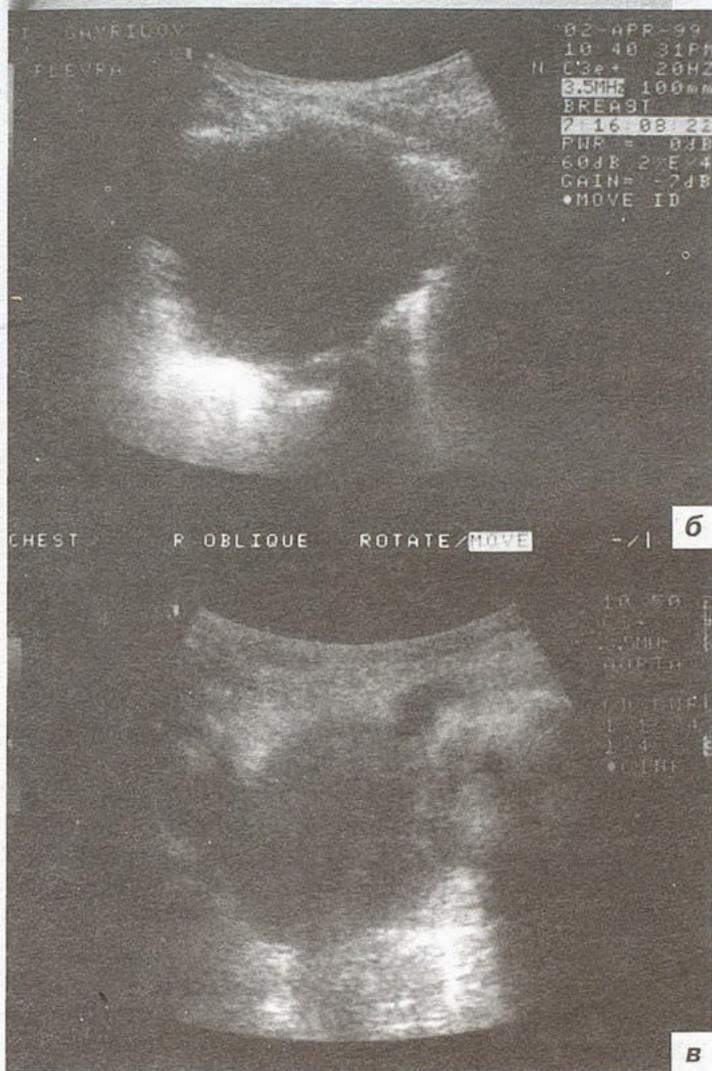


Рис.5. Периферический рак верхней доли левого легкого с метастазами в лимфоузлы средостения.

а — Рентгенограмма — объемное образование, достигающее корня левого легкого и прилежащее к наружному краю грудной клетки.

б — Сонограмма — слабо отражающее ультразвуком (гипоэхогенное) образование, бугристое, с нечеткими контурами. Симптом прерывистости висцерального листка плевры с сохранностью париентального.

в — Конгломерат увеличенных лимфоузлов средостения.

поражения лимфоузлов верхнего средостения, района дуги аорты, аорто-легочного окна. Лимфоузлы в виде гипоэхогенных конгломератов однородной структуры, нередко подчеркнутых гиперэхогенной каймой по периферии, локализовались в вышеуказанных районах (рис.5, в). Размер выявляемых лимфоузлов колебался от 2,9 см и более. Нередко они располагались в виде отдельных структур по ходу крупных сосудов. Оптимальные доступы для сканирования лимфоузлов — трансюгулярный, надключичный, из межреберных промежутков по обеим парастернальным линиям.

Метастатическое поражение плевры выявлено у 7 больных раком легкого. Оно находило отображение в виде очагов различной эхогенности, локализовавшихся по наружному краю легкого, инфильтрировавших листки плевры, обуславливая симптом ее обрыва (рис.6, а, б). Узловое поражение плевры лучше визуализировалось на фоне выпотного плеврита. Метастатическое поражение выявлено как с поражением обоих листков плевры, так и одного из них. Выбор зоны УЗИ проводится, как правило, после анализа данных РКТ, так как самостоятельно определить топографию очагов величиной 1—2 см весьма трудоемкая работа.

Опухоли вилочковой железы довольно хорошо локализуются в верхнем средостении по парастернальным линиям из югулярного, надключичного доступа. Образования однородной, мелкозернистой эхоструктуры, эхогенность которых зависит от размеров и может колебаться от гипо- до однородно гиперэхогенной. Появление неоднородного отражения УЗ от различных участков опухоли может свидетельствовать о ее озлокачествлении. На это указывают также выявление увеличенных регионарных лимфоузлов, которые локализуются отдельно от тимомы. УЗИ довольно легко дифференцирует кистозные образования от опухоли и от загрудинного зоба. Для загрудинного, внутригрудного зоба характерна связь с нижним полюсом щитовидной железы, сходство эхоструктур, наличие васкуляризации аналогично кровоснабжению щитовидной железы (данные ЦДК, ЦДКЭ). В случае внут-

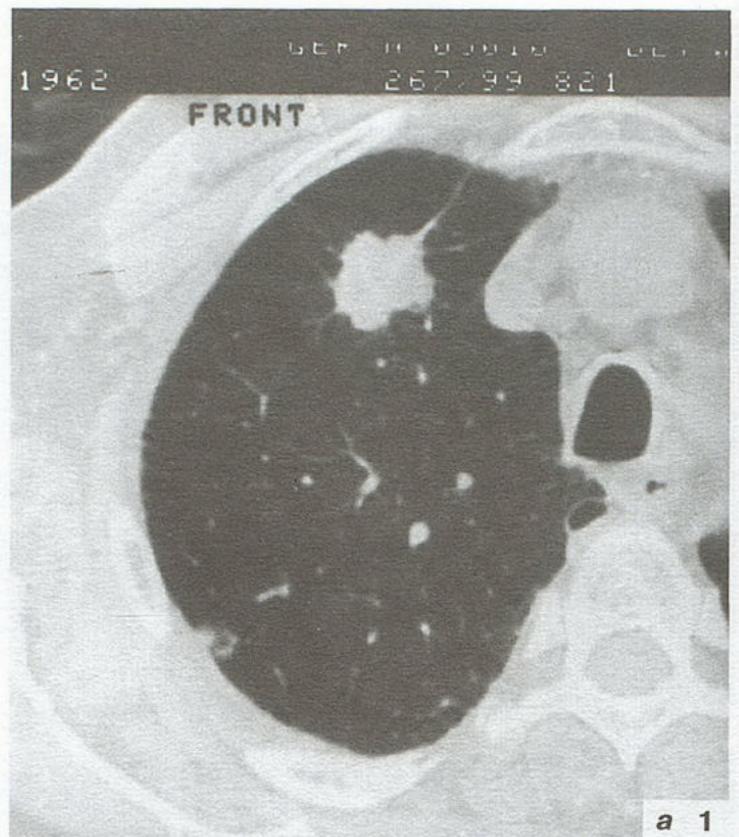
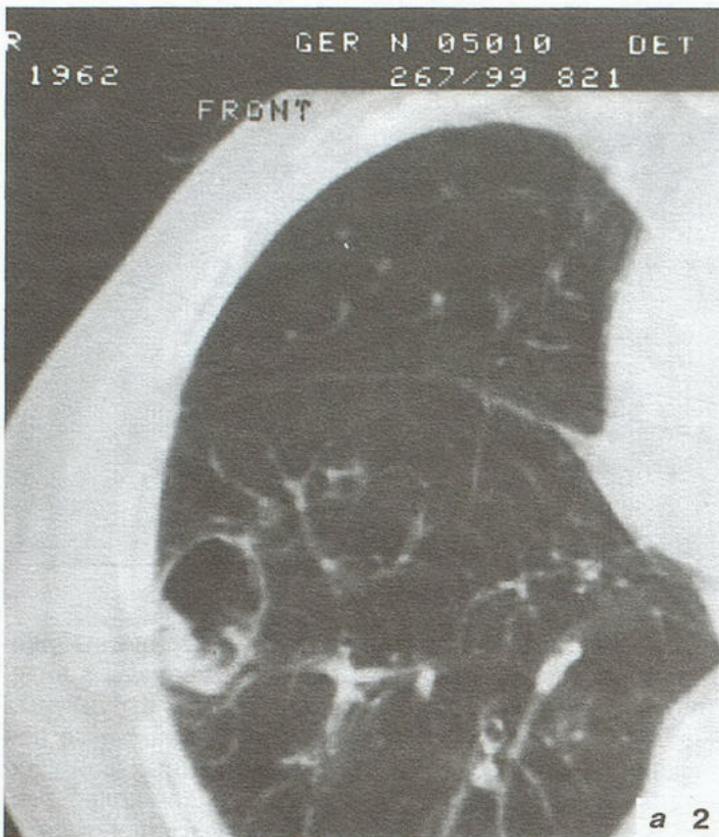


Рис.6. Периферический рак легкого с метастазом в плевру.

а — Компьютерная томограмма — периферический рак 3 сегмента правого легкого. Субплеврально — очаговое образование (1), которое лучше визуализируется на следующем скане (2). Образование имеет полостную структуру.

б — Сонограмма метастаза — симптом "обрыва" листков плевры, гипозоногенно, с нечеткими контурами. Гиперэхогенные включения с гиперэхогенным симптомом дорсального усиления ("хвост кометы") указывает на наличие в очаге воздуха.



ригрудного зоба, не связанного с нижним краем органа, дифференциальная диагностика строится по принципу аналогичности эхоструктуры, васкуляризации с щитовидной железой.

Невриномы имеют довольно характерное УЗ-строение — образование округлой формы, однородно-гипозоногенной эхоструктуры с четкими, ровными краями. Типичная локализация — реберно-позвоночный угол. В ряде случаев невриномы достигают значительных размеров, вдаются в легочное поле, что служит причиной дифференциально-диагностических трудностей. Невриномы могут локализоваться в нетипичных местах — наружном субплевральном отделе грудной клетки (в частности, плевре). УЗИ позволяет предположить возможность невриномы, если учитывается округ-

лость формы, слабая однородная эхогенность, сохранность листков плевры, наряду с оттеснением легочной ткани по периферии. По нашему мнению, быстрое увеличение размеров, изменение эхогенности неврином, появление зон повышенной эхогенности, пестроты внутренней эхоструктуры указывают на возможность озлокачествления, перехода образования в нейробластому (рис.7, а,б).

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую эффективность УЗИ в уточнении природы, распространенности диафрагмально, пристеночно расположенных очаговых образований легких. УЗИ в данных клиничко-диагностических ситуациях — важная составляющая комплексного лучевого обследования. Кроме того, трансторакальная пункционная биопсия под контролем УЗИ дает возможность взять материал прицельно из зоны интереса, различных по эхогенности участков, с минимальной травматизацией больного. Необходимо шире внедрять УЗ-метод исследования в практику пульмонологии, торакальной хирургии.

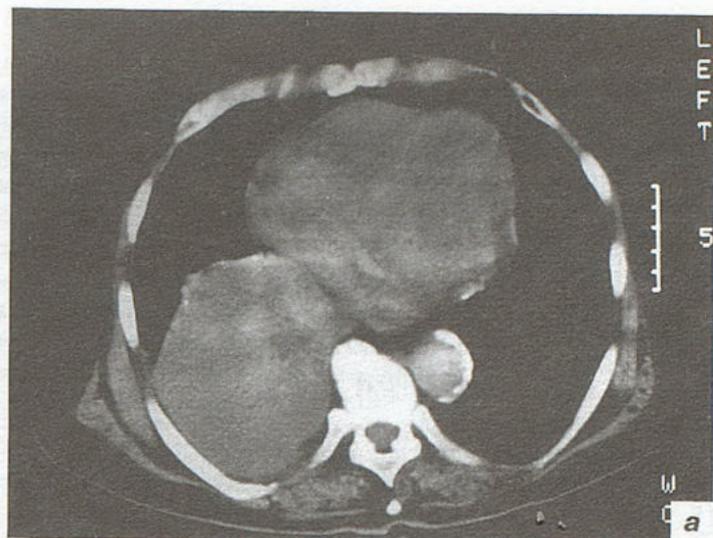


Рис.7. Нейробластома.

а — Компьютерная томограмма — правый гемиторак смещен и сдавлен образованием округлой формы, прилежащим к реберно-позвоночному углу.  
 б — Сонограмма из транспеченочного доступа — образование неоднородной экоструктуры, "пестрое", с зонами высокого и сниженного отражения УЗ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний // Пульмонология.— 1997.— № 1.— С.6—10.
2. Харченко В.П., Котляров П.М. Основные принципы лучевой диагностики заболеваний органов дыхания // Пульмонология.— 1998.— Прил.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.— С.236.

3. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В., Белоусов Ю.В. Синдромная ультразвуковая диагностика заболеваний органов грудной полости // Мед. визуализация.— 1999.— № 2.— С.30—36.
4. Mathis G. Lungenund Pleurosonographie.— Heidelberg: Springer Verlag, 1996.

Поступила 30.07.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-008.64-07

*А.П.Ребров, Н.А.Кароли, Л.А.Гладенина, Р.Н.Стешенко*

### ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета

#### DIAGNOSTIC AND TREATMENT MISTAKES IN ASTHMATIC STATUS

*A.P.Rebrov, N.A.Karoli, L.A.Gladenina, R.N.Steshenko*

#### Summary

An asthmatic status is one of the most severe complications of bronchial asthma. According to literary data, 10 to 15% of bronchial asthmatic patients' admissions to hospitals are connected with asthmatic status appearance which causes the mortality of 7 to 16%. Due to the actuality of the problem of timely diagnostics and adequate treatment of asthmatic status seventy two histories of asthmatic patients were analyzed. Those patients were admitted to 4 hospitals of Saratov city in 1995—1998.

The high frequency of asthmatic statuses hyper-diagnosed before hospitalization and late asthmatic statuses' diagnosing in the hospitals were found. It was revealed that different hospitals have different approaches to intensive care for asthmatic status patients. When principles of asthmatic status treatment are not performed it leads to long-time intravenous perfusion therapy as well as to the patients' staying in hospitals for longer period. We have paid attention for different assessment of equal clinical situations that evidences the absence of well-defined AC diagnostic criteria in a physician's mind. It leads both to hypo- and hyper-diagnosing of this condition and, thus, sometimes to inadequate therapy.

Астматический статус (АС) является одним из наиболее грозных осложнений бронхиальной астмы (БА). По данным литературы, около 10—15% госпитализаций пациентов с БА связано именно с развитием АС, летальность от которого составляет от 7 до 16%. В связи с актуальностью проблемы своевременной диагностики АС и адекватности лечебных мероприятий был проведен анализ 72 историй болезни пациентов с БА, поступивших в состоянии статуса в четыре стационара г. Саратова в период с 1995 по 1998 г.

Выявлены высокая частота гиподиагностики АС на догоспитальном этапе, поздняя диагностика АС в стационаре. Установлено, что в различных стационарах существуют неодинаковые подходы к интенсивной терапии АС. Несоблюдение принципов купирования АС приводит к увеличению сроков инфузионной терапии, длительности пребывания больного в стационаре. Отмечены разночтения сходных клинических ситуаций, свидетельствующие об отсутствии в арсенале врача четких критериев АС, что обуславливает как гипо-, так и гипердиагностику этого состояния, а следовательно, и не всегда адекватную терапию.

Астматический статус (АС) является одним из наиболее грозных осложнений бронхиальной астмы (БА). По данным литературы, около 10—15% госпитализаций пациентов с БА связано именно с развитием АС, летальность от которого составляет от 7 до 16% [1,2,4,7]. В настоящее время под астматическим статусом понимают “необычный” по тяжести приступ БА, резистентный к обычной для больного терапии бронходилататорами [2]. Формирование этой резистентности связано с прогрессирующей функциональной блокадой  $\beta$ -адренергических рецепторов. Несомненное значение в возникновении АС имеет выраженное расстройство мукоцилиарного транспорта [2,4,6,7]. Факторами, провоцирующими развитие АС, наиболее часто выступают вирусная инфекция, быстрое снижение дозы либо отмена системных глюкокортикостероидов, переохлаждение, стресс [2,4,5]. В литературе достаточно подробно освещены вопросы происхождения и развития АС, диагностики и лечебной тактики [1,2,3,6,7]. Однако сохранение в настоящее время высокой частоты развития АС у больных БА свидетельствует прежде всего о неадекватности терапии, проводимой на амбулаторном этапе, а сохранение высокой летальности при АС свидетельствует о неадекватной диагностике, тактике ведения и лечения этой категории больных.

Для оценки подходов врачей различных стационаров к диагностике АС, тактики ведения и лечения этих больных проведен анализ 72 историй болезни пациентов с БА, поступивших в состоянии АС в четыре различных стационара г. Саратова в период с 1995 по 1998 г. В 1 случае диагностирован АС III стадии, в остальных — I стадии. При анализе историй болезни было установлено, что пятеро пациентов поступали с повторными АС в течение одного года, а одна пациентка поступала в стационар трижды в течении двух лет. Из 65 пациентов, поступавших в состоянии АС, было 27 (41,5%) мужчин и 38 (58,5%) женщин. Пациенты были в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст составил 52 года. Среди этих больных преобладали лица работоспособного возраста — 45 (69,2%) человек. Из них работал только 21 человек, а 21 пациент имел группу инвалидности по основному заболеванию, трое пациентов не работали по различным причинам. Учитывая тот факт, что каждый случай развития АС представляет особую клиническую ситуацию, в дальнейшем анализ проводился по 72 случаям развития АС.

На догоспитальном этапе при направлении в стационар АС был диагностирован в 40 (55,5%) случаях. Выявлены особенности в частоте диагностики АС при направлении в областную больницу или городские стационары. Среди изученных случаев при направлении в областной стационар АС диагностирован у 75% пациентов, а при направлении в городские стационары — только у 45% пациентов. Больные в стационары города поступали по направлению врачей “скорой помощи” или районных поликлиник, а диагноз статуса часто не выставлялся, уступая место диагнозу “Бронхиальная астма в стадии обострения”, либо “Приступный период бронхиальной астмы”. В областной стационар пациенты с АС поступали в основном из участковых больниц Саратовского района или из стационаров районов области, где диагноз АС уже был установлен и пациенты переводились для лечения по линии санитарной авиации. Таким образом, имеет место гиподиагностика АС на догоспитальном этапе, обусловленная недостаточной ориентированностью врачей поликлиник и “скорой помощи” в критериях диагностики АС.

При поступлении в стационар диагноз АС впервые был установлен в 17 (23,6%) случаях, в течение первых суток пребывания в стационаре — в 2 (3%), на вторые сутки пребывания — в 3 (4%), в 2 (3%) случаях АС развился уже в стационаре. В 2 (3%) случаях диагноз АС был установлен врачами лишь при ретроспективном анализе истории болезни и выставлен в истории болезни только при выписке пациента из стационара. Установлено, что у врачей различных стационаров имеются неодинаковые подходы к диагностике АС, неоднозначная трактовка сходных клинических данных. В нескольких случаях врачи при наличии развернутой клинической картины АС и проведении терапии, характерной для выведения больных из АС, тем не менее диагноз статуса не выставляли. Так, в 5 (7%) случаях пациенты выписывались с затянувшимся приступом удушья, а в одном случае — с хроническим обструктивным бронхитом, затянувшимся приступом удушья.

В большинстве случаев (63,5%) у пациентов была диагностирована бронхиальная астма инфекционно-зависимого генеза, в 19,5% — смешанного (инфекционно-зависимая и атопическая), в 15,5% случаев бронхиальная астма трактовалась как инфекционно-аллергическая. В одном случае больной выписывался с

диагнозом “Хронический обструктивный бронхит. Затянувшийся приступ удушья”.

Проведен анализ особенностей клинической картины БА у данной группы пациентов, качества описания объективных данных в истории болезни. В 10% историй болезни врачи не указали на тяжесть бронхиальной астмы, а в 35% историй болезни отсутствовала информация, позволяющая оценить тяжесть заболевания. У 41 (57%) пациента длительность заболевания превышала 5 лет, у 25 — 10 лет. Плановую терапию глюкокортикостероидами (ГКС) до госпитализации получал 31 (43%) пациент, из них 15 (48%) принимали системные ГКС более 5 лет. Поддерживающая доза у 17 (55%) пациентов была более 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон, что свидетельствует о тяжелой БА. В 8 историях болезни информация о предшествующей терапии ГКС отсутствовала. У 18 пациентов в анамнезе были астматические статусы, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Однако проведенный анализ историй болезни свидетельствует о недостаточной настороженности врачей по отношению к пациентам, имеющим АС в анамнезе. Об этом свидетельствует как отсутствие по данным анамнеза адекватной базисной терапии и своевременной ее коррекции у этих пациентов, так и отсутствие в 9 историях болезни информации о развитии в анамнезе у пациентов АС.

А.Г. Чучалин выделяет анафилактическую и метаболическую формы АС [2]. Для анафилактической формы характерно быстрое развитие клинической симптоматики в результате применения лекарственных препаратов, к которым у пациента повышена чувствительность, либо при вдыхании воздуха с запахами краски и парфюмерии, а также при психической травме. Метаболическая форма характеризуется постепенным (в течение нескольких дней) развитием на фоне бесконтрольного применения лекарств, особенно ГКС, седативных и антигистаминных препаратов, обострения бронхиальной инфекции. Если ориентироваться на быстроту развития АС, то у 26 (36%) пациентов АС развился в течение 1—2 суток. Среди провоцирующих факторов у этой группы пациентов фигурирует прием антибактериальных препаратов (3 случая), прием анаприлина (1 случай), контакт с воздушными поллютантами (3 случая). В остальных историях болезни причина развития АС не обсуждается. У 40 (55,6%) больных ухудшение состояния развилось более чем за 3 дня до госпитализации, из них у 28 (68%) — за неделю до госпитализации, а у 6 пациентов длительность обострения в истории болезни не указана. Среди причин обострения наиболее часто фигурировали переохлаждение и ОРВИ (26 случаев — 36,1%), а также отмена плановой базисной терапии (8 случаев — 11,1%). В 29 (40%) историях болезни также не обсуждаются причины обострения, приведшие к развитию АС. Приведенный анализ свидетельствует, что у большинства пациентов вероятнее наличие метаболической формы АС, развитие которой как бы “растянуто” во времени, и, следовательно, имеются возможности для ранней ее диагностики и оказания своевременной

квалифицированной помощи пациенту. К сожалению, полученные данные свидетельствуют о позднем обращении пациентов за медицинской помощью, несмотря на то, что многие из них уже имели АС в анамнезе и должны быть ориентированы в необходимости раннего обращения за медицинской помощью. Настораживает также тот факт, что в 40% историй болезни врачи не указывали на факторы, приведшие к развитию АС, что затрудняет проведение вторичной профилактики развития обострений у больных БА.

У 36 (50%) пациентов до поступления в стационар базисная терапия отсутствовала, у 31 (43%) пациента в качестве базисной терапии применялись системные ГКС, у 2 (3%) больных — негормональные ингаляционные препараты (интал, тайлед), у 3 (4%) — ингаляционные гормональные препараты. По данным анамнеза только 2 (3%) пациента при обострении процесса предприняли попытку увеличить дозу принимаемых ГКС, что свидетельствует о недостаточной ориентированности больных в вопросах самоконтроля и самоведения. Большинство пациентов до поступления в стационар получали преимущественно  $\beta_2$ -агонисты короткого действия и метилксантины. В 17 (23,6%) историях болезни терапия до поступления в стационар не указана.

Таким образом, проведенный анализ историй болезни выявил большое количество дефектов в сборе анамнеза у больных БА. Отсутствие информации о причинах и факторах, способствующих развитию обострения процесса, развитию АС, информации о проводившейся ранее терапии существенно ограничивает возможности врача в выборе лечебной тактики, разработке адекватного плана действия для предупреждения и купирования обострения.

АС — критическое состояние, требующее проведения интенсивной терапии. Разработаны специальные признаки, свидетельствующие о тяжести состояния пациента, а также выделены угрожающие жизни симптомы. Наблюдение за этими параметрами позволяет как диагностировать АС, так и оценивать эффективность проводимой терапии. Полноценное описание параметров, на основании которых врачами был диагностирован АС, имелось только в 4 историях болезни. Газовый состав крови не исследовался при поступлении ни у одного пациента. Это можно объяснить отсутствием технических возможностей в проведении данного анализа. В то же время у 6 пациентов исследование газов крови проводилось позднее, уже после вывода больного из статуса.

В 49 (68%) историях болезни при поступлении больного в стационар и при динамическом наблюдении отсутствовало полное качественное описание объективной картины, что затрудняет возможность оценить выраженность бронхообструкции, тяжесть состояния пациента. Так, в 8 (11,1%) историях болезни по имеющемуся описанию аускультативной картины легких сделать заключение о наличии бронхообструкции и ее выраженности вообще невозможно. При оценке состояния пациента на фоне проводимой терапии только в 40 (55,5%) случаях контролировалась эффективность

кашля. Однако ни в одной истории болезни не отмечено наличие парадоксального пульса, это, учитывая тяжесть большинства пациентов, свидетельствует о том, что врачи не определяли и не контролировали этот очень важный клинический параметр [2]. Лучше обстояло дело с контролем таких параметров, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания. Динамическое описание этих параметров проводилось у 90% пациентов. В то же время, по данным литературы, признаками тяжелого обострения астмы являются частота дыхания более 30 в 1 мин; частота сердечных сокращений более 140 в 1 мин. По данным проведенного анализа, тахикардия более 100 в 1 мин имела только у 30 (42%) пациентов, а тахипноэ более 30 в 1 минуту — у 27 (37,5%) пациентов.

В литературе приведены общие принципы и основные направления лечения больных в астматическом статусе [1—4]. Лечение больных, находящихся в критической ситуации, всегда индивидуально, что, по-видимому, объясняет отсутствие достаточно четких рекомендаций по дозам ГКС, периодичности их введения. У разных авторов можно обнаружить существенные различия по величине первоначальной дозы ГКС, по времени повторного введения препарата (периодичность). В связи с этим был проведен анализ лечебной тактики, применяемой врачами различных стационаров при лечении АС.

Одним из основных принципов терапии статуса является немедленное начало введения системных ГКС, которые являются в данной ситуации препаратами первой линии [1—4]. Во всех проанализированных случаях лечения АС использовалось парентеральное введение ГКС. Применяли преимущественно внутривенное капельное введение препаратов, в 6 случаях наряду с внутривенным использовали и внутримышечное одно- или двукратное введение ГКС (дипроспан, триамцинолон, гидрокортизон). В основном в терапии использовали один препарат: преднизолон у 38 (53%) пациентов, дексаметазон у 4 (5,5%) пациентов. В 26 (36%) случаях использовали сочетанное применение таких препаратов, как преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолон. При этом применяли комбинацию как из двух, так и из трех—четырех препаратов. В 11 (15,3%) случаях анализ терапии ГКС провести не удалось из-за дефектов в оформлении историй болезни. В остальных случаях минимальная начальная доза ГКС существенно варьировала. Было установлено, что она составила 30 мг (в пересчете на преднизолон) в 3 случаях, 60 мг — в 25 (34,7%) случаях, 90 мг — в 24 (26,4%) случаях. В 8 случаях ГКС назначали однократно в дозе 60—120 мг преднизолона.

Существенно различались схемы повторного введения препаратов. Выявлено, что повторно ГКС вводились с интервалом от 45 минут до одного часа у 13 (18%) пациентов, от 1,5 до 3 часов — у 20 (27,7%) пациентов, от 4 до 6 часов — у 5 (6,9%) пациентов. В 15 (21%) случаях препараты применяли без определенной схемы. При этом в 38 (53%) случаях повторно вводимые дозы ГКС либо не изменялись, либо даже снижались. Реже

(11 случаев — 15%) проводилось увеличение повторной дозы ГКС в 1,5—2 раза от исходной. Было установлено, что в каждом стационаре имеется своя, чаще применяемая, схема введения: в одном стационаре предпочитали почасовое введение препаратов, в другом стационаре интервал введения колебался от 45 минут до 3—3,5 часа.

При анализе историй болезни было установлено, что минимальная доза ГКС, потребовавшаяся для купирования астматического статуса, составляет 60 мг (4 случая — 5,5%), а максимальная доза — 2400 мг. Средняя доза составила 360 мг в пересчете на преднизолон. Только в 26 историях болезни есть указание на суммарную дозу ГКС, введенную до полного купирования АС, что свидетельствует о недостаточном знании врачами тактики ведения больных с неотложными состояниями.

Безусловно, возникает вопрос о наличии у больных АС, который удалось купировать преднизолоном в дозе 60 мг. К сожалению, в клинической практике врачи не имеют четких количественных параметров (критериев), на основании которых можно было бы диагностировать АС. В этой ситуации врачи вынуждены опираться на качественные критерии диагностики, что еще раз убеждает в важности тщательного сбора информации, качественного ее представления в истории болезни, правильной трактовки имеющихся клинических данных. Ретроспективно трудно высказаться о наличии или отсутствии АС у этой группы больных. Мы исходили из клинического диагноза и описания той клинической картины, которую врачи представили в истории болезни. В настоящее время назрела необходимость еще раз вернуться к обсуждению критериев диагностики АС, что позволило бы более четко разделять понятия “тяжелое обострение астмы” и истинный “астматический статус”.

В литературе имеются указания, что для купирования статуса необходимо использовать не только парентеральный, но и пероральный путь введения ГКС [2]. При анализе историй болезни было установлено, что при лечении пациентов с АС таблетированные глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) были назначены в первые сутки 31 (43%) пациенту. При этом плановую терапию ГКС до госпитализации получал также 31 (43%) пациент. Таким образом ГКС перорально в первые сутки были назначены только тем пациентам, которые уже их получали. В существующих международных рекомендациях по лечению тяжелых приступов удушья у больных БА указывается, что в качестве первого шага больной должен использовать одномоментный пероральный прием системных ГКС в дозе, рекомендуемой врачом. Однако только в 18 (25%) историях болезни имелось указание на то, что в стационаре для купирования АС применялась одномоментная дача препарата при поступлении больного. При этом назначали ГКС в дозе 10—15 мг (эквивалентно преднизолону) трем больным, в дозе 15—20 мг — 7 пациентам, в дозе 25—30 мг — 8 пациентам.

Важным направлением терапии АС является проведение мощной бронходилатирующей терапии. С этой

целью в настоящее время одним из наиболее часто применяемых препаратов является теофиллин. При купировании статуса 66 (91,6%) больным внутривенно капельно вводили эуфиллин, у 6 больных инфузионная терапия метилксантинами не проводилась. Периодичность введения эуфиллина также была различна. Эуфиллин в дозе 5—10 мл вводили каждые 3—4 часа 8 пациентам, каждые 1,5—2 часа — 4, через 5—8 часов — 12, каждые 10—12 часов — 7 пациентам. В 27 (37,5%) случаях использовалось однократное внутривенное введение 5—10 мл эуфиллина при общей длительности инфузионной терапии от 6 до 24 часов. Суточная доза эуфиллина была указана только в 26 (36,1%) историях болезни. Восемь историй болезни были оформлены таким образом, что провести анализ терапии не представлялось возможным. В практической деятельности врачи не могут контролировать концентрацию теофиллина в крови, что вновь подчеркивает значение клинической картины для оценки эффективности проводимой терапии, тактики введения препарата. Однако в историях болезни часто отсутствовало адекватное динамическое описание объективного статуса, что позволяло бы оценить и эффективность терапии.

Интенсивная терапия АС включает мероприятия по ликвидации дегидратации и гиповолемии. По изученным историям болезни установлено, что средняя доза введенной жидкости составила 1200 мл. Однако в 13 историях болезни подсчитать количество введенной жидкости оказалось невозможным. Подсчет объема инфузионной терапии произведен лишь в 31 истории болезни. Минимальный объем жидкости, введенной при купировании АС у 11 (22%) пациентов, составил от 200 до 400 мл. Четкий контроль и учет диуреза проводился и был отмечен только в 18 (25%) историях болезни.

С целью улучшения реологических свойств крови и предупреждения тромбозоболоческих осложнений рекомендуется парентеральное применение гепарина. При анализе выяснено, что гепарин применялся только у 9 (12,5%) пациентов. При этом доза гепарина колебалась от 5000 до 10 000 ЕД. Использовали как внутривенное, так и подкожное введение гепарина. У 6 пациентов применяли однократное введение гепарина, 3 больным гепарин вводили двукратно.

В комплекс лечебных мер при АС входит также проведение мероприятий, направленных на улучшение отхождения мокроты. Только в 24 (33,3%) анализируемых историях болезни есть указание на то, что проводился баночный массаж, ингаляции с содой.

Одним из принципов лечения АС является использование как можно меньшего числа разнообразных препаратов. В 22 (30,5%) анализируемых случаях допускалась полипрагмазия в терапии астматического статуса. Было установлено введение антибиотиков при отсутствии показаний в 7 случаях, анальгетиков и спазмолитиков (анальгин, баралгин, новокаин, папаверин) — в 10, димедрола и феназепам — в 7, реланиума — в 3, морфина и атенолола — в 1, строфантина — в 3 случаях. Применение некоторых из этих препаратов (атенолол, морфин) в связи с

особенностями механизмов их действия вообще нежелателен у пациентов с БА, тем более при развитии АС.

При анализе историй болезни оказалось очень сложным определить длительность выведения больного из АС. В 44 (61,1%) историях болезни нет указания на выход больного из статуса, а в некоторых историях отмечено рецидивирование статуса или тяжелых приступов удушья, требовавших продолжения проведения массивной лекарственной и инфузионной терапии. В нескольких случаях происходило рецидивирование тяжелых приступов удушья, потребовавших проведения более массивной терапии, чем для купирования АС при поступлении больного в стационар, однако диагноз АС не выставлялся. В 28 (38,9%) случаях АС удалось купировать в промежутке времени до 6 часов, в 15 (20,8%) — до 10 часов, до суток проводилась терапия в 10 (13,9%), более суток — в 13 (18,4%) случаях.

В некоторых историях болезни фигурирует диагноз "затяжной приступ удушья", который особенно часто формулируется при направлении в стационар. Выставление такого диагноза врачом скорой помощи еще можно объяснить кратковременностью наблюдения за больным. Однако такая формулировка уводит врача от проведения всех неотложных лечебных мероприятий при АС или врач запаздывает с их проведением. В то же время в 5 случаях диагноз "затяжной приступ удушья" фигурировал при выписке пациентов из стационара. При этом пациентам по поводу тяжелого приступа проводили инфузионную терапию, введение ГКС в дозе 120—450 мг преднизолона, введение эуфиллина 10—20 мл. Появление такого диагноза связано с тем, что врачи не имеют достаточно четких критериев АС, что обуславливает разную трактовку сходных клинических ситуаций.

Таким образом, при анализе 72 историй болезни пациентов с АС, находившихся на лечении в различных стационарах города выявлена гиподиагностика АС на догоспитальном этапе, поздняя диагностика АС в стационаре. В различных стационарах существуют неодинаковые подходы к интенсивной терапии АС. Несоблюдение врачами принципов купирования АС приводит к удлинению сроков инфузионной терапии, длительности пребывания больного в стационаре. Установлены различия сходных клинических ситуаций, свидетельствующие об отсутствии в арсенале врача четких критериев АС, что обуславливает как гипо- так и гипердиагностику этого состояния, а следовательно, и не всегда адекватную терапию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палева. — Т.3: Частная пульмонология / Борохов А.И., Зильбер А.П., Ильченко В.А. и др. — М.: Медицина, 1990.
2. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина. — М.: Агар, 1997. — Т.2. — С.151—159.
3. Малышев В.Д. Астматический статус // Анест. и реаниматол. — 1996. — № 3. — С.57—60.
4. Путов Н.В., Щелкунов В.С. Основные принципы интенсивной терапии астматического статуса // Тер. арх. — 1980. — № 10. — С.85—90.

5. Ушаков Г.Г., Вальтер Г.О., Волченкова А.Р. Анализ летальности при астматическом статусе // Там же.— 1982.— № 9.— С.42—45.  
6. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1988.

7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.

Поступила 27.04.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.233+616.24]-073.7

*В.П.Харченко, П.М.Котляров, Н.А.Глаголев*

## ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТРАХЕИ И БРОНХОВ

Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ

POSSIBILITIES OF X-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF SOME BRONCHIAL AND  
TRACHEAL PATHOLOGY

*V.P.Kharchenko, P.M.Kotlyarov, N.A.Glagolev*

### Summary

A hundred and forty three patients with various kinds of tracheal and bronchial pathology were examined using computed tomography. X-ray computed tomography is a highly sensitive method of radial diagnostics of respiratory diseases. It allows detecting not only an organ's injury, but also its spreading, a predominant direction of tumor's growth and a condition of tissues surrounded. Data obtained by X-ray computed tomography permit to select a correct treatment way and to control its results.

### Резюме

Проведено компьютерно-томографическое исследование 143 больным с различной патологией трахеи и бронхов. Рентгеновская компьютерная томография — высокочувствительный метод лучевой диагностики заболеваний органов дыхания, позволяющий определить не только наличие пораженного органа, но и распространенность процесса, преимущественное направление роста опухоли, состояние прилежащих тканей. Полученные при РКТ данные позволяют правильно выбрать тактику и осуществлять дальнейший контроль лечения.

Развитие науки и техники привело к значительному достижению в рентгенологии — созданию рентгеновских компьютерных томографов (РКТ). Впервые методику определения рентгенологической плотности объектов с использованием движущейся рентгеновской трубки предложил нейрорентгенолог *W.Oldendorf* в 1961 году. Математические принципы реконструкции изображения были разработаны *Frank* (1918) и *Cormarck* (1969). В 1972 году английский инженер *G.Hounsfield* впервые создал прототип рентгеновского компьютерного томографа. Присуждение Нобелевской премии по медицине за 1979 год *G.Hounsfield* и *A.Cormarck* за внедрение рентгеновской КТ в клиническую практику является высшим признанием значения метода РКТ.

Внедрение РКТ в пульмонологию произвело подлинную революцию в ранней диагностике заболеваний трахеи и бронхов. В настоящее время РКТ является одним из наиболее точных методов лучевой диагностики заболеваний трахеи и бронхов, позволяя определять состояние их стенок, прилежащих тканей, регионарных

лимфатических узлов. При компьютерно-томографическом исследовании можно не только выявить (или отвергнуть) наличие поражения органа, но и определить размеры, направление роста опухоли, глубину инфильтрации прилежащих тканей. Полученные при РКТ данные позволяют правильно выбрать тактику, осуществлять дальнейший контроль лечения.

РКТ-исследование выполнено 143 пациентам на аппарате III поколения "Somatom CR" фирмы "Siemens". Компьютерно-томографическое исследование трахеи и бронхов выполнялось по "стандартной программе" — в положении больного на спине с толщиной РКТ-"срезы" 8 мм и шагом стола томографа 8 мм (при необходимости в "зоне интереса" использовались более тонкие "срезы" с меньшим шагом стола — 2—4 мм). Особенность методики компьютерно-томографического исследования — необходимость наклона Гентри параллельно плоскости сечения трахеи (изучаемого бронха), что позволяет избежать геометрических искажений.



Рис.1. Рак трахеи. Бугристое, неоднородной структуры образование, широким основанием примыкающее к внутренней поверхности лево-боковой стенки трахеи.

В норме поперечный “срез” трахеи имеет правильную округлую форму с тонкой, достаточно плотной стенкой, диаметром от 14 до 20 мм (в зависимости от фазы дыхания). При поражениях трахеи эти признаки могут меняться.

**Злокачественные опухоли трахеи** выглядят на компьютерных томограммах (рис.1) в виде бугристых несколько неоднородной структуры экзофитных образований, широким основанием прилежащих к внутренней поверхности трахеи, распространяясь на значительное расстояние по стенке трахеи, вызывая ее полу- или циркулярное утолщение. Иногда процесс охватывает стенку трахеи циркулярно без экзофитного компонента. На поздних стадиях злокачественного поражения трахеи характерна инфильтрация окружающих трахею клетчатки и прилежащих структур: пищевода, сосудов (рис.2). Необходимо отметить, что РКТ позволяет оценивать трахею дистальнее опухоли, что не всегда возможно при бронхоскопии. Плотность злокачественных опухолей трахеи может колебаться от 25 до 75 ед Н. Для выявления поражения слизистой оболочки трахеи методом выбора является эндоскопическое исследование с последующей биопсией; РКТ в этом случае не имеет диагностического значения. В то же время следует учитывать, что РКТ играет

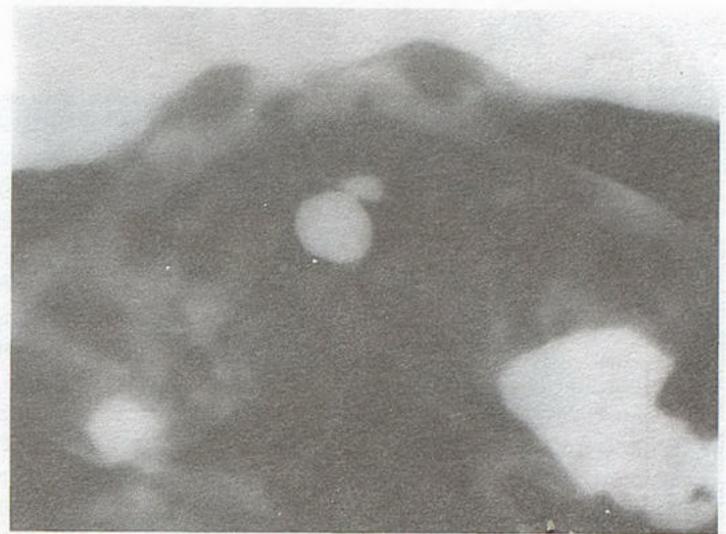


Рис.2. Рак трахеи. Циркулярное (преимущественно заднеправое) поражение стенки трахеи с инфильтрацией прилежащих структур.

важную роль при определении распространенности злокачественного процесса на прилежащие структуры, состояния лимфатических узлов.

**Доброкачественные опухоли трахеи** на РКТ определяются в виде четко очерченных мягкотканной плотности масс, располагающихся по внутренней поверхности стенки трахеи без признаков ее поражения (рис.3). Выявление при РКТ инфильтрации (наличие участков пониженной плотности без четких контуров, иногда несколько неоднородной структуры) глубоких слоев может свидетельствовать о малигнизации доброкачественной опухоли, в данных случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с некоторыми воспалительными процессами. “Золотым стандартом” в этом случае является морфологическое исследование при эндоскопии.

**Стенозы трахеи** неопухоловой природы обычно являются результатом их травматического повреждения (рис.4). При РКТ определяется утолщение стенки

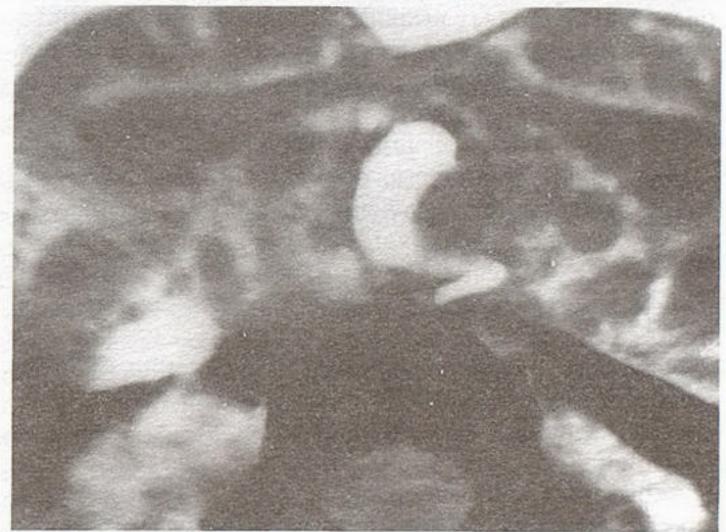


Рис.3. Экзофитное образование с четкими ровными контурами, исходящее из боковой стенки трахеи, без признаков ее инфильтрации.

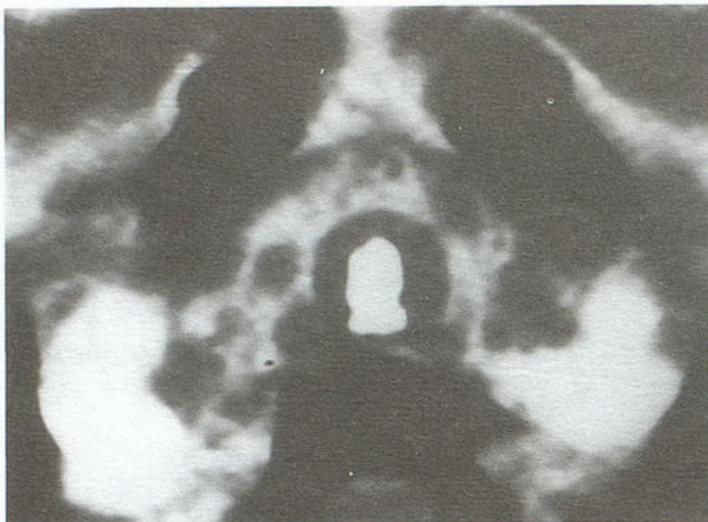


Рис.4. Посттравматический стеноз трахеи. Циркулярное однородной структуры утолщение стенки трахеи без признаков инфильтрации прилежащих структур.

трахеи, различной степени деформация ее просвета. РКТ позволяет оценить степень и протяженность сужения, взаимоотношение пораженного участка с окружающими структурами. РКТ позволяет также контролировать результаты проводимой консервативной терапии и эндопротезирования.

**Бронхит** — воспаление бронхов; встречается как самостоятельная болезнь, так и как следствие других заболеваний легких. Несоответствие клинических данных рентгенологическим, уточнение состояния вентиляции различных отделов легкого, исключение сопутствующего бронхиолита являются показанием к дополнению рентгенографии РКТ. Следует подчеркнуть, что отсутствие изменений на рентгенограммах не является основанием для сомнения в данных клинко-лабораторной картины. РКТ в этом отношении является методом выбора при необходимости в тонком макроструктурном анализе патологии бронхиального дерева, альвеол при хроническом бронхите. РКТ при бронхите позволяет выявить степень и характер патологических изменений в бронхах и в легочной ткани. Наличие компьютерно-томографических симптомов зависит от длительности болезни, индивидуальных особенностей пациента, формы, фазы течения заболевания.

На компьютерных томограммах легких при бронхите (рис.5) выявляется следующая группа симптомов: усиление легочного рисунка, на фоне которого визуализируются кольцевидные тени с четкими контурами поперечных сечений уплотненных стенок бронхов (при их ходе перпендикулярно плоскости КТ-"среза") или "трубчатые" структуры (при расположении бронхов параллельно плоскости "среза" — симптом "рельсов"). Толщина стенок может составлять от 1 до 3 мм. Утолщение стенок бронхов обычно наблюдается в прикорневой зоне и в средней трети легочных полей. Кроме того, на компьютерных томограммах часто выявляются признаки, связанные с нарушением вентиляционной функции бронхов (из-за их спазма, отека слизистой оболочки и задержки бронхиального

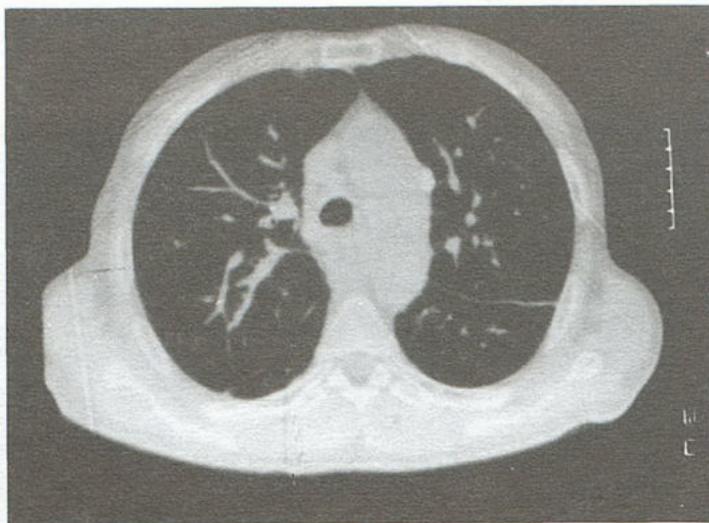


Рис.5. Бронхит. На РКТ определяются усиление и деформация легочного рисунка, кольцевидные тени поперечных сечений уплотненных стенок бронхов. Плевра уплотнена, утолщена.

секрета). При нарушении проходимости бронхов в участках, вентилируемых ими, возникают РКТ-признаки вздутия легочной ткани в виде разрежения легочного рисунка и снижения плотности легочной ткани либо признаки гиповентиляции в виде сближения элементов легочного рисунка и повышения плотности легочной ткани. На фоне вздутия легочной ткани мелкие сосудистые элементы менее заметны, в то время как в зонах гиповентиляции, наоборот, сосудистый рисунок становится избыточным, в плаще легкого появляются мелкие сосудистые веточки. Степень выраженности вышеописанных признаков находится в прямой зависимости от степени нарушения вентиляционной способности бронхов из-за их спазма, отека слизистой оболочки и задержки бронхиального секрета.

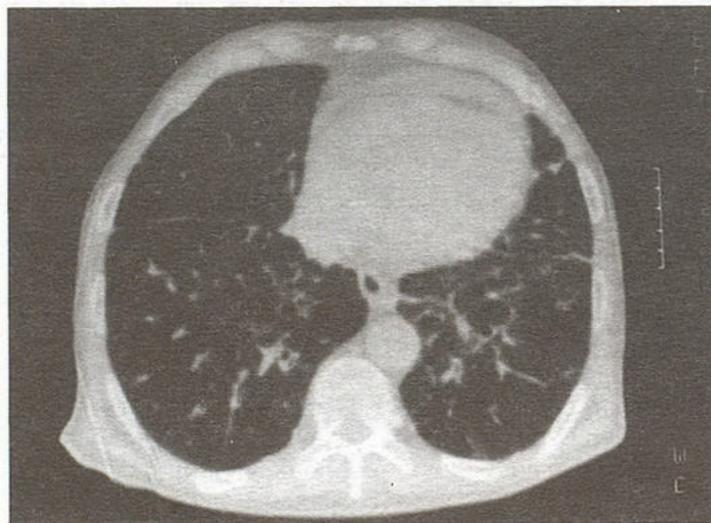


Рис.6. Бронхоэктазы. Преимущественно в медиальных отделах нижних долей легких определяются округлой формы, "воздушной" плотности образования с утолщенными плотными стенками и признаками перибронхиального склероза.

**Бронхоэктатическая болезнь** возникает при развитии гнойно-воспалительного процесса в бронхоэктазах. Бронхоэктазы — ограниченные расширения бронхов, являются результатом воспалительно-дистрофических изменений стенок бронхов, могут быть врожденными или приобретенными. В основе врожденных бронхоэктазов лежит первичная слабость бронхиальной стенки. Развитие приобретенных бронхоэктазов происходит вследствие вторичного истончения стенки бронха и сопутствующего бронхообструктивного процесса. Часто эти факторы сочетаются. Наиболее часто возникают в нижней доле левого легкого (8—9 сегменты) и в средней доле правого легкого. Сопутствующее поражение паренхимы наблюдается у 75% больных. По форме бронхоэктазы могут быть четкообразными, веретенообразными, мешотчатыми, цилиндрическими и смешанными. Чаще встречаются смешанные бронхоэктазы, при которых имеются цилиндрические и мешотчатые расширения бронхов. Несколько реже встречаются бронхоэктазы цилиндрической формы (поражаются бронхи 4—6 порядка). РКТ позволяет уточнить наличие бронхоэктазов и определить наличие осложнений. При РКТ выявляются минимальные, начальные признаки болезни, давая при этом специфическую информацию, возможно получение достаточно точной и полной картины патологии бронхов. По данным различных авторов, чувствительность РКТ в выявлении бронхоэктазов составляет 63—82%, специфичность — 92—97%. При РКТ визуализируются множественные округлые (гроздьевидные, мешотчатые, цилиндрические и т.д.) просветы бронхов. Стенки бронхов утолщены, уплотнены, деформированы, просветы их сближены. На обычных РКТ (с толщиной “среза” 8—10 мм) просветы расширенных бронхов выявить удастся не всегда. Вследствие этого при наличии косвенных признаков бронхоэктазов (повышение прозрачности выше и ниже расположенных сегментов, сближение просветов бронхов, появление перибронхиального склероза, ячеистого легочного рисунка и т.д.) необходимо при исследовании уменьшать толщину КТ-“среза” и величину шага томографа до 2—4 мм. При толщине РКТ-“среза” в 2—4 мм и наличии вышеперечисленных косвенных признаков бронхоэктазов более четко определяются просветы расширенных бронхов. Бронхоэктазы могут содержать как воздух, так и жидкость. В первом случае определяются множественные воздушной плотности кистозные образования округлой формы с утолщенными плотными стенками и признаками перибронхиального склероза (рис.6). Если бронхоэктазы заполнены жидкостью, то на РКТ они принимают вид множественных плотных теней с четкими контурами. Плотность жидкости зависит от количества содержащегося в ней белка и может колебаться от +10 ед Н. до +35 ед Н. Иногда в бронхоэктазах на фоне воздуха определяются уровни жидкости. Для цилиндрических бронхоэктазов на РКТ характерно умеренное расширение к периферии пораженной бронхиальной ветви. Мешковидные бронхоэктазы внешне схожи с гроздьями винограда. Могут также наблюдаться множественные, следующие друг за другом

(“четкообразные”) расширения бронхиальной ветви. Нередко на томограммах бронхоэктазы образуют область треугольной формы (с вершиной, направленной к корню легкого) множественных округлых полостей с плотными стенками различной толщины. На РКТ бронхоэктазы лучше визуализируются, когда плоскость сканирования параллельна ходу бронха.

Степень выраженности изменений, определяемых на компьютерных томограммах, зависит от распространенности поражения, степени изменений в бронхах и окружающей ткани.

Компьютерно-томографическая картина обусловлена как поражением собственно бронхов, так и паренхимы легкого. Корни легких при бронхоэктатической болезни всегда уплотнены, расширены вследствие реакции расположенных здесь лимфатических узлов на воспалительный процесс. Всегда присутствует различной степени выраженности пневмосклероз, участки рубцовой ткани, гиповентиляция. На фоне усиленного, деформированного легочного рисунка прослеживаются с утолщенной плотной стенкой бронхи и округлые ячеистые или линейные просветления, соответствующие бронхоэктазам. Легочный рисунок пятнисто-тяжистого вида за счет интерстициального, перибронхиального фиброза. Поражение нижней доли левого легкого приводит к снижению ее “прозрачности” и уменьшению в объеме. В результате чего средостение смещается влево, а междолевая щель — вниз. Поражение средней доли справа также ведет к ее затемнению и уменьшению в объеме; смещения средостения вправо, как правило, не происходит из-за компенсаторной гипервентиляции непораженных отделов легочной ткани. В верхних долях бронхоэктазы имеют вид полостей различной формы с тонкими стенками. Необходимо отметить, что при поражении нижней доли левого легкого довольно часто в патологический процесс вовлекаются бронхи язычкового сегмента верхней доли, а при среднедолевых изменениях справа — базально-передний и базально-медиальный (сердечный) сегменты нижней доли. В ряде случаев определенные затруднения могут возникнуть в отличии выраженного деформирующего бронхита от мелких бронхоэктазов. Это настоятельно диктует необходимость проведения дополнительно КТ “тонкими” срезами для уточнения процесса и определения показаний к последующей бронхографии. “Золотым стандартом” диагностики бронхоэктазов является бронхография, которая подтверждает их наличие и более точно определяет распространенность процесса. По мнению *Naidich*, РКТ по мере технического прогресса может частично заменить бронхографию. Преимуществом РКТ является возможность сопоставить диаметр измененного бронха с диаметром сопутствующей легочной артерии и таким образом объективизировать полученные данные. Для бронхоэктатического поражения характерно превышение диаметра пораженного бронха размера сопутствующей артерии более чем в 1,5 раза. Этот признак весьма существенен в дифференциальной диагностике преобладающей дилатации бронхов, имеющей место в отдельных зонах у здоровых пациентов, астматиков, в процессе

выздоровления от пневмоний. Величина переходящей дилатации не превышает 1,5 размера соответствующего артериального сосуда в норме. Компьютерная томография "тонкими" срезами позволяет визуализировать бронхиальное дерево до уровня бронхиол. На бронхоэктазы терминальных бронхов указывает их визуализация в субплевральных отделах. Просвет бронхиол расширен, отсутствует сужение диаметра к периферии. Это ранний и специфический признак, который может проявляться до поражения субсегментарных, сегментарных бронхов, возникновения клинической манифестации бронхоэктатической болезни. Кроме того, РКТ — это единственно возможный метод диагностики и дифференциальной диагностики у пациентов с непереносимостью йодистых препаратов, при невозможности выполнения бронхоэндоскопической бронхографии по состоянию здоровья.

Как известно, бронхоэктазы могут сопровождаться эмфиземой легкого, осложняя течение болезни картиной легочного сердца. Возможности рентгенологического распознавания эмфизематозно вздутых участков легкого на фоне диффузного пневмо- и бронхосклероза ограничены, т.к. общая гиповентиляция затушевывает картину эмфиземы. Рентгеновская компьютерная томография является методом выбора в выявлении очагов буллезной эмфиземы при бронхоэктатической болезни, обструктивной формы ее течения. На ранних стадиях развития заболевания обнаружение булл может быть единственным признаком формирующегося бронхиолита, микробронхоэктазов. В последующем при контрольных обследованиях появлялись вышеописанные признаки поражения бронхиол, паренхимы легкого. Бронхиолит, вероятно, может быть пусковым механизмом в развитии бронхоэктазов, по крайней мере у определенной части пациентов.

Таким образом, РКТ позволяет уточнить наличие бронхоэктазов и определить наличие осложнений. "Золотой стандарт" диагностики бронхоэктазов — бронхография, которая подтверждает диагноз и более точно определяет распространенность процесса.

### Заключение

Итак, с внедрением в клиническую практику РКТ диагностика заболеваний трахей и бронхов поднялась на качественно новый уровень, благодаря возможности получения многоплановой детальной визуальной информации. Метод дает возможность визуализировать патологические изменения на уровне респираторных бронхиол и ацинусов, позволяя уточнить причины заболевания, распространенность, макроструктурные изменения. Перспективно использование РКТ в диагностике бронхоэктатической болезни, особенно на уровне терминальных бронхиол, при начальных признаках болезни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике. — М.: Медицина, 1995. — С.53—131.

2. Ганцев Ш.Х., Серов О.В., Грачев Г.В. Интегративная бронхолегочная картина в диагностике центрального рака легкого // Вестн. рентгенол. — 1992. — № 1. — С.19.
3. Котляров П.М. К вопросу о рентгенологическом диагнозе хронической пневмонии // Российская ассоциация радиологов. Пленум: Тез. докл. — М., 1998. — С.27.
4. Кузин М.И., Адамьян А.А., Тодуа Ф.И. и др. Значение компьютерной томографии в торакальной хирургии // Грудная хир. — 1987. — № 4. — С.49—54.
5. Позмогов А.И., Терновой С.К., Бабий Я.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. — Киев: Здоровье, 1992.
6. Портной Л.М., Петрова Г.А., Нефедова В.О. Компьютерная томография и легочная патология // Вестн. рентгенол. — 1995. — № 5. — С.5—12.
7. Рабкин И.Х., Овчинников В.И., Юдин А.Л., Думанов М.А. Диагностика опухолей трахеи и главных бронхов с помощью компьютерной томографии // Там же. — 1993. — № 3. — С.5—9.
8. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. — М., 1987.
9. Харченко В.П., Котляров П.М. Методы медицинской визуализации в диагностике заболеваний бронхолегочной системы // Российская ассоциация радиологов. Пленум: Тез. докл. — М., 1998. — С.63.
10. Burgener F.A., Korman Martti. Differential Diagnosis in Computed Tomography. — New York: Thieme Med. Publ. Inc., 1996. — P.183—254.
11. Dillon E.A., van Leuwen M.S., Fernandez M.A., Mali W.P. Spiral CT angiography // Amer. J. Roentgenol. — 1993. — Vol.160, № 6. — P.1273—1278.
12. Hansell D.M., Wells A.U., Rubens M.B., Cole P.J. Bronchoectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT // Radiology. — 1994. — Vol.193. — P.369—374.
13. Hartman T.E., Primack S.L., Lee K.S. et al. CT of bronchial and bronchiolar diseases // Radiographics. — 1994. — Vol.14. — P.991—1003.
14. Kang E.Y., Miller R.R., Miller N.L. Bronchoectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings // Radiology. — 1995. — Vol.195. — P.649—654.
15. Kwong J.S., Adier B.D., Padley S.P., Miller N.L. Diagnosis of diseases of the trachea and main bronchi: chest radiography and CT // Amer. J. Roentgenol. — 1993. — Vol.161. — P.519—522.
16. Lynch D.A. Imaging of small airways disease // Clin. Chest Med. — 1993. — Vol.14, № 4. — P.623—634.
17. Miller N.L., Miller R.R. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings // Radiology. — 1995. — Vol.196. — P.3—12.
18. Naidich D.P., Terry P.B., Stilik F.P., Siegelman S.S. CT of the bronchi. 1. Normal anatomy // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1980. — Vol.4, № 6. — P.746—753.
19. Naidich D.P., Stilik F.P., Khouri N.F. et al. CT of the bronchi. 2. Pathology // Ibid. — P.754—762.
20. Naidich D.P., Zerhouni E.A., Siegelman S.S. Principles and techniques of thoracic CT and MR // Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax. — 2nd Ed. — New York: Raven Press, 1991. — P.607—610.
21. Naidich D.P. Helical CT of the thorax — clinical applications // Radiol. Clin. N. Amer. — 1994. — Vol.32, № 4. — P.759—774.
22. Newmark G.M., Conces D.J., Kopecky K.K. Spiral CT evaluation of the trachea and bronchi // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1994. — Vol.18, № 4. — P.552—554.
23. Paganin F., Trussard V., Seneterre E. et al. Chest radiography and HRCT of the lungs in asthma // Amer. Rev. respir. Dis. — 1992. — Vol.146. — P.1084—1087.
24. Wegener O.H. Whole Body Computed Tomography. — 2nd Ed. — Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994. — P.137—245.
25. White P.G., Adams H. CT in the pre-operative assessment of patients with advanced lung cancer // Brit. J. Radiol. — 1993. — Vol.66. — P.7.
26. Woodring J.H. Determining the cause of pulmonary atelectasis: a comparison of plain radiography and CT // Amer. J. Roentgenol. — 1988. — Vol.150. — P.757—763.

Поступила 30.07.99.

Я.В.Лазарева

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИИ И ПНЕВМОНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА

НИИ фтизиопульмонологии ММА им.И.М.Сеченова

USING OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSING OF PNEUMONIA AND PNEUMONIC FORMS OF  
LUNG TUBERCULOSIS

Ya.V.Lasareva

S u m m a r y

Skialogic opportunities of computerized tomography for diagnosing of pneumonia (46 patients) and pneumonic forms of lung tuberculosis (65 patients) have been analyzed in the article. The role of computerized tomography for determination of structural changes in lung parenchyma, bronchi and lung vessels in these diseases has been shown, that make it possible to differ both acute and prolonged forms of pneumonia from lung tuberculosis. The equipment of pulmonology service with computerized tomographic technique should be one of the conditions of improvement in the quality of clinical diagnostics of inflammatory pulmonary diseases.

Р е з ю м е

В статье проанализированы скиалогические возможности компьютерной томографии (КТ) в диагностике пневмонии (46 больных) и пневмонического туберкулеза (65 больных). Показано значение КТ в определении структурных изменений паренхимы, бронхов и сосудов легких при этих заболеваниях, позволяющих дифференцировать острую и затяжную пневмонии от туберкулеза. Оснащение пульмонологической службы КТ техникой рассматривается одним из условий повышения качества клинической диагностики воспалительных заболеваний легких.

Интерес к проблеме пневмонии обусловлен ее значительной долей в общей структуре болезней, необходимостью совершенствования диагностики и лечения. Вызывает беспокойство рост числа атипичных, осложненных и затяжных форм пневмонии и в связи с этим высокая частота ошибок при диагностике этого заболевания [12]. Среди так называемых субъективных причин диагностических ошибок преобладает неправильная трактовка рентгенологических изменений легких [4,11]. В этом отношении туберкулез как одна из частых диагностических сложностей при воспалительных заболеваниях легких не является исключением [3]. Актуальность дифференциальной диагностики туберкулеза особенно высока в настоящее время, когда отмечен рост остротечущих пневмонических форм, отличающихся неблагоприятным течением и прогнозом [10]. Около 30—50% больных туберкулезом до установления диагноза заболевания лечатся как больные пневмонией. При этом одной из основных причин ошибочного диагноза является неполноценное рентгенологическое исследование, ограниченное использование современных высокоинформативных рентгенодиагностических методов. Между тем в публикациях [1] о диагностике воспалительных заболеваний легких отмечается стремление ограничить использование компьютерной томографии (КТ).

В настоящей статье обобщены результаты КТ-обследования 46 больных пневмонией и 65 больных пневмоническим туберкулезом. Среди больных пневмонией у 7 заболевание было осложнено абсцедированием, у 12 — экссудативным плевритом. В группе больных туберкулезной пневмонией у 21 имелась казеозная, у 44 инфильтративно-казеозная формы. Пневмонический туберкулез в плане дифференциальной диагностики пневмоний представил наибольший интерес. Так, из 65 обследованных больных туберкулезом 43 первоначально лечились по поводу ошибочного диагноза пневмонии.

Необходимость в КТ-обследовании больных пневмонией в пульмонологической клинике возникала в основном при затянувшемся течении заболевания, осложнении кровотечением и плевритом, абсцедировании, сомнении в диагнозе пневмонии, а также с целью оценки антибактериального лечения и для решения о его продолжении. В клинике туберкулеза КТ использовалась нами как основной диагностический метод в комплексном рентгенологическом обследовании больных туберкулезом, в определении формы и фазы туберкулезного процесса.

КТ проводилась на томографах СУТЕС "General Electric" и XPEED "Toshiba" с толщиной слоя 10 мм, шагом 10 мм.

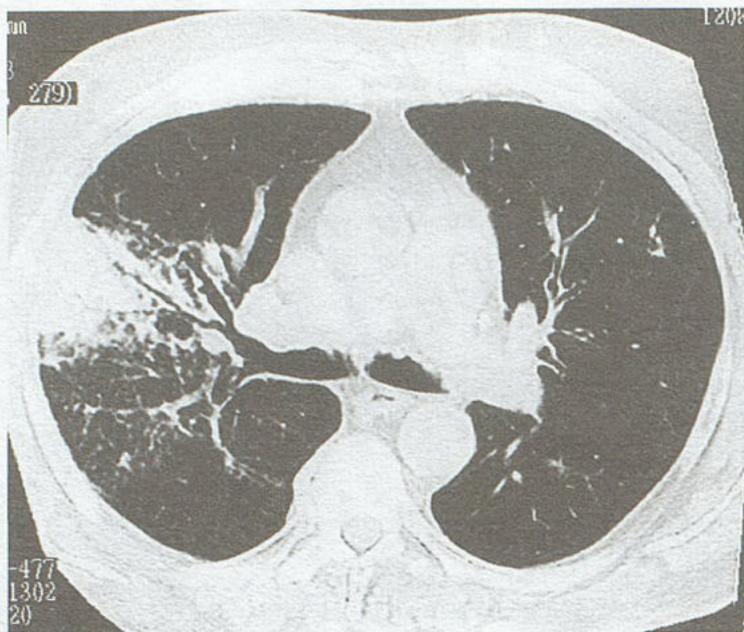


Рис.1. КТГ легких больного К., 68 лет, с правосторонней полисегментарной (1-й и 2-й сегменты) пневмонией.

На компьютерных томограммах (КТГ) пневмония на высоте развития воспаления была представлена интенсивным уплотнением, преимущественно (у 41) полисегментарного и сегментарного характера. Пневмония с долевым распространением установлена только у 5 больных. Пневмония локализовалась в нижней доле у 22 больных, в верхней — у 14, в средней — у 4. У 6 больных были поражены отдельные сегменты разных долей. Объем пораженной доли при сегментарной пневмонии заметно не изменялся, при полисегментарной и долевого — изменялся в разных зонах по-разному: на одних сканах отмечалось выбухание междолевой борозды, на других — западение. Контуры уплотнения у междолевой плевры были четкие, на границе с соседними сегментами пораженной доли — неправильные, постепенно переходящие в сетчато-ячеистое уплотнение межлунной ткани и перибронхиальную инфильтрацию (рис.1).

На КТГ пневмоническая инфильтрация визуализируется в виде разноплотностного образования. Более отчетливо структура пневмонии дифференцируется при денситометрии. По характеру денситометрической кривой определяются участки плотностью от 20 до 100 ед.Н, что отражает пестроту морфологической картины пневмонии. Как свидетельствуют морфологические исследования [5], в условиях антибактериального лечения нарушается стадийность эволюции пневмонии, в результате наряду с очагами различной зрелости — от экссудативного воспаления до опеченения — присутствуют участки ателектаза и эмфиземы (рис.2).

В пневмоническом уплотнении определяются воздушные просветы бронхов. В зависимости от уровня КТ-сканирования бронхи видны на всем протяжении, вплоть до субплевральных зон, или прерывисто и в виде сечений различного профиля. Просветы бронхов сужены. При тяжелой массивной пневмонии бронхи-

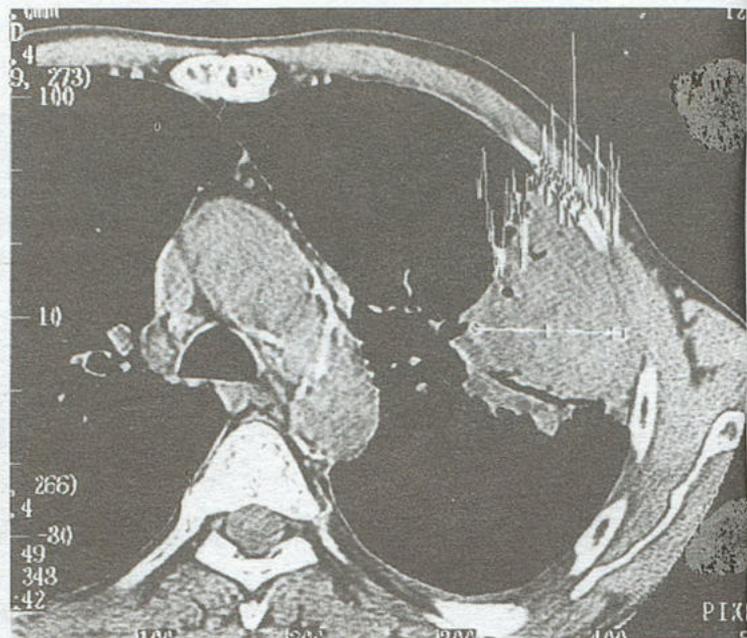


Рис.2. Фрагмент КТГ легких больного А., 58 лет, с пневмонией. Денситометрия пневмонического уплотнения: кривая плотностей от 25 до 100 ед.Н.

альные ветви не выявляются полностью или частично и в отдельных областях уплотнения.

Сосуды в пневмоническом уплотнении на КТГ без контрастного усиления не визуализировались. В случаях массивной затяжной пневмонии при нарушении проходимости бронхов с целью дифференциальной диагностики возникала необходимость в проведении внутривенного контрастирования. При этом в области пневмонии можно видеть аваскулярные, не накопившие контрастный препарат зоны (рис.3). Выявляемое нарушение васкуляризации в результате тромбоза легочных сосудов [9] рассматривается как одно из осложнений. Рассасывание пневмоний с подобными гипососудистыми зонами происходит значительно медленнее, чем обычно, и с соединительнотканым уплотнением легочной ткани. Аналогичные данные приводятся и в литературе [13].

У 12 больных пневмонией обнаружена внутригрудная аденопатия как реакция на острое воспаление в легком. Лимфатические узлы мягкотканной плотности в целом соответствовали лимфооттоку из пораженной доли легкого. Наряду с этим, у 14 больных выявлены кальцинированные лимфатические узлы как остаточные изменения латентно протекавшего первичного инфицирования микобактериями в детстве. В литературе обращается внимание на большую частоту (25%) посттуберкулезных внутригрудных аденопатий у больных пневмонией [8], а при обследовании КТ — до 35%, тогда как у больных туберкулезом — 6% [2], что не позволяет использовать их обнаружение в качестве диагностического теста туберкулезного процесса.

Пневмонию в первые недели заболевания трудно, а иногда и невозможно отличить от туберкулеза [7]. Ее приходится дифференцировать прежде всего с казеозной пневмонией [6]. На КТГ казеозная пневмония так же

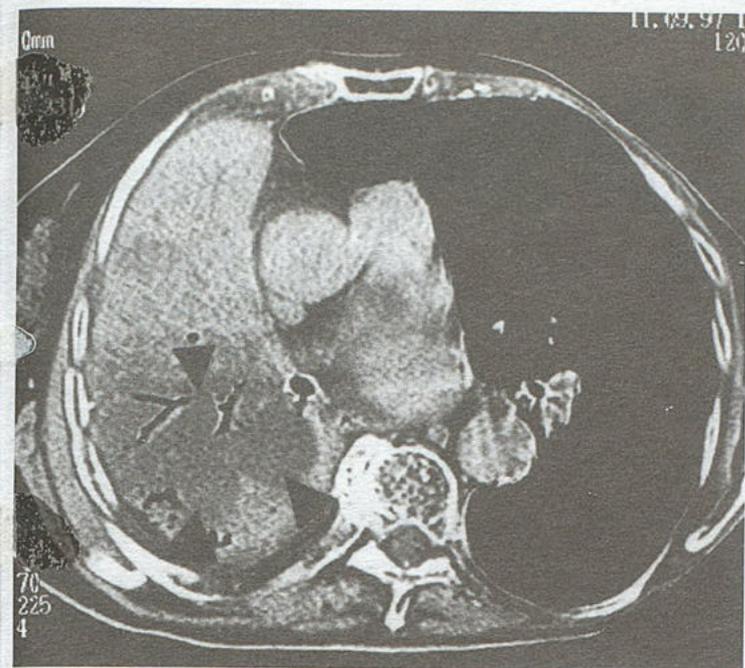


Рис.3. КТГ легких больной М., 77 лет, с правосторонней тотальной затяжной пневмонией после контрастного усиления (дорсальные отделы правого легкого аваскулярны).

как и неспецифическая пневмония, представлена плотным образованием с сохранившимися воздушностью бронхиальными ветвями. Бронхи в казеозных пневмонических участках деформированы, местами сужены или расширены, видна бугристость слизистой оболочки. Как и при неспецифической пневмонии, казеозная пневмония всей доли установлена только в случаях среднедолевой (язычковой) локализации процесса. Поражаются два—три сегмента, причем на отдельных сканах не по всей области сегмента. Казеозный воспалительный процесс в верхней и нижней долях локализовался одинаково часто в верхушечных и в базальных сегментах. Контуры уплотнения при казеозной пневмонии на КТГ также, как и при неспецифической пневмонии, достаточно ясно очерчиваются, они правильные у междолевой борозды и неровные на границе сегментов пораженного легкого. У края казеозного уплотнения в соседних сегментах доли наряду с воспалительной инфильтрацией межуточной ткани выявлялись характерные для туберкулеза бронхоацинарные и бронхолобулярные очаги, слившиеся из очагов неправильной формы в казеозные фокусы, располагавшиеся преимущественно вдоль бронхов. Очаговая диссеминация обнаруживалась и в других сегментах легких (рис.4).

Для казеозной пневмонии являлось характерным формирование острых каверн, причем на относительно ранних стадиях заболевания. Кавернизация казеоза не зависела от распространенности казеозного поражения. Полости чаще множественные, различного размера, неправильной формы, некоторые из них с небольшим количеством жидкости. У 9 больных отмечена регионарная внутригрудная аденопатия в виде гиперплазии или уплотнения узлов. Образование острой каверны происходит замедленно во времени, при этом одна или

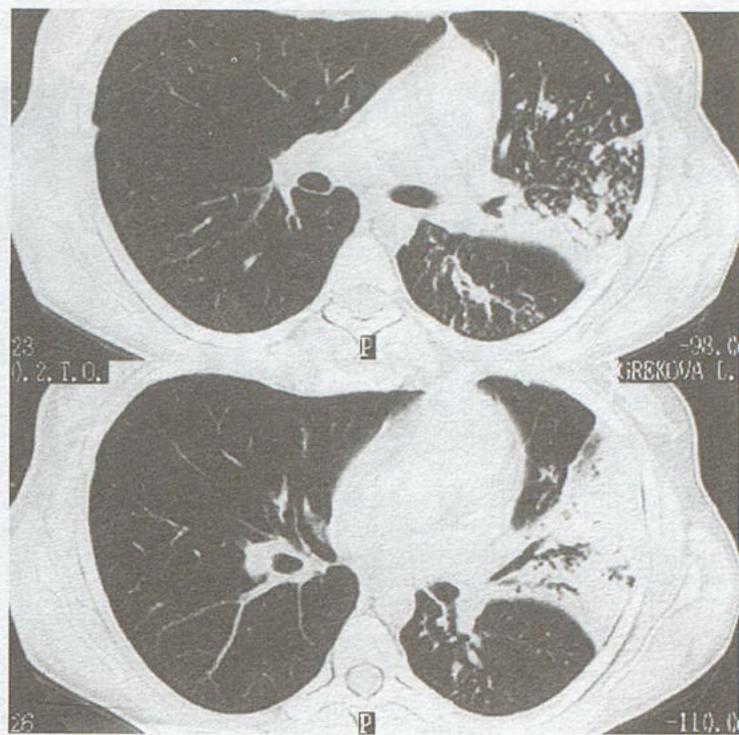


Рис.4. Серия КТГ легких больной Г., 42 лет, с казеозной пневмонией верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. Нижняя доля — казеозное поражение язычковых сегментов, верхняя — поражение 2-го сегмента с очагами в 3-м и 6-м сегментах.

несколько полостей длительное время располагаются среди казеозного уплотнения. Стенка каверны формируется постепенно, по мере расплавления казеоза. В связи с постепенными разжижением и колликвацией казеоза в туберкулезной каверне нет множества секвестров или они отсутствуют.

При пневмонии абсцедирование и образование полости наблюдается в значительно более короткие, чем при туберкулезе, сроки и обычно захватывает всю область некротизированной ткани. Одна или несколько тесно расположенных полостей при слиянии образуют многокамерное полостное образование сегментарного или полисегментарного характера. При этом образовавшаяся полость имеет стенку, более плотную, чем инфильтрированная окружающая легочная ткань. Величина полостей различная — от лобулярных до размера доли. Стенка пневмонической полости неравномерна по толщине, ее внутренний контур бухтообразный, видны неотторгшиеся некротические массы, гнойное содержимое. В стенке полости определяются деформированные просветы бронхов со стенозированными или открытыми в полость устьями, сохранившиеся внутриполостные балки. При банальной пневмонии, так же как и в случаях казеозной пневмонии, прослеживаются воздушные бронхи. Серия КТ-сканов с малыми толщиной слоя и шагом (2x2 мм) позволяет в полной мере оценить объем полости, ее содержимое, величину и форму секвестров, структуру стенки на всем ее протяжении, состояние дренирующих бронхов (рис.5).

Для абсцедирующей пневмонии не характерно появление бронхопневмонических отсеков, бронхогенная

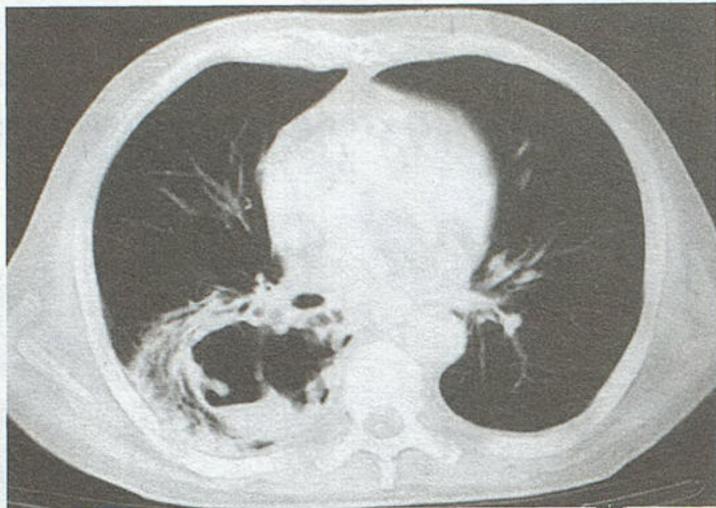


Рис.5. КТГ легких больного М., 54 лет, с абсцедирующей пневмонией нижней доли правого легкого.

диссеминация по распространенности не соответствовала объему деструкции в легких. Напротив, при туберкулезе очаговая бронхогенная диссеминация является обязательным рентгенологическим признаком. Более того, очаговая диссеминация при туберкулезной пневмонии обнаруживается уже на стадии инфильтрации и казеозного некроза. Важно обратить внимание на различие структуры бронхогенных отсеков: на КТГ при туберкулезной пневмонии они визуализировались в виде ацинозных и лобулярных очагов, при абсцедирующей пневмонии — отдельных участков уплотнения сетчато-ячеистого характера, образованных инфильтрированной межсубплевральной тканью легкого.

В стадии разрешения пневмонии рассасывание небольшого пневмонического фокуса происходит равномерно, с восстановлением структур. Крупные пневмо-

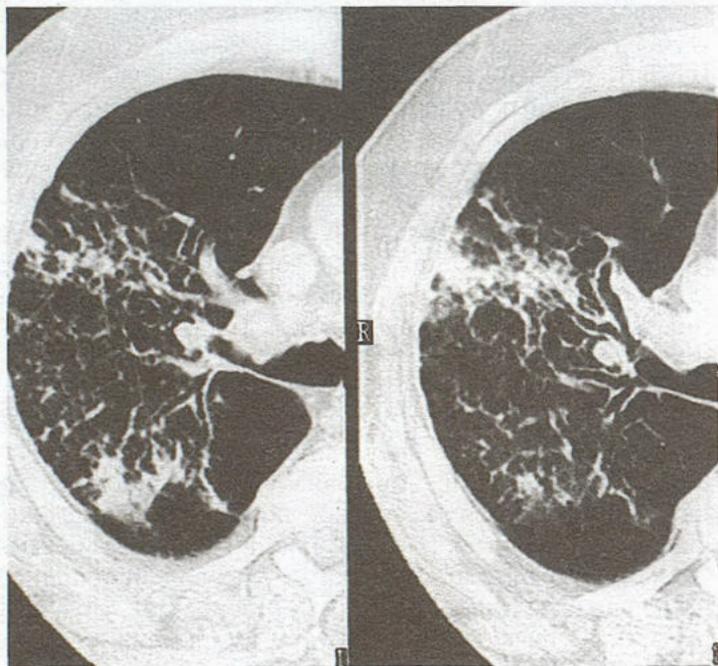


Рис.6. Фрагменты КТГ больного К., 68 лет, с правосторонней пневмонией в стадии рассасывания.

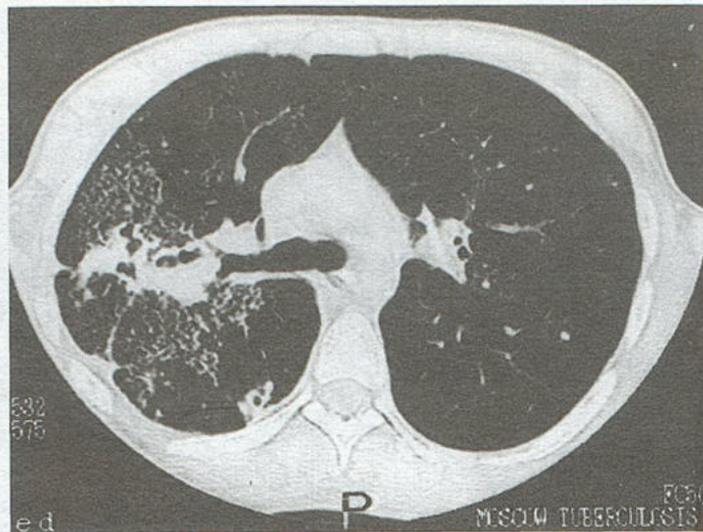


Рис.7. КТГ легких больного Н., 17 лет, с инфильтративно-казеозной пневмонией верхней доли (2-й сегмент) правого легкого в фазе распада и обсеменения.

нические образования рассасываются неравномерно в разных областях. В зависимости от стадии воспаления визуализируются множественные или единичные уплотнения неправильной формы с нечеткими контурами на фоне ткани с пониженной пневматизацией и сетчато-ячеистым рисунком. Уплотнения располагаются перибронхиально вокруг мелких и крупных бронхов в прикорневой области, у костальной плевры и перисцисурально у уплотненной междолевой плевры (рис.6). Аналогичная КТ-картина обнаруживается в случаях пневмонии при раннем антибактериальном лечении, когда нарушается стадийность развития воспалительного процесса. В этих случаях неоднородность пневмонического процесса, особенно при затяжном течении, является поводом к ошибочному диагнозу инфильтративно-казеозной пневмонии.

Инфильтративно-казеозная пневмония на КТГ выглядит неоднородным уплотнением сегментарной или долевого распространения, сохранившим большей частью ветви бронхиального рисунка. Морфологически инфильтративно-казеозная пневмония представлена очагами размером 1—2 см до субсегмента, преимущественно казеозного характера. На КТГ эти очаги образуют плотные, неправильной формы с неровными контурами фокусы, которые диффузно располагаются перисцисурально и вдоль бронхов. В отдельных, а чаще во многих фокусах обнаруживаются острые или сформированные каверны. Перифокальные изменения представлены ячеистым уплотнением, бронхоацинозными очагами, а также перибронхиальным и периваскулярным воспалением (рис.7).

Таким образом, применение КТ значительно расширяет возможности визуализации структурных изменений легких при пневмонии и туберкулезе и повышает качество диагностики этих заболеваний. Оснащение пульмонологической службы компьютерными томографами следует рассматривать одним из условий уменьшения ошибок в диагностике воспалительных заболеваний легких.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габуня Р.И., Колесникова И.К. Компьютерная томография в клинической диагностике.— М., 1995.
2. Лазарева Я.В., Корякин В.А. // Пробл. туб.— 1998.— № 3.— С.45—48.
3. Ломако М.Н., Кривонос П.С., Рожков А.П. и др. // Пульмонология.— 1996.— № 2.— С.18—19.
4. Новикова Е.В., Черняев А.Л. // Там же.— № 3.— С.10—11.
5. Основы пульмонологии / Под ред. А.Н.Кокосова.— М., 1976.
6. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.Н., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания.— М., 1987.
7. Розенштраух Л.С., Виннер М.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения.— М., 1991.
8. Струков А.И., Кодолова И.М. Хронические неспецифические заболевания легких.— М., 1970.
9. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю. // Пробл. туб.— 1996.— № 5.— С.21—23.
10. Частная пульмонология / Под ред. Н.Р.Палева.— М., 1989.
11. Черемисина И.А., Черняев А.Л., Ковальский Г.Б. и др. // Пульмонология.— 1997.— № 1.— С.13—18.
12. Чучалин А.Г. // Там же.— С.5.
13. Kuhn J.P. // Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax.— New York, 1993.— P.503—556.

Поступила 18.12.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-053.2-085.357.017:615.234.032.23

*Н.А.Геппе\**, *Н.Г.Колосова\**, *А.Ф.Бунатян\**, *А.Г.Ильин\**,  
*М.В.Беда\*\**, *О.Б.Медникова\*\**

### ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

\* ММА им. И.М. Сеченова; \*\* Глаксо Вэллком Экспорт Лтд., Московское Представительство.

DIFFERENT REGIMENS OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*N.A.Geppe\**, *N.G.Kolosova\**, *A.F.Bunatjan\**, *A.G.Iljin\**, *M.V.Beda\*\**, *O.B.Mednikova\*\**

#### Summary

The efficacy of inhaled corticosteroid — fluticasone propionate (Flixotide, *Glaxo Wellcome*), depending on dosage and combination with long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA), was evaluated in an open noncomparative study. Forty five children aged from 3.5 to 16 years with bronchial asthma, received monotherapy of fluticasone propionate given in low, moderate doses, and in combination with long-acting  $\beta_2$ -agonist salmeterol (Serevent, *Glaxo Wellcome*). Clinical symptoms, spirometry data, free urine and plasma cortisol levels, bone density measured with a method of peripheral osteodensitometry were assessed after one month of treatment, and then after 4—6 months, 1 and 2.5 years. Treatment with fluticasone propionate was effective in all children. Combination of low dose of ICS and LABA demonstrated superior efficacy over monotherapy. We did not observe any signs of negative impact of the continuous administration of fluticasone propionate on adrenal function and bone density in the studied population of children.

#### Резюме

В открытом несравнительном исследовании у 45 детей в возрасте от 3,5 до 16 лет с бронхиальной астмой тяжелого течения проведено изучение эффективности терапии ингаляционным кортикостероидом — флютиказоном пропионатом (Фликсотид, *Glaxo Wellcome*), в зависимости от дозы и комбинации с пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом. Оценивали монотерапию флютиказоном пропионатом в низкой и средней дозах и в комбинации с пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом сальметеролом (Серевент, *Glaxo Wellcome*). Контроль осуществлялся по клиническим симптомам, данным спирографии, влиянию на свободный кортизол мочи и плазмы, массу костной ткани методом периферической остеоденситометрии через 1 месяц лечения, при непрерывном назначении ИКС через 4—6 месяцев, 1 и 2,5 года. У всех детей терапия флютиказоном пропионатом была эффективна. Показано преимущество комбинированной терапии низкими дозами ИКС и пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом. Не выявлено негативного влияния на функцию надпочечников и костный метаболизм при длительном назначении флютиказона пропионата.

В определении бронхиальной астмы у детей, изложенном в Российской национальной программе “Брон-

хиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики”, подчеркивается, что основу астмы состав-

ляет аллергическое воспаление дыхательных путей и гиперреактивность бронхов. Воспалительный процесс в бронхах выявляется не только во время обострения, но и в фазе ремиссии, в связи с чем необходимым является длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений бронхиальной астмы [1]. Наиболее мощным противовоспалительным эффектом обладают кортикостероиды, которые уменьшают сосудистую проницаемость, предотвращают отек бронхиальной стенки, снижают выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокируют выработку медиаторов воспаления из эффекторных клеток [2,3].

В начале 70-х годов была синтезирована группа жирорастворимых кортикостероидов для местного применения аэрозольным путем, которые обладали высокой противовоспалительной активностью, низким системным действием или его отсутствием в пределах терапевтической концентрации. Отмечаемое под воздействием ингаляционных кортикостероидов (ИКС) обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается снижением их гиперреактивности, урежением приступов бронхиальной астмы или достижением ремиссии [4,5].

В соответствии с современными представлениями ИКС рекомендуют применять при бронхиальной астме тяжелого течения и в случае неэффективности нестероидной противовоспалительной терапии при средне-тяжелой астме. Рядом авторов отмечается необходимость применения ИКС на максимально ранней стадии терапии астмы. Весомым аргументом в пользу этого является то, что такая терапия позволяет и у детей, и у взрослых быстро купировать воспалительный процесс, снизить количество обострений и госпитализаций, улучшить качество жизни больных астмой, уменьшить смертность и структурные изменения бронхов [6,7]. Преимуществом данного подхода является применение ИКС в низких терапевтических дозах, что значительно снижает риск развития побочных эффектов. В настоящее время в лечении детей с бронхиальной астмой широко применяются различные группы ИКС: беклометазона дипропионат, флунизолид, триамсинолона ацетат, будесонид и флютиказона пропионат.

Фармакокинетика ИКС является определяющим фактором, так как она обуславливает концентрацию препарата в тканях бронхов, его долю в системном кровотоке и, соответственно, степень выраженности побочных эффектов.

Ингаляционный кортикостероид флютиказон пропионат (ФП) обладает высокой местной активностью, обусловленной селективностью и аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам. Сродство ФП к глюкокортикоидным рецепторам в 30—100 раз выше, чем к другим стероидным рецепторам [8]. Препарат отличается своей липофильностью, способностью проникать сквозь клеточную мембрану, удерживаться в тканях. Исследования показали, что только 10—15% лекарства при ингаляции попадает в легкие, 80% от ингалируемой дозы проглатывается. Низкая биодоступность ФП определяется минимальной абсорбцией (не более 1%)

и быстрой инактивацией в печени при первом прохождении. Единственный метаболит, дериват карбоновой кислоты-17, неактивен. ФП проявляет высокую противовоспалительную активность уже в дозе 100 мкг/сут, что позволяет использовать этот препарат в лечении бронхиальной астмы с тяжелым течением у детей старше одного года [9]. Сравнение ФП с беклометазона дипропионатом показало, что оба препарата улучшают легочную функцию, уменьшают количество приступов, и, соответственно, потребность в бронхолитиках. В то же время отмечено более быстрое наступление эффекта при использовании ФП и в дозе в 2 раза меньшей, чем при приеме беклометазона дипропионата и будесонида, а также значительно меньший риск развития системных эффектов [10]. У детей начальные дозы ФП могут составлять 200—400 мкг/сут. При недостаточной эффективности доза ФП может быть повышена. Длительность терапии определяется индивидуальным подходом и достижением стабильного состояния и ремиссии заболевания [11].

При назначении ИКС местные побочные эффекты описаны менее чем у 5%; это — дисфония и кандидоз слизистой рта, которых можно избежать посредством тщательного полоскания рта и горла после каждой ингаляции и использования спейсера [12—15]. Длительное назначение ИКС у детей нередко ограничивается опасением системного воздействия. В литературе обсуждается влияние ИКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), рост детей и плотность костей. При длительном использовании средних и низких доз (400 мкг ФП и менее) у детей не было отмечено влияния на уровень свободного кортизола в моче и на плотность костной ткани [16,17]. Однако не всегда эти дозы бывают достаточны для достижения улучшения состояния и ремиссии. В этих случаях используют более высокие дозы ФП (500 мкг и выше).

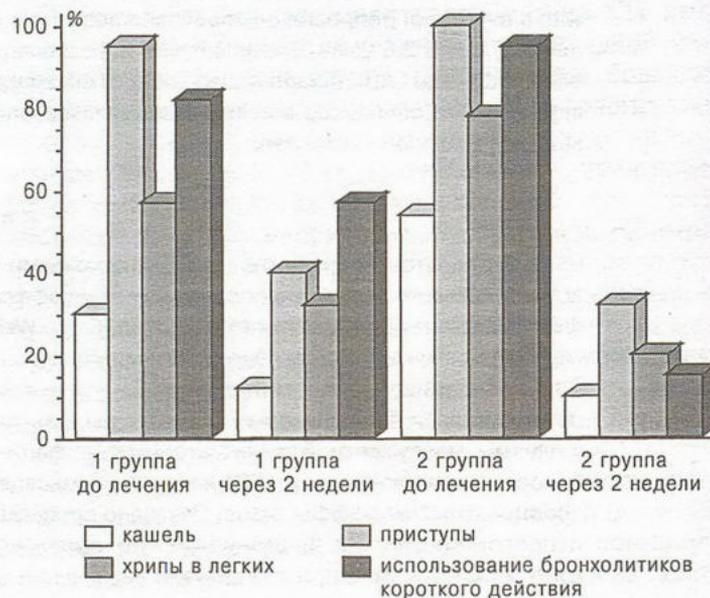


Рис. 1. Динамика клинических симптомов бронхиальной астмы у детей, получающих монотерапию ФП (группа 1) и комбинированную с сальметеролом (группа 2).

Таблица

Динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> через один месяц от начала терапии флютиказоном пропионатом

Показатели	До лечения ФП	Через 1 месяц
ФЖЕЛ	80,15±7,92*	99,8±7,85*
ОФВ <sub>1</sub>	70,95±7,14*	93,2±8,67*

Примечание. \* —  $p < 0,001$ .

Альтернативой повышения дозы ИКС является дополнительное применение пролонгированных симпатомиметиков или метилксантиновых производных, особенно при наличии ночных симптомов астмы. В последние годы появился ряд работ, доказывающих эффективность комбинированного применения ФП и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов (сальметерола) [18].

Мы проводили изучение эффективности флютиказона пропионата (Фликсотид) при тяжелой астме у детей на базе клиники детских болезней ММА им. И.М.Сеченова. Под нашим наблюдением находились 45 детей с тяжелой бронхиальной астмой в возрасте от 3,5 до 16 лет ( $12,45 \pm 1,06$  года). Основную группу составили дети старше 10 лет (33), от 6 до 9 лет — 11 детей и один ребенок 2,5 года, которому ФП был назначен по тяжести состояния в связи с неэффективностью нестероидной базисной терапии. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 12 лет, в среднем,  $7,7 \pm 1,4$  года. У 36 (80%) человек была выражена атопическая природа заболевания, высокий уровень иммуноглобулина Е, превышавший 1000 кЕД/л у 46% больных.

Тяжесть бронхиальной астмы определялась частотой и тяжестью приступов, длительностью течения, развитием осложнений. Большинство детей неоднократно госпитализировались по тяжести состояния в отделение реанимации или интенсивной терапии. У всех детей в периоде обострения применялись кортикостероиды парентерально. 13 детей ранее получали различные ИКС (беклометазона дипропионат, флунизолид) с положительным, но нестойким эффектом. Максимальная длительность лечения 2,5 года. Один ребенок получал преднизолон внутрь в дозе 15 мг в течение 1 мес до начала терапии ФП.

Фликсотид назначали в виде дозированного аэрозольного ингалятора, одна доза которого содержит 50 или 125 мкг ФП. Препарат назначался в дозах от 200 до 500 мкг/сут в два приема. После ингаляции всем детям рекомендовалось полоскать рот водой для уменьшения попадания препарата внутрь и профилактики кандидоза. Всем детям, имеющим проблемы с техникой ингаляции, рекомендовалось применение спейсера. Продолжительность лечения составила от двух месяцев до двух лет (в среднем  $11,25 \pm 2,35$  мес). 20 (44%) детей получала терапию ФП в сочетании с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами (сальметерол — Серевент) в дозе 50 мкг 2 раза в день.

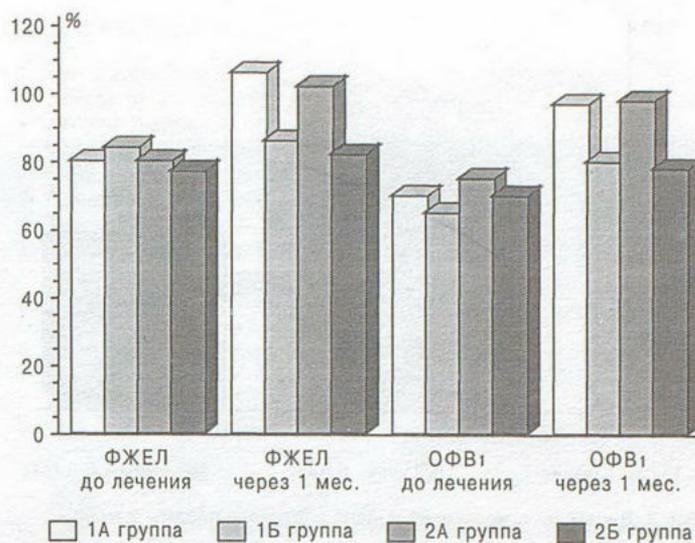


Рис. 2. Динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> в зависимости от дозы ФП и комбинации с пролонгированными симпатомиметиками (сальметеролом).

Цель исследования: проведение открытого исследования эффективности ФП в зависимости от дозы и комбинации с  $\beta_2$ -агонистами.

Соответственно были выделены группы детей, получающих монотерапию низкими (1А) и средними (1В) дозами ФП и комбинированную ФП с пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом сальметеролом (Серевент) (2А, 2В). 1А группа получала ФП 200—300 мкг/сут; 1В — ФП 400—500 мкг/сут; 2А — ФП 200—300 мкг/сут и сальметерол 50 мкг 2 раза/сут; 2В — ФП в дозе 400—500 мкг/сут и сальметерол 50 мкг 2 раза в день.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим данным: частота приступов бронхиальной астмы, продолжительность и интенсивность кашля, характер физических изменений в легких. Большое внимание уделялось потребности в бронхолитических препаратах.

У всех детей исследовалась бронхиальная проходимость с помощью спирографа — пневмоскрин ("Erich Jaeger", Германия) в утренние часы до приема лекарств. Результаты выражались в процентах к должной величине. Оценивались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Функцию надпочечников оценивали по уровню свободного кортизола в плазме крови радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов и суточной экскреции кортикостероидов (кортизол в моче). Костную плотность определяли у детей старше десяти лет с помощью периферической денситометрии (лучевой кости) на аппарате DTX-200 (биоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия).

ФП назначали после ликвидации выраженных симптомов дыхательной недостаточности, обычно на 3—5-й день от момента поступления. В течение 2—3 недель больные наблюдались в стационаре, в дальнейшем — амбулаторно. При необходимости дети госпитализировались повторно. Эффективность ИКС оценивали через 1 месяц лечения, при непрерывном назначении ИКС — через 4—6 месяцев, 1 и 2,5 года.

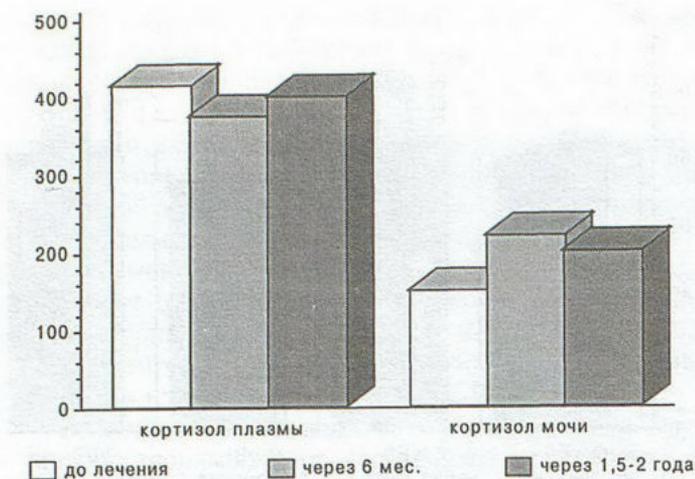


Рис.3. Динамика показателей уровня кортизола плазмы и мочи.

Анализ эффективности в течение одного месяца терапии ФП показал, что у 80% больных на 7-й день лечения ФП исчезали приступы удушья, хрипы в легких, уменьшался кашель. Соответственно больные значительно реже использовали неотложную бронхолитическую терапию. У детей, получавших монотерапию ФП (1А и 1В), мы не выявили достоверного различия в улучшении клинических показателей при увеличении дозы ФП (1В). У большинства детей удавалось получить ремиссию, используя низкие дозы ФП. Интересно отметить, что при отсутствии стабилизации состояния увеличение дозы фликсотида у ряда детей не позволяло улучшить эффект терапии. В этих случаях эффективнее было добавление пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов (2В группа). В целом, высокая эффективность отмечалась при использовании комбинированной терапии. Совместное назначение ФП с пролонгированным  $\beta_2$ -агонистом сопровождалось достоверно более выраженным уменьшением симптомов бронхиальной астмы, чем на монотерапии ФП (рис.1). У всех детей отмечено улучшение функции внешнего дыхания уже через один месяц от начала приема ФП.

Нормализация показателей ФВД наблюдалась у всех детей, независимо от дозы ФП (таблица).

Улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> было более выражено в группах детей, получающих низкие дозы ФП (1А и 2А); при комбинации ФП с сальметеролом (2А группа) улучшение наступило в более ранние сроки (рис.2).

По данным литературы, у детей, больных БА, обнаруживается полная десинхронизация функционирования нейроэндокринной системы с неадекватной реакцией на стресс. Выявляется прямая зависимость между тяжестью течения заболевания и степенью потери динамического равновесия в процессе гормонообразования. При тяжелом течении бронхиальной астмы, вероятно, вследствие истощения функциональных резервов коры надпочечников не наблюдается адекватного ответа на стресс (приступ бронхиальной астмы), причем при увеличении продолжительности заболевания и применения экзогенных ГКС, подавление функции этого эндокринного органа выявляется в большей степени. В то же время длительная терапия высокими

дозами ИКС может оказывать подавляющее действие на ГНС. Мы проводили исследование сыровоточного кортизола и экскреции кортизола с мочой до начала и во время проведения терапии ФП. Анализируя изменение функционального состояния коры надпочечников, отметили, что у всех детей исходный уровень кортизола плазмы был в пределах нормы.

У четырех детей мы выявили небольшое снижение уровня экскреции кортизола с мочой до начала лечения ФП. В динамике мы не выявили снижения кортизола плазмы ( $373,88 \pm 127,38$  нмоль/л;  $p < 0,63$ ) и мочи ( $214,61 \pm 81,58$ ; нмоль/л,  $p < 0,21$ ) через 6 мес от начала терапии ФП (рис.3). В динамике мы также не выявили снижения экскреции кортизола через 1,5 и 2 года терапии ФП.

Известно, что терапия кортикостероидами оказывает влияние на костную плотность с развитием остеопороза. Воздействие ИКС на минеральный обмен продолжает обсуждаться. Существуют данные, что у детей пубертатного возраста в период интенсивного роста также могут выявляться изменения скелета по типу остеопении. С учетом того, что большую часть наших пациентов составили дети 12—15 лет, мы исследовали плотность костей до начала терапии ИКС и в динамике через 6 месяцев. Состояние кальциевого обмена оценивалось по результатам денситометрии костей предплечья. Метод осуществлен на аппарате DTX-200, обеспечивающем полную автоматизацию системы обследования (в том числе выбор участка, репрезентативного для всего скелета) и высокую достоверность (<3%) и точность (<1%) результатов. Данные по минеральной массе кости сравнивались с соответствующими возрастными нормами. Исследование костной ткани до начала терапии показало, что костная масса составила  $-0,78 \pm 0,41$  Z-score (стандартное отклонение от возрастной костной массы). Снижение плотности кости ниже  $-1,0$  Z-score (osteopения) нами отмечено у 11 (36%) детей из 30 обследованных до начала лечения ФП. Все дети находились в периоде интенсивного роста (12—14 лет); у девочки 15 лет отмечалась отягощенная наследственность по заболеваниям костей (у брата — повышенная ломкость костей). Через 6 месяцев от начала лечения ИКС костная масса составила  $-0,68 \pm 0,53$  Z-score ( $p < 0,77$ ). У детей с остеопенией не отмечалось дальнейшего снижения костной плотности спустя 6 месяцев от начала терапии ФП.

Результаты клинического наблюдения показали высокую эффективность ФП в низких дозах (200—300 мкг/сут) у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы, особенно в комбинации с пролонгированными бронхолитиками. Основные эффекты заключались в увеличении продолжительности ремиссии, прекращении приступов удушья и других проявлениях бронхиальной обструкции, снижении потребности в бронхолитиках. Выявлены положительные изменения со стороны показателей функции внешнего дыхания. Полученные результаты показали, что комбинированная терапия ФП с использованием низких доз дает сходный эффект со средними дозами. Таким образом, в большинстве

случаев в терапии бронхиальной астмы у детей могут использоваться низкие дозы ФП в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами. Это согласуется с данными, показывающими, что комбинированное применение пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов и ИКС позволяет снизить дозу последних, что существенно уменьшает риск развития побочных эффектов стероидной терапии [19,20]. Повышение дозы ФП бывает необходимо в отдельных случаях: при длительном анамнезе заболевания, непрерывно рецидивирующем течении, сохраняющемся обострении по типу бронхиальной обструкции.

Как известно, лечение КС-препаратами может вызвать подавление ГНС в результате уменьшения выработки кортикотропина, которое в свою очередь ведет к уменьшению секреции кортизола надпочечниками. Если такая последовательность сохраняется длительное время, возможно развитие атрофии надпочечников. Степень подавления ГНС зависит от дозы, продолжительности, частоты введения, времени суток и способа введения стероидов. Нами не выявлено угнетения функции надпочечников при длительном (более 1,5—2 лет) назначении ФП. Снижение показателей кортизола у незначительной части больных после купирования обострения тяжелой бронхиальной астмы позволяет предположить временное снижение функции надпочечников. Это подтверждается восстановлением показателей до нормального уровня в период ремиссии [21,22].

Продолжает дискутироваться вопрос о развитии остеопороза при лечении ИКС. Разобщение процессов ремоделирования кости — причина наиболее распространенного вторичного типа остеопороза глюкокортикоидиндуцированного. Возможность возникновения этих осложнений связывают с использованием этих препаратов в высоких дозах (более 1200 мкг/сут) в течение длительного времени [23,24]. Остеопения, выявленная нами у 11 детей до начала лечения ФП, по-видимому, связана с периодом интенсивного роста этих детей либо с другими факторами. Полученные данные коррелируют с обследованием здоровых детей [25]. В динамике не было выявлено влияние длительной терапии ФП в средних дозах на массу костной ткани.

### Выводы

1. Флутиказона пропионат в низких и средних дозах является эффективным препаратом для лечения тяжелой бронхиальной астмы у детей.
2. Для стабилизации состояния детей с тяжелой бронхиальной астмой требуется длительное назначение ИКС не менее 4—6 месяцев.
3. Комбинированная терапия флутиказона пропионата и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов (сальметерола) позволяет увеличить эффективность терапии без повышения дозы ИКС.
4. Не выявлено системного действия флутиказона пропионата при применении его в терапевтических дозах на костный метаболизм и функцию надпочечников.

### ЛИТЕРАТУРА

1. van Essen Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J. et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or  $\beta$ -agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma // Amer. Rev. respir. Dis.—1992.— Vol.146, № 3.— P.547—554.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: Глобальная стратегия // Тер. арх.—1994.— № 3.— С.3—8.
3. Fuller R.W., Kelsey C.R., Cole P.J. et al. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture // Clin. Sci.—1984.— Vol.67, № 6.— P.653—656.
4. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // Amer. Rev. respir. Dis.—1993.— Vol.148, № 4.— Pt 2.— P.S1—S26.
5. van Velzen E., Aalbers R., Postma D.S. Возможная дополнительная ценность распыления (nebulization) ингаляционных кортикостероидов при лечении астмы // Рос. мед. журн.—1996.— Т.4, № 10.— С.629—632.
6. Генне Н.А., Карпушкина А.В., Большакова Т.Д., Бунатян А.Ф. Ингаляционные кортикостероиды при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат.—1997.— № 4.— С.39—43.
7. Pedersen S., Hansen O.R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study // J. Allergy clin. Immunol.—1995.— Vol.95, № 1, Pt 1.— P.29—33.
8. Hochhaus G., Mollmann H., Darth J. Glucocorticoids for intra-articular administration: pharmacodynamic considerations // Akt. Rheumatol.—1990.— Vol.15.— P.1—12.
9. MacKenzie C.A. et al. Clinical experience with inhaled fluticasone propionate — childhood growth // Eur. Respir. J.—1993.— Vol.6.— Suppl.17.— P.262s.
10. Gustafsson P. et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma // Arch. Dis. Child.—1993.— Vol.69, № 2.— P.206—211.
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (Всероссийское науч. о-во пульмонологов, Союз педиатров России).— М.—1997.
12. Milne L.J., Crompton G.K. Beclomethasone dipropionate and oropharyngeal candidiasis // Brit. Med. J.—1974.— Vol.2, № 5934.— P.797—798.
13. Toogood J.H., Jennings B., Baskerville J. et al. Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications // Eur. J. respir. Dis.—1984.— Vol.65, № 1.— P.35—44.
14. MacKenzie C.A., Tsanakas J., Tabachnik E. et al. An open study to assess the long-term safety of fluticasone propionate in asthmatic children // Brit. J. clin. Pract.—1994.— Vol.48, № 1.— P.15—18.
15. Williams J. Fluticasone propionate in the treatment of asthma in children: efficacy and safety // Rev. Contemp. Pharmacother.—1998.— Vol.9, № 8.— P.581—590.
16. Agertoft L., Pedersen S. Bone, growth and collagen markers in children treated with fluticasone propionate and budesonide // Eur. Respir. J.—1996.— Vol.9.— Suppl.23.— P.295s.
17. Hopp R.J., Degan J.A., Biven R.E. et al. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol.—1995.— Vol.75, № 2.— P.143—148.
18. Ind P.W., Dal Negro R. et al. Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.—1998.— Vol.157.— P.A 416, and poster presented at ATS meeting, Chicago, April 1998.
19. Wilding P. et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study // Brit. med. J.—1997.— Vol.324.— P.1441—1446.
20. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой // Пульмонология.—1998.— № 3.— С.64—70.
21. Балаболкин И.И., Арсеньева Е.Н., Кучеренко А.Г. Состояние гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем у детей с бронхиальной астмой // Традиционные и нетрадиционные

- методы оздоровления детей: Тез. 3-й Международной науч.-практ. конф.— Дубна, 1994.— С.26.
22. Кудрявцева А.В. Особенности тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— М., 1996.
23. Leech J.A., Hodder R.V. et al. Effect of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women // Amer. Rev. respir. Dis.— 1993.— Vol.148.— P.113—115.

24. Birkebaek N.H., Esberg G. et al. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate // Arch. Dis. Child.— 1995.— Vol.73, № 6.— P.524—527.
25. Ильин А.Г. Значение денситометрии при изучении причин формирования отклонений в состоянии здоровья детей и подростков // Съезд педиатров России, 8-й: Материалы.— М., 1998.— С.89.

Поступила 28.10.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-006.6-073.75

*Н.В.Афанасова, В.А.Дегтярев, В.Н.Медведев, О.В.Круглова, Л.С.Борисова*

## ЦВЕТОВАЯ ДЕШИФРОВКА РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО

Медицинский радиологический научный Центр РАМН, г.Обнинск

COLOUR DE-CIPHERING OF RADIOGRAPHIC INFORMATION IN COMPLEX RADIAL DIAGNOSTICS OF  
PERIPHERAL LUNG CANCER

*N.V.Afanasova, V.A.Degtyarev, V.N.Medvedev, O.V.Kruglova, L.S.Borisova*

### Summary

Diagnostic criteria of peripheral lung cancer were determined in 98 patients during colour de-ciphering of black-white image on a television UAR-2 facility. It was found that in case of small peripheral lung cancer the adequacy of the colour de-ciphering exceeds that of linear tomography by 8—9% regarding to sensitivity plus accuracy and by 15—20% regarding to specificity; it is close to data of computed tomography.

The procedure was developed for reading of colour images of normal chest organs (the control group consisted of 155 healthy persons).

### Резюме

Выявлены диагностические критерии периферического рака легкого у 98 больных при цветовой дешифровке черно-белого изображения на телевизионной установке УАР-2. Установлено, что при малом периферическом раке легкого адекватность цветовой дешифровки превышает адекватность линейной томографии по показателям чувствительности и точности на 8—9%, по показателю специфичности на 15—20% и близка к данным компьютерной томографии.

Разработана методика чтения цветového изображения органов грудной полости в норме (контрольная группа — 155 здоровых).

В специальной литературе, посвященной рентгенодиагностике периферического рака легкого, детально обсуждаются его рентгеноморфологические (форма, размер, контур, структура) и рентгенофункциональные (расстройства вентиляции, кровотока) признаки [1,2,4,8,11]. Определено условное деление периферического рака легкого на малый и развитой [6,9]. Последние годы возможности диагностики этого заболевания существенно дополнены широким использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии [3,13,14,15]. Однако вопросы диагностики и особенно дифференциальной диагностики периферического рака легкого представляют определенные трудности и остаются до настоящего времени актуальными [7].

Признаки злокачественности патологического процесса ("corona maligna", субплевральные линии типа В-Керли; длинные полосы в направлении к корню типа А-Керли; треугольные затемнения, расположенные дистальнее узла рака; утолщение, углообразная деформация костальной плевры вблизи опухоли) не всегда улавливаются на черно-белых рентгенограммах, линейных томограммах и даже при компьютерной томографии. Повышение разрешающей способности визуального распознавания деталей патологического процесса на рентгенограммах в черно-белом изображении может быть достигнуто использованием различных методик апостериорной обработки: цифровое кодирование, гистографический анализ зон интереса

Таблица 1

**Частота встречаемости признаков малого периферического рака при различных методиках лучевой диагностики**

Признаки	Число наблюдений	Рентгено-графия	Линейная томография	Компьютерная томография
Морфологические признаки	30	11 36,6%	22 73,3%	24 80%
Признаки злокачественности	30	10 33,3%	14 46,6%	20 66,6%
Морфологическое подтверждение	30	8 26,6%	10 33,3%	12 40%

при компьютерной томографии, линейная фильтрация, денситометрическая дешифровка черно-белых рентгенограмм в цветовом режиме [5,10,12].

Настоящая работа посвящена: 1) оценке различных методов лучевой диагностики: линейной томографии, компьютерной томографии и цветовой денситометрической дешифровке черно-белого рентгенографического изображения; 2) техническому совершенствованию анализа рентгеновской информации в норме и при периферическом раке легкого.

В основу сообщения положен анализ клинико-рентгенологических данных обследования 98 пациентов с периферическим раком легкого. У всех больных диагноз подтвержден бронхоскопически и морфологически (у 60 пациентов обнаружен плоскоклеточный рак, у 38 — железистый). Контрольную группу составили 155 здоровых лиц, эта группа была необходима для изучения анатомо-возрастных закономерностей изображения органов грудной полости в цветовом режиме.

Использованы следующие методики исследования: обзорная рентгенография органов грудной полости; линейная томография; компьютерная томография; дешифровка черно-белых рентгенограмм в аналоговом и дискретном режимах; трансторакальная пункционная биопсия под контролем телевизионного экрана; бронхоскопия. Для определения тестов чувствительности и специфичности применялась методика контролируемыми клиническими испытаниями В.В.Двойрина, А.А.Клименкова (ВОНЦ РАМН, 1985).

Установлено, что при малом раке легкого компьютерная томография не вносит изменений в морфологическую характеристику опухоли, но значительно дополняет ее в выявлении признаков злокачественности. Так, изменения легочного рисунка при компьютерной томографии обнаружены у 12 больных, а при линейной томографии — у 8 пациентов. Изменения плевры при компьютерной томографии выявлены у 7 больных, а при линейной томографии — у 2. Самые маленькие раки легкого диаметром до 7 мм выявлены только при компьютерной томографии. Увеличенные до 1 см лимфатические узлы в корне легкого и в средостении определяются также только при компьютерной томографии.

При развитом периферическом раке легкого компьютерная томография не вносит дополнительных данных

ни в морфологическую характеристику опухоли, ни в признаки злокачественности процесса. Частота выявления морфологических признаков и признаков злокачественности процесса при малом и развитом периферическом раке легкого представлены на табл.1, 2.

Проведен качественный и количественный анализ данных линейной и компьютерной томографии у 48 больных периферическим раком легкого по показателям чувствительности, специфичности и точности методик.

Чувствительность линейной и компьютерной томографии при малом периферическом раке легкого составила соответственно 84,4 и 92,8%, а при развитом — 90,9 и 95,5%. Точность линейной и компьютерной томографии при малом раке — 73,7 и 84,3%, а при развитом — 87,9 и 95,8%.

Показатели специфичности линейной и компьютерной томографии при малом периферическом раке легкого составляют 50 и 60%; при развитом — 55,6 и 66,7%.

Анатомо-возрастные закономерности изображения органов грудной полости при анализе черно-белых рентгенограмм в цветовом режиме изучены на телевизионной установке УАР-2, обеспечивающей сравнительное изучение данных черно-белого и цветового изображения с возможностью использования эффекта проекционного увеличения изображения 1:10. В режиме цветового раскрашивания прибор рассчитан на получение 8 градаций яркости по всей площади рентгенограмм размером 35,5×35,5 см как в плавном гармоничном переходе цвета (аналоговый режим: черный, желтый, красный, бордовый, фиолетовый, голубой, зеленый, синий), так и в ступенчатом выделении цветов в соответствии с градациями зон однородной оптической плотности (дискретный режим).

Всего обследовано 155 здоровых лиц в возрасте от 8 до 70 лет (мужчин — 63, женщин — 92). Обследуемые были разделены на возрастные группы по Клементу, согласно инструкции должностных величин ВНИИ пульмонологии, 1986 г.

Детальный анализ черно-белого изображения органов грудной полости в цветовом режиме и статистическая обработка цифровых данных показали (рис.1,2, см. цв. вклейку), что в норме в 80—90% случаев легочная

Таблица 2

**Частота встречаемости признаков развитого периферического рака при различных методиках лучевой диагностики**

Признаки	Число наблюдений	Рентгено-графия	Линейная томография	Компьютерная томография
Морфологические признаки	68	41 60,2%	62 91,1%	66 97%
Признаки злокачественности	68	28 41,1%	53 77,3%	55 80,8%
Морфологическое подтверждение	68	39 57,3%	54 79,9%	61 88,4%

## Зависимость нарушений вентиляции от стадии периферического рака по системе TNM

Стадия TNM	Нарушение вентиляции				Всего
	Кол-во	Локальное	Распространенное		
			на стороне опухоли	с 2 сторон	
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub>	27	14 51,8%	10	3	32
T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub>	15	6	5 33,3%	4	20
T <sub>1-2</sub> N <sub>2</sub>	9	2	3	4	10
T <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub>	8	3	2	3	10
T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub>	10	2	1	7	11
T <sub>3-4</sub> N <sub>2</sub>	15	2	4	9 60%	15
<b>Итого</b>	<b>84</b> (85,8%)				<b>98</b> 100%

ткань в проекции верхушек окрашивается в черный цвет. В проекции верхних, средних и нижних легочных полей во всех возрастных группах — на черном фоне видны линейные тени легочного рисунка желтого цвета. После 40 лет (20% наблюдений) в среднем легочном поле слева и в нижних легочных полях с обеих сторон — на желтом фоне прослеживаются линейные тени легочного рисунка бордового цвета. Установлено, что изменение окрашивания нижних легочных полей наблюдается у лиц женского пола после 12 лет, что обусловлено функционированием молочных желез, которые создают дополнительную плотность тканям. Установлена зависимость окрашивания легочной ткани и легочного рисунка от конституции человека: у нормостеников (25—35% случаев) легочная ткань в проекции верхушек окрашивается в желтый цвет. У гиперстеников (60%) в среднем легочном поле слева определяется желтый легочный фон с линейными тенями бордового цвета. У астеников в нижних легочных полях сохраняется черный легочный фон с линейными тенями желтого цвета.

Корни легких окрашиваются в желтый либо бордовый цвет; область бифуркации трахеи и область аортального окна — в фиолетовый либо бордовый цвет.

Плевра при цветовой дешифровке рентгенограмм видна во всех отделах в отличие от данных черно-белого изображения (в норме не видна). Цвет верхушечной, костальной, медиастинальной и диафрагмальной плевры либо желтый (48%), либо бордовый (42%). У гиперстеников и женщин костальная, медиастинальная в нижних отделах и диафрагмальная плевра (у 30—35%) окрашивается в бордово-фиолетовый цвет.

Располагая методикой чтения черно-белых рентгенограмм нормы органов грудной полости в цветовом режиме, мы провели изучение морфологических и функциональных изменений легких у 98 больных периферическим раком легкого.

Установлено, что при периферическом раке легкого цвет опухоли зависит от ее размеров и гистологичес-

кого строения. Так, малый рак размером от 1,5 до 3 см окрашивается в фиолетовый (66,6%) и зеленый (33,4%) цвета, развитый рак размером от 3 до 10 см — в фиолетовый (29,5%), зеленый (45,9%) и синий (24,6%) цвета (рис.3 и 4, см. цв. вклейку). Развитый рак легкого размером более 10 см (гигантский) окрашивается в зеленый (28,5%) и синий (71,5%) цвета. Минимальный рак легкого диаметром до 1,5 см в 57,2% случаев окрашивается в бордовый, в 23,8% в фиолетовый, в 19% в желтый цвет. Плоскоклеточный рак легкого окрашивается в зелено-синий цвет в 71,1% наблюдений. Железистый рак — в фиолетово-зеленый цвет в 68,3% случаев.

При цветовой дешифровке анализ окрашивания легочного фона у больных периферическим раком легкого показал изменение черного цвета на желтый вблизи опухоли, во всем легком на стороне опухоли и даже в противоположном легком. Такие изменения определены у 84 (85,7%) из 98 обследованных и рассматривались как локальные или распространенные нарушения легочной вентиляции. Установлено, что расстройства легочной вентиляции выявляются в 2 раза чаще при железистых формах периферического рака, чем при плоскоклеточном (41,4 и 20,2%, соответственно).

Определена зависимость расстройства легочной вентиляции от стадии периферического рака легкого (табл.3). Так, у 60% больных периферическим раком легкого в стадии T<sub>3-4</sub>N<sub>2</sub> наблюдались расстройства вентиляции в обоих легких. В стадии T<sub>1-2</sub>N<sub>1-2</sub> у 33,3% больных выявлены расстройства вентиляции не только вблизи опухоли, но и распространенные, как на стороне поражения, так и в противоположном легком. При стадии T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> у 51,8% больных наблюдаются расстройства вентиляции только вблизи опухоли.

Окрашивание корней в фиолетовый, но особенно в зеленый или синий цвета при раке легкого свидетельствовало о наличии в них увеличенных лимфатических узлов более 1 см в диаметре. Области бифуркации

трахеи и аортального окна окрашивались в зелено-синий цвет в 24,6% случаев. Это свидетельствовало о наличии метастазов в лимфатических узлах данных зон, что было подтверждено при оперативных вмешательствах у 75—80% больных.

Утолщение плевры вблизи периферического рака легкого при цветовой дешифровке выявляется в 2,5 раза чаще, чем в черно-белом изображении, так как утолщенная плевра окрашивается в яркие фиолетово-зеленые, иногда в синие цвета на месте желтого или красного, которые характерны для неизменной плевры. Изменения плевры вблизи опухоли обнаружены у 80 (81,7%) из 98 больных.

Сравнительный анализ адекватности цветовой дешифровки линейной и компьютерной томографии по показателями специфичности, точности и чувствительности показал, что: а) при развитом периферическом раке легкого специфичность цветовой дешифровки на 16,7%, а точность на 9% выше аналогичных показателей линейной томографии и одинакова с данными компьютерной томографии; б) при малом периферическом раке легкого адекватность цветовой дешифровки превышает адекватность линейной томографии по показателям чувствительности и точности на 8—9%, по показателю специфичности — на 15—20% и также близка к данным компьютерной томографии.

Таким образом, цветовая обработка рентгеновского черно-белого изображения органов грудной полости при периферическом раке легкого дает возможность получить картину патологических изменений более богатую диагностическими признаками. При цветовой дешифровке периферического рака легкого имеются следующие характерные особенности:

- цвет опухолевого образования фиолетово-зелено-синий зависит от его размеров и гистологического строения;
- утолщение и деформация прилежащей к опухоли плевры окрашивается у 98% больных в зелено-синий цвет;
- локальные и распространенные, одно- и двухсторонние расстройства легочной вентиляции окрашиваются в желтый цвет.

Выявляемые при этом распространенные расстройства легочной вентиляции наблюдаются в 2 раза чаще

при железистых формах периферического рака легкого и зависят также от стадии процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасьев В.С. О некоторых дополнительных критериях дифференциальной рентгенодиагностики периферического рака и туберкуломы легких // Вестн. рентгенол.— 1988.— № 4.— С.65—71.
2. Волин Е.М. Периферический рак и шаровидные образования легких.— М., 1964.
3. Лепехин Н.М., Терновой С.К. Компьютерная томография при раке легкого // Вестн. рентгенол.— 1987.— № 2.— С.27—35.
4. Линденбратен Л.Д. Этапы распознавания и рентгенологическая семиотика минимального периферического рака легкого // Там же.— С.6—13.
5. Романычев Ю.А., Шехтер А.И., Ванник Т.Н. Возможности вычислительной рентгенодиагностики шаровидных образований легких // Там же.— 1983.— № 1.— С.5—11.
6. Романычев Ю.А., Коган Е.А., Золотаревский В.Б. Рентгеноанатомические сопоставления при малом периферическом раке легкого // Там же.— 1985.— № 1.— С.28—37.
7. Соколов В.А., Карташов В.М., Илвель А.И. Рентгеновская продольная и компьютерная томография в диагностике и дифференциальной диагностике периферического рака легких // Там же.— 1996.— № 4.— С.40.
8. Соколов Ю.Н., Спасская П.А., Кесарева В.П. Рентгеноанатомические сопоставления при периферическом раке и доброкачественных опухолях легких // Там же.— 1977.— № 6.— С.3—14.
9. Тихонов К.Б., Фомин Ю.А. Роль денситометрии в объективизации рентгенологического изображения у больных с различными поражениями легких // Там же.— 1980.— № 6.— С.80.
10. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого.— М., 1994.
11. Шаров Б.К. Рентгенодиагностика рака легкого.— М., 1974.
12. Шехтер А.И., Романычев Ю.А., Кодолова И.М. и др. Обработка рентгеновских изображений малых шаровидных образований легких с использованием линейной фильтрации // Вестн. рентгенол.— 1986.— № 1.— С.21—28.
13. Шехтер А.И., Яшунская Н.И., Коган Е.А., Беликова Т.П. Рентгенологические особенности малого бронхиолоальвеолярного рака легкого в условиях обработки изображения методом линейной фильтрации // Там же.— 1989.— № 3.— С.14—21.
14. Glazer G. et al. The mediastinum in non small cell lung cancer: st-surgical correlation // Amer. J. Roentgenol.— 1984.— Vol.142.— P.1101—1105.
15. Mori M. et al. CT of the thorax for preoperative evaluation in lung cancer // Lung Cancer.— 1987.— Vol.27, № 6.— P.687—691.

Поступила 30.07.99.

## Юбилейные даты

### К 60-ЛЕТИЮ А.Г.ЧУЧАЛИНА



5 января 2000 года исполняется 60 лет директору НИИ пульмонологии МЗ РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, главному редактору журнала "Пульмонология", доктору медицинских наук профессору академику РАМН Александру Григорьевичу Чучалину.

Окончив в 1963 году 2-й Московский медицинский институт им.Н.И.Пирогова, он впоследствии обучался в ординатуре и аспирантуре у известного советского терапевта академика АМН СССР Павла Николаевича Юренева. Выбор молодого врача совершенствоваться в дальнейшей лечебной и научной работе на кафедре Павла Николаевича был осознанным. Уже в студенческие годы его заинтересовали вопросы теоретической и практической аллергологии, которые в то время начинала разрабатывать клиника проф.П.Н.Юренева. Молодой ассистент кафедры, защитивший в 1967 году кандидатскую диссертацию по теме "Клинико-биохимические параллели при различных формах бронхиальной астмы", продолжил ее изучение.

Безвременная кончина в 1974 г. учителя — академика П.Н.Юренева, с именем которого связаны первые годы врачебного и научного становления, заставила

серьезно задуматься о дальнейших путях развития заболеваний, связанных с патологией легких.

В 1975 году Александр Григорьевич защищает докторскую диссертацию "Астматическое состояние у больных бронхиальной астмой", продолжая преподавательскую работу доцента кафедры.

В 1976 году профессор А.Г.Чучалин стал заведовать кафедрой внутренних болезней п/ф 2 МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, на которой прошел путь от ординатора до профессора. К этому времени его имя уже достаточно известно в пульмонологии. Он автор двух книг по бронхиальной астме и трех — по заболеваниям аутоаллергического генеза.

В последующие четверть века ярко проявился его общественный и организаторский талант: он создает научное общество пульмонологов в России, президентом которого является, основывает и редактирует фундаментальный журнал "Пульмонология", является инициатором создания и руководителем НИИ пульмонологии МЗ РФ, его филиалов, возглавляет фонд "Здоровье населения России".

В эти же годы стремительно развивалась его научная деятельность, которая в 1982 году была достойно отмечена избранием Александра Григорьевича членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1986 году он был избран действительным членом Академии. В 1987—1990 гг. академик А.Г.Чучалин является вице-президентом АМН СССР.

Неутомимый новатор, он принимает активное участие в разработке новых отечественных антиастматических лекарственных препаратов (теопэк, совентол, салбен, сальтос, бенакорт и др.). За их разработку и внедрение в 1995 году он становится лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники по разделу "Новые генерации противоастматических лекарственных средств". Александр Григорьевич — научный руководитель Государственной научно-технической программы "Здоровье населения России".

Академик А.Г.Чучалин инициатор, организатор, научный руководитель и бессменный президент ежегодного общероссийского Национального конгресса "Человек и лекарство". Научная и образовательная программы Конгресса, включающие в себя: актовые лекции, пленарные доклады, симпозиумы, дискуссии за круглым столом, общеобразовательные семинары, клинические разборы, лекции для практических врачей, школы молодых специалистов, конкурсы молодых ученых и студенческих научных работ — стали подлинным праздником для участвующих в нем представителей всех медицинских специальностей. В 1999 г., уже по традиции, Конгресс собрался в шестой раз. Идея Конгресса — это претворенные в жизнь мечты акаде-

мика А.Г.Чучалина о непрерывном, безостановочном и пожизненном образовании специалистов XXI века, кстати, прозвучавшая в одном из разделов коммюнике глав "восьмерки" в Кельне в 1999 г.

Александр Григорьевич Чучалин — один из основоположников современной школы отечественной пульмонологии. На кафедре госпитальной терапии РГМУ, которой он заведует без малого четверть века, в Институте пульмонологии МЗ РФ за долгие годы получили пульмонологическое образование многие сотни врачей, работающих во всех уголках России. Под его научным руководством защищено 37 докторских и 106 кандидатских диссертаций. Его ученики и сотрудники достойно представляют отечественную пульмонологию за рубежом (США, Канада, Швеция, Франция, Израиль, Германия). Его перу принадлежат 17 монографий и учебников, 338 научных статей в фун-

даментальных журналах нашей страны и за ее рубежами. Он — "Человек года" по номинации религия, культура и наука за 1997 год (американские и русские библиографические институты). А.Г.Чучалин является почетным членом Кубинской, Чешской, Нью-Йоркской Академий, Европейской Академии наук и искусств, Академии Восток—Запад, Академии Рамизини, удостоен ряда правительственных наград СССР.

Празднование 60-летия на рубеже XXI века и 2-го тысячелетия — это счастливое и многозначительное совпадение. Здоровья и творческого долголетия Вам, уважаемый Александр Григорьевич!

*Сотрудники кафедры госпитальной терапии  
педиатрического факультета РГМУ  
и НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция и  
редколлегия журнала "Пульмонология"*

## Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.24+616.27]-073.756.8:681.3

*П.М.Котляров, Н.К.Свиридов, Н.Л.Шимановский*

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ И СРЕДОСТЕНИЯ

Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ, Москва

Об актуальности применения компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в медицине и, в частности, при легочной патологии свидетельствуют материалы национальных и международных конгрессов [6,13]. КТ и МРТ обоснованно считаются высокоинформативными методами визуализации, обусловившими революцию в диагностическом изображении. Эти методы являются основными для контроля результатов новых методик лечения.

Большой опыт клинического применения КТ и МРТ при визуализации патологии легких и средостения накоплен отечественными учеными. Метод КТ показал преимущества по сравнению с рентгенограммой для визуализации послеоперационных внутрилегочных гематом, после резекций легких по поводу туберкулеза, что важно для определения лечебной тактики [1]. Исследователи из международного томографического центра СО РАН (г.Новосибирск) с помощью методики

*Turbo-Rare-T2* определяли контуры "объемных" образований в легких, корнях легких, позвоночнике, в частности, лимфоаденопатию, фиброзные изменения легких, рак (центральный), ателектазы и т.д. Такая методика удачно визуализировала легкое, лимфатические узлы средостения и тимуса [2].

Украинские ученые показали, что спиральная КТ имеет преимущества в диагностике центрального рака легкого, дополняя информацию о состоянии самого опухолевого узла, культы бронха и наличии перибронхиального роста. Спиральная КТ позволяла более ясно судить о состоянии лимфоузлов корня и средостения. Достоинства спиральной КТ существенно дополнялись преимуществами МРТ в визуализации и дифференциации неврогенных опухолей средостения, тератом, липом. СКТ и МРТ — ценные дополнительные методики диагностики объемной патологии органов грудной клетки [3].

По данным исследователей диагностического центра г. Омска КТ с применением респираторных проб дает ценную дополнительную информацию о природе патологического процесса в легких и его протяженности. Такая неинвазивная методика позволяла применять ее в случаях, когда бронхологические методы диагностики связаны с риском для больного [4]. КТ также является важным дополнением в оценке исходов лечения спонтанного пневмоторакса, что особенно важно при рецидиве спонтанного пневмоторакса.

В связи с ростом более чем на 70% заболеваемости туберкулезом органов грудной клетки важное значение приобрела КТ для дифференциальной диагностики между туберкулезом и раком легких. По данным Н.М. Лепихина и В.Б. Мудрова, точность КТ составила 78,3% [5]. КТ в комплексе с рентгенологическими методами и бронхоскопией позволяет повысить эффективность дооперационной диагностики рака и атипичных форм туберкулеза легких [12].

Своевременная диагностика новообразований средостения с использованием КТ позволяет уточнить топическую диагностику опухолей и кист средостения, степень распространения на прилежащие ткани и органы грудной клетки. КТ, рентгенологические и радионуклидные методы повышают точность диагностики с 70% при рентгенологическом исследовании до 92% [10].

Специалисты НИИ онкологии г. Томска высоко оценили диагностические возможности КТ и МРТ в определении резектабельности рака легких, при которой наиболее трудную проблему представляли метастазы в лимфатические узлы средостения. При подозрении на инвазию крупных сосудов, перикарда и диафрагмы предпочтительнее применять МРТ [9].

Многолетний опыт ученых МОНИКИ (Москва) свидетельствует о том, что при центральном раке легкого КТ существенно дополняет результаты классического рентгенологического исследования в определении признаков опухолевого роста, а при периферическом раке помогает выявлять взаимоотношение опухоли с плеврой. Важна также роль КТ в визуализации неспецифических воспалительных заболеваний легких и диагностике легочного туберкулеза. Обоснованно рекомендуется внесение КТ в диагностический алгоритм для выявления легочной патологии [7].

КТ, особенно СКТ, позволяет объективно оценивать структуру периферических образований, их контуров в легких. По сравнению с рентгенологическим методом при КТ рентгеноморфологические проявления воспалительных заболеваний легких выявляются на более ранних сроках заболевания [18].

В материалах 11-го Европейского конгресса радиологов представлен специальный раздел по лучевой визуализации патологии органов грудной клетки [13]. Итальянские ученые оценили диагностическую информативность управляемой с помощью КТ биопсии небольших поражений легких без последующих осложнений [15]. С помощью управляемой КТ трансторакальной биопсии и автоматизированной системы удалось почти в 100% точно диагностировать природу

узловых поражений, их гистологический тип [11]. В ряде сообщений на конгрессе отмечено, что КТ является методом предоперационной оценки стадии рака легких, а МРТ позволяет более точно визуализировать Т<sub>4</sub> и прогнозировать исход хирургического вмешательства. Российские ученые на Конгрессе сообщили о высокой диагностической информативности спиральной КТ-ангиографии в оценке вовлеченности опухолевого процесса в легочную артерию и в выборе хирургического вмешательства [17]. Исследования ряда зарубежных ученых были посвящены применению КТ для визуализации хронических легочных процессов, оценки вовлечения легких в системный ревматизм, диагностики саркоидоза. КТ используется для изучения региональной легочной перфузии при остром респираторном синдроме, оценки нарушения функции легких, гемодинамики [16].

Большое место занимают сообщения о роли КТ в дифференциальной диагностике опухолей легких, в частности, у курильщиков. КТ демонстрировала у последних бронхогенный рак ранних стадий. В диагностике эмболии легких ведущую роль занимают МР-ангиография, спиральная КТ, контрастная МРТ [18]. С помощью КТ осуществлялась визуализация легочной эмфиземы, оценивалась вентиляция легких (ксенон-КТ). Областью диагностического использования КТ стали инфекции (легочные нетуберкулезные микобактерии), также диссеминированный легочный туберкулез, злокачественная мезотелиома плевры [14].

Резюмируя представленную информацию, необходимо отметить, что современные высокочувствительные методы визуализации КТ и МРТ прочно вошли в диагностику заболеваний легких, плевры и средостения. Исследования отечественных ученых занимают достойное место в современной медицине. Дополнительную информацию о применении КТ и МРТ в многопрофильной клинике (материалы международного конгресса в Москве 11—12 ноября 1997 г.) читатель может получить в нашей рецензии, опубликованной в журнале "Вестник рентгенологии и радиологии" за 1999 г., № 2, стр. 58—61.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулина О.Ф. // Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике.— М., 1997.— С.112—113.
2. Зудин В.В. // Там же.— С.113—115.
3. Иванков А.А., Рогозин В.А. // Там же.— С.116—118.
4. Инин В.Н., Андес В.Ф., Ингатъев Ю.Т. // Там же.— С.118—120.
5. Котляров П.М. // Всесоюзный съезд по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.482.
6. Лепехин Н.М., Мудров В.Б. // Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике.— М., 1997.— С.123—125.
7. Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике: Материалы Международной конф. / Под ред. В.Д. Федорова, Г.Г. Кармазановского.— М., 1997.
8. Сташук Г.А., Нефедова В.О., Портной Л.М. // Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике.— М., 1997.— С.131—132.
9. Толкачева Г.С., Вишневецкая А.А. // Там же.— С.133—137.

10. Трофимова Т.Н., Голымбиевская Т.А., Парижский З.М. // Там же.— С.138.
11. Тухтаев У.Т., Магаладзе З.О. // Там же.— С.139.
12. Фролова И.Г., Величко С.А., Иваничко Т.Е. и др. // Там же.— С.140—141.
13. Харченко В.П., Котляров П.М. // Российская ассоциация радиологов. Пленум: Тез. докл.— М., 1998.— С.26—27.
14. Biscosi M., Fiorenza M., Casol A. et al. // European Congress of Radiology, 11-th.— Vienna, 1999.— P.42.

15. 11-th European Congress of Radiology, March 1999.— Vienna, 1999.
16. Ng C.S., Munden R.F., Libshitz H.J. // European Congress of Radiology, 11-th.— Vienna, 1999.— P.432.
17. Pancione L., Mecozzi B. // Ibid.— P.181.
18. Suga K., Ogasawara N., Kume N. et al. // Ibid.— P.111.
19. Turanov N.L., Cheremisin V.M. // Ibid.— P.43.
20. Wielpolski P.A., Bongaerst A.H., Oudkerk M. // Ibid.— P.198.

Поступила 29.09.99.

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., 1999

УДК 616.248-085.234

А.И.Синопальников

## ОКСИС ТУРБУХАЛЕР (ФОРМОТЕРОЛ) — РОЛЬ И МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Сегодня очевидно, что  $\beta_2$ -агонисты, назначаемые в форме ингаляций, играют значительную роль в лечении больных астмой — как при купировании астматического приступа, так и в рамках хронической терапии. Современные рекомендации по лечению астмы вполне определенно указывают на целесообразность использования ингаляционных глюкокортикоидов для контроля бронхиального воспаления, а ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов — для достижения адекватной бронходилатации. При этом появление  $\beta_2$ -агонистов продленного действия трансформировало существовавшую до этого практику лечения астмы. Так, если  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол и др.) используются “по требованию” с целью купирования остро возникшего астматического приступа или эпизода респираторного дискомфорта, то  $\beta_2$ -агонисты продленного действия (сальметерол, формотерол) рекомендуется назначать в тех случаях, когда несмотря на поддерживающую терапию глюкокортикоидами симптоматика астмы персистирует (GINA, 1998).

В настоящее время класс  $\beta_2$ -агонистов представляет собой весьма разнородную группу препаратов (Blake K., Kamada A.K., 1996). Очевидно, что препараты этого класса роднит единый механизм действия — цАМФ-зависимое и цАМФ-независимое изгнание кальция из гладкомышечных клеток бронхов. Успех  $\beta_2$ -агонистов в достижении выраженной бронходилатации состоит прежде всего в том, что эти препараты способны вызывать релаксацию бронхов независимо от стимулов, ответственных за бронхоконстрикцию. Роднит эти препараты и бронхопротективный эффект в отношении антигениндуцированного, холодового, нагрузочного бронхоспазма и т.д.

Принципиально, что  $\beta_2$ -агонисты не обладают собственной противовоспалительной активностью, а их способность ингибировать высвобождение из тучной клетки преформированных и новообразующихся меди-

аторов, снижать микрососудистую проницаемость, усиливать мукоцилиарный клиренс не имеет определенного клинического значения. Важным является также то, что все  $\beta_2$ -агонисты могут вводиться ингаляционно.

Что же до различий  $\beta_2$ -агонистов, то их следует искать в неоднородности фармакологического профиля, что объясняет различия в наступлении и продолжительности их бронхолитического действия; а отсюда проистекает и неоднозначный клинический статус препаратов.

Все  $\beta_2$ -агонисты по продолжительности своего эффекта подразделяются на препараты короткого и длительного действия. К числу последних прежде всего относятся сальметерол и формотерол, длительность бронхолизиса и бронхопротекции которых после ингаляции стандартной дозы составляет 12 часов.

Первое упоминание о формотероле как о стандартном  $\beta_2$ -агонисте для приема внутрь датируется 1976 г. И лишь только спустя 10 лет было открыто уникальное свойство препарата — пролонгированный бронхолизис при его ингаляционном приеме (Lofdhal C-G., Svedmyr N., 1986).

Возникновение и продолжительность действия  $\beta_2$ -агонистов могут быть объяснены на модели двухслойной липидной клеточной мембраны — т.н. теория диффузионной микрокинетики (Anderson G.P. et al., 1994; Linden A. et al., 1996). Липофильность препаратов, возможно, является ключевым фактором, определяющим время начала и продолжительность бронхолизиса симпатомиметиков, а плазмолемма (т.е. пространство между двумя слоями липидов клеточной мембраны) играет роль своеобразного депо  $\beta_2$ -агонистов с умеренной и высокой липофильностью. Согласно этой теории формотерол, характеризующийся умеренной липофильностью, входит в плазмолемму и удерживается в ней. Одновременно значительное количество препарата, способного раствориться в воде, присутствует в вод-

ной биофазе, что позволяет достичь немедленного взаимодействия с активным центром  $\beta_2$ -адренорецептора гладкомышечной клетки. Это обстоятельство обуславливает быстрое наступление бронходилатации при приеме формотерола и роднит его с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (сальбутамол и др.). Впоследствии небольшими порциями формотерол постепенно высвобождается из плазмолеммы, что занимает достаточно продолжительный период времени и обеспечивает постоянную активацию  $\beta_2$ -агонистов (продолжительный эффект препарата, роднящий его с сальметеролом).

Согласно данной теории высокая топическая концентрация формотерола представляется необходимым условием для достижения пролонгированного эффекта. Отсюда становится понятным, почему оральный формотерол демонстрирует непродолжительный бронхолизис в отличие от длительного действия ингаляционно вводимого препарата.

Частично эта модель может объяснить и ключевые свойства сальметерола, характеризующегося высокой липофильностью — продленное действие и позднее начало эффекта. Впрочем, применительно к сальметеролу обсуждается еще и гипотеза внешней связи препарата с нетипируемыми лигандами  $\beta_2$ -адренорецепторов (Coleman R.A. et al., 1996).

В настоящее время формотерол выпускается в форме дозированного порошкового ингалятора "Турбухалер"\*. Малый размер частиц лекарственного вещества (их аэродинамический диаметр менее 6 мкм), обусловливаемый уникальной технологией турбухалера, позволяет примерно 60% препарата, высвобождаемого при ингаляционном маневре, достичь легких.

Общеизвестно, что малый размер частиц ингалируемой лекарственной субстанции коррелирует с легочной биодоступностью. Когда лекарственное вещество ингалируется, часть дозы поступает в дыхательные пути и оседает на слизистой проксимальных и дистальных бронхов. Однако значительная часть препарата оседает на слизистой ротоглотки, далее проглатывается и подвергается гастроинтестинальной абсорбции. То количество препарата, которое распределяется по воздухоносным путям, где собственно и реализует свое действие, определяется понятием "легочная биодоступность". После распределения препарата в легких часть его, ускользая от мукоцилиарного клиренса, проникает через слизистую бронхов. И если при этом не произойдет метаболизации, то определенное количество лекарственного вещества абсорбируется в системный кровоток.

Судьба же проглоченной части препарата различна. Определенное его количество подвергается метаболизации "первого прохождения" в стенке кишки и в печени, а оставшаяся порция препарата достигает системного кровотока. Таким образом, системная биодоступность ингаляционно вводимого лекарственного вещества представляет собой сумму количества пре-

парата, абсорбируемого через слизистую бронхов, и количества препарата, подвергнувшегося гастроинтестинальной абсорбции (рис.1).

Известно, что степень системной биодоступности  $\beta_2$ -агонистов стоит в определенной причинно-следственной связи с частотой и выраженностью нежелательных системных явлений. Высокое легочное и низкое орофарингеальное распределение оптимизируют баланс между желательными бронхолегочными и нежелательными системными эффектами ингаляционно вводимого препарата. Этот баланс оказывается наиболее оптимальным при использовании дозированного порошкового ингалятора Турбухалер по сравнению с дозированными аэрозольными ингаляторами.

Ключевые фармакокинетические характеристики формотерола представлены в таблице (Anderson G.P., 1993).

В ходе многочисленных исследований было показано, что формотерол (Окис Турбухалер) демонстрирует быстрое начало бронхолитического действия, сопоставимое с таковым  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и превосходящее таковое сальметерола. Так, в частности, спустя одну минуту после ингаляции 9,0 мкг формотерола у 42% больных астмой было отмечено 50-процентное увеличение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем. Через одну минуту после ингаляции 4,5 мкг препарата аналогичная динамика ОФВ<sub>1</sub> регистрировалась у 17% больных. Спустя же 4 минуты после ингаляции формотерола 50-процентный прирост ОФВ<sub>1</sub> отмечался у всех больных при использовании обоих режимов дозирования (Ringdal N. et al., 1995).

Время наступления бронхолизиса при назначении формотерола и сальбутамола в форме дозированного порошкового и аэрозольного ингаляторов у больных с легкой и среднетяжелой астмой оказалось сопоставимым (Derom E.Y., Pauwels R.A., 1992).

Характеризуя продолжительность и начало бронхолитического действия, целесообразно обратиться к ставшему хрестоматийным исследованию M.Palmqvist et al. (1997), посвященному сравнительной оценке бронхолитического действия трех режимов дозирования формотерола (Турбухалер, 6, 12 и 24 мкг) и одной дозы сальметерола (Дискхалер, 50 мкг) в сопоставлении с плацебо. В исследование были включены больные астмой с фактическими значениями ОФВ<sub>1</sub> >40% от должных значений этого показателя. Условием для включения в исследование являлась обратимость бронхиальной обструкции (не менее 10% от исходных значений ОФВ<sub>1</sub>) спустя 30 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола. В дополнение к этому в исследование включались только те пациенты, которые демонстрировали дальнейший прирост ОФВ<sub>1</sub> (не менее 50% от наблюдавшегося после ингаляции 100 мкг сальбутамола) после приема суммарной дозы 200 или 400 мкг бронхолитика. Подобная процедура ступенчато нарастающей обратимости бронхиальной обструкции должна

\* — В Российской Федерации формотерол (формотерол fumarat дигидрат) зарегистрирован под торговым названием Оксис Турбухалер, 4,5 мкг/доза и 9,0 мкг/доза.

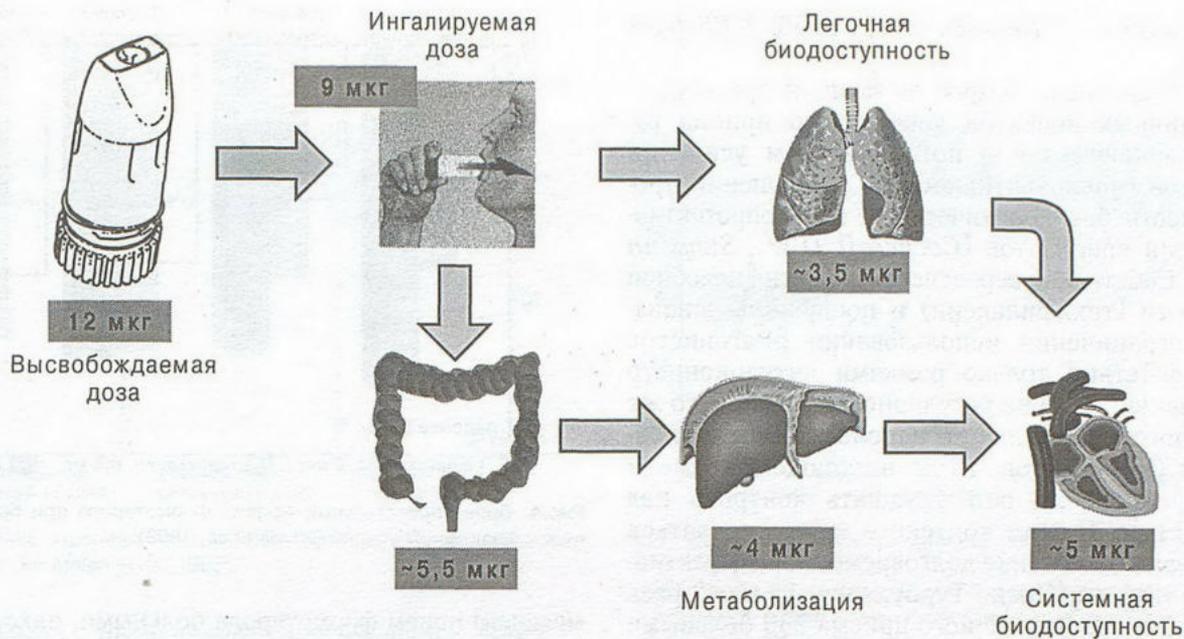


Рис. 1. Формотерол (Окис Турбухалер): распределение и биодоступность.

была продемонстрировать дозозависимый эффект  $\beta_2$ -агониста у включенных в исследование пациентов. Оказалось, что продолжительность бронхолитического действия всех трех режимов дозирования формотерола составляет 12 часов, что соответствует времени действия сальметерола (рис.2). Что же до развития бронходилатации, то она регистрировалась при приеме различных доз формотерола уже на 3—4-й минуте после ингаляции, тогда как при приеме сальметерола — спустя 15—20 минут (рис.3).

Имеются и многочисленные подтверждения длительного бронхопротективного эффекта формотерола. Так, в частности, при проведении исследования в группе больных астмой, демонстрировавших падение ОФВ<sub>1</sub> на 15% и более (по сравнению с исходным уровнем) после проведения стандартного 6-минутного тредмил-теста, было продемонстрировано отчетливое

бронхопротективное действие однократного приема 9 мкг формотерола (Окис Турбухалер) продолжительностью 12 часов, тогда как аналогичный эффект 500 мкг тербуталина не превышал 4 часов (Vilsvik J. et al., 1999) — рис.4.

Изучение продемонстрированных выше эффектов формотерола получило продолжение в ходе исследований по клинической эффективности и безопасности препарата, назначаемого в рамках хронической терапии. Так, в частности, в двух сравнительных 3-месячных исследованиях с использованием различных режимов дозирования формотерола (Окис Турбухалер, 4,5 и 9 мкг два раза в день) было продемонстрировано превосходство препарата над плацебо и тербуталином (500 мкг четыре раза в сутки) в эффективности контроля астмы (балльная оценка дневных и ночных симптомов заболевания, ситуационная потребность в

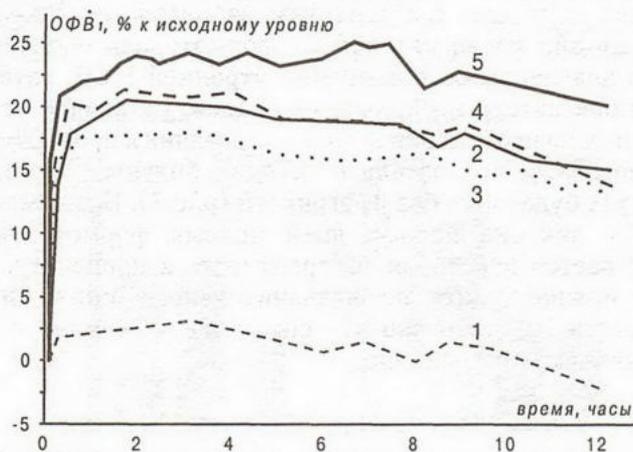


Рис.2. Формотерол и сальметерол: продолжительность бронхолитического действия (Palmqvist et al., 1997).

1 — плацебо; 2 — сальметерол, 50 мкг; 3 — формотерол, 6 мкг; 4 — формотерол, 12 мкг; 5 — формотерол, 24 мкг.



Рис.3. Формотерол и сальметерол: начало бронхолитического действия (Palmqvist et al., 1997).

1 — плацебо; 2 — сальметерол, 50 мкг; 3 — формотерол, 6 мкг; 4 — формотерол, 12 мкг; 5 — формотерол, 24 мкг.

бронхолитиках) — *V. Brusaco et al.*, 1995; *T. Ekstrom et al.*, 1995.

Очевидно ключевой вопрос, встающий при обсуждении различных аспектов длительного приема  $\beta_2$ -агонистов, заключается в потенциальном усилении бронхиальной гиперреактивности и уменьшении продолжительности бронхолитического/бронхопротективного действия препаратов (*Cockcroft D.W., Swystun V.A.*, 1996). Собственно вероятность развития подобной толерантности (тахифилаксии) и послужила основанием для ограничения использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия только рамками ситуационного ("по требованию"), но не регулярного приема. Что же до регулярного и длительного использования пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов, то до настоящего времени неизвестно, могут ли они ухудшать контроль над течением астмы. В этом контексте можно сослаться на исследование по оценке долговременной эффективности формотерола (Оксис Турбухалер, 18 мкг 2 раза в сутки) в ходе его 6-месячного приема 239 больными астмой, получавшими одновременно ингаляционные глюкокортикоиды (*van der Molen T. et al.*, 1995). Ингаляции формотерола сопровождались значимым увеличением пиковой скорости выдоха (ПСВ), возникшим уже в первые дни приема препарата и удерживавшимся на протяжении всего периода исследования. Одновременно с назначением формотерола отмечалось падение общей балльной оценки клинических симптомов астмы и уменьшалось число ситуационных приемов бронхолитиков. Все это, очевидно, свидетельствовало об улучшении контроля над течением заболевания. При этом не удалось подтвердить возрастания неспецифической бронхиальной гиперреактивности (мониторинг ПСВ), равно как и наличия феномена "рикошета" после отмены пролонгированного  $\beta_2$ -агониста (рис.5). Сходные результаты были получены и в других исследованиях по оценке эффективности длительного (12 месяцев — 5 лет) приема формотерола (12 мкг 2 раза в сутки) в форме дозированных аэрозольного или порошкового ингаляторов (*Kesten S. et al.*, 1992; *Steffensen I. et al.*, 1995).

Общеизвестно, что ингаляционные кортикостероиды признаются первой линией терапии больных со среднетяжелой и тяжелой персистирующей астмой. Однако очевидно и то, что многие пациенты, получающие ингаляционные кортикостероиды, продолжают предъявлять жалобы на те или иные проявления респираторного дискомфорта, что требует дополнительного лечения. В этом плане особый интерес вызывают результаты недавно проведенного исследования FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*), которое было призвано подтвердить справедливость гипотезы о том, что дополнительный регулярный (в течение 12

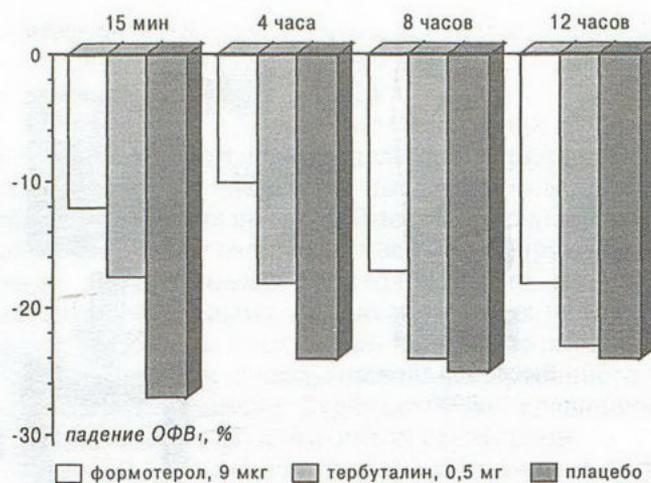


Рис.4. Бронхопротективный эффект формотерола при бронхоконстрикции физических усилий (*Vilsvik et al.*, 1999).

месяцев) прием формотерола больными, находящимися на постоянной терапии низкими или высокими дозами будесонида, способен улучшить контроль над симптомами астмы (*Pauwels R.P. et al.*, 1997). Все пациенты, включенные в исследование, в зависимости от проводимой терапии были рандомизированы на следующие группы: а) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 100 мкг 2 раза в сутки) + плацебо; б) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 100 мкг 2 раза в сутки) + формотерол (Оксис Турбухалер, 12 мкг 2 раза в сутки); в) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в сутки) + плацебо; г) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в сутки) + формотерол (Оксис Турбухалер, 12 мкг 2 раза в сутки). Тербуталин (250 мкг/доза) использовался в каждой из групп "по требованию".

В ходе исследования было продемонстрировано, что добавление формотерола к ингаляционному кортикостероиду сопровождается достоверным снижением частоты тяжелых и нетяжелых обострений астмы\*, причем данный эффект оказался независимым от принимаемой дозы будесонида (рис.6). Длительный прием формотерола в комбинации с будесонидом не приводил к потере контроля над течением заболевания. Уже в первые дни после назначения формотерола происходило значительное повышение утренней ПСВ, затем этот показатель несколько снижался, оставаясь стабильным на протяжении всего исследования и превосходя аналогичный показатель в группах больных, принимавших будесонид без  $\beta_2$ -агониста (рис.7). Возможно, уже в течение первых дней приема формотерола развивается некоторая толерантность к препарату, о чем можно судить по незначительному снижению утренней ПСВ, однако это снижение минимально и клинически безразлично.

\* — Критерии **тяжелого обострения астмы** — необходимость в назначении оральных кортикостероидов: а) по мнению исследователя; б) снижение утренней ПСВ на 30% и более (по сравнению с исходным уровнем) в течение 2 последовательных дней.

Критерии **нетяжелого обострения астмы** — наличие приведенных ниже критериев в течение 2 последовательных дней: а) суточная вариабельность ПСВ >20%; б) использование  $\beta_2$ -агонистов «по требованию» более 4 раз (по сравнению с исходным уровнем); в) пробуждение от симптомов астмы.

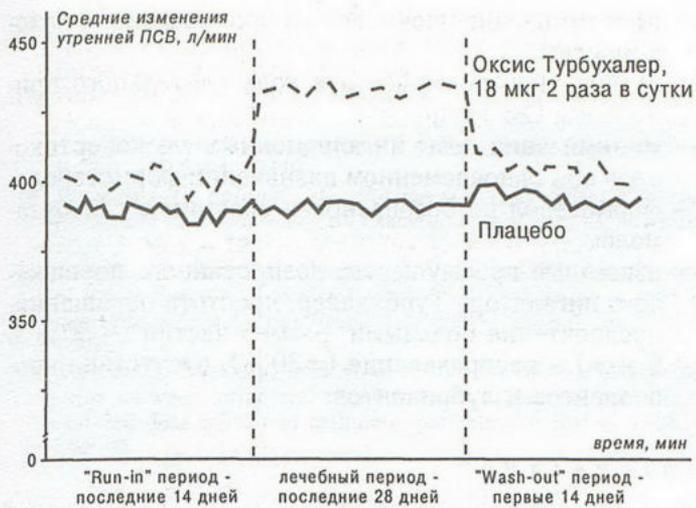


Рис.5. Динамика утренней ПСВ на фоне длительного приема формотерола (van der Molen et al., 1995).

Уникальность проведенного исследования FACET состоит в том, что ни в одном из ранее проведенных исследований продолжительный прием ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов продолжительного действия не модифицировал частоту обострений астмы. В исследовании FACET было показано, что дополнительное назначение формотерола и увеличение дозы будесонида являются независимыми и эффективными воздействиями, приводящими к уменьшению частоты обострений астмы. Одновременно комбинированное назначение будесонида и формотерола в течение 12 месяцев сопровождалось улучшением контроля над течением заболевания и оптимизацией показателей бронхиальной проходимости.

Как уже говорилось выше, по стремительности развития бронхолитического действия формотерол сравним с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (сальбутамол, тербуталин). Эти данные с определенностью свидетельствуют о потенциальной возможности использования формотерола не только в рамках хронической терапии, но и "по требованию". Дальнейшее изучение этого вопроса проведено в современном исследовании Z.Rott et al. (1998). Авторы определяли относительный терапевтический индекс  $\beta_2$ -агонистов

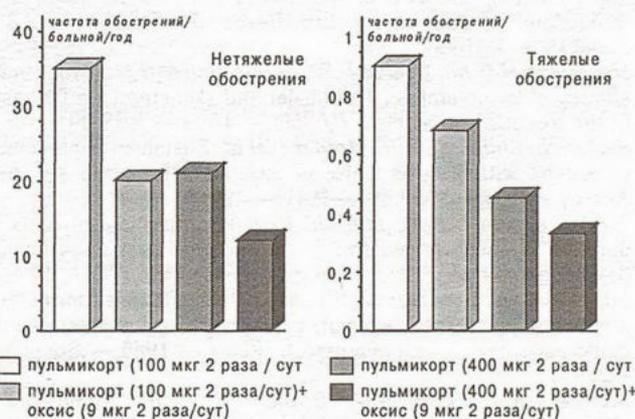


Рис.6. Исследование FACET: динамика частоты обострений астмы (Pauwels et al., 1997).

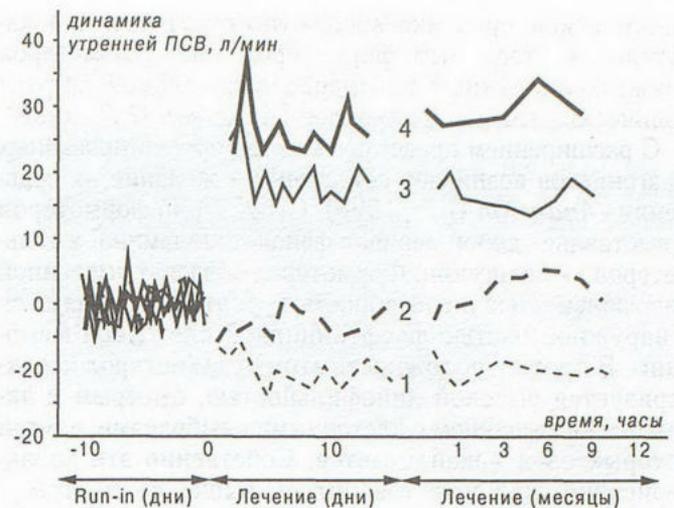


Рис.7. Исследование FACET: динамика ПСВ (Pauwels et al., 1997).

1 — пульмикорт, 100 мкг 2 раза в сутки; 2 — пульмикорт, 400 мкг 2 раза в сутки; 3 — пульмикорт, 100 мкг 2 раза в сутки + Оксис Турбухалер, 9 мкг 2 раза в сутки; 4 — пульмикорт, 400 мкг 2 раза в сутки + Оксис Турбухалер, 9 мкг 2 раза в сутки.

— своеобразную пропорцию благоприятного воздействия на дыхательные пути (динамика ОФV<sub>1</sub>) и неблагоприятного системного эффекта (в качестве сурrogатного показателя оценивалась концентрация калия в сыворотке крови). Используя соотношение доз "мкг к мкг", удалось показать, что формотерол в 166 раз активнее сальбутамола во влиянии на бронхиальную проходимость и в 66 раз — на концентрацию калия в сыворотке крови. Очевидно, что более высокий терапевтический индекс формотерола (в 2,5 раза выше, чем у сальбутамола) обещает оптимистичную перспективу препарату как средству выбора при проведении бронхолитической терапии "по требованию".

Формотерол (Окис Турбухалер) в рекомендуемом диапазоне доз — 4,5—18 мкг 2 раза в сутки — демонстрирует прекрасный профиль безопасности. При повышении дозы препарата могут развиваться тремор, кардиоваскулярные и метаболические нарушения, типичные для класса  $\beta_2$ -агонистов. При сравнительной оценке безопасности мегадоз формотерола (Окис Турбухалер, 90 мкг/сутки) и тербуталина (Бриканил Турбухалер, 10 000 мкг/сутки), назначавшихся при острой тяжелой астме, прием пролонгированного  $\beta_2$ -агониста сопровождался меньшей выраженностью нежелательных системных явлений (тахикардия, гипокалиемия) — J.Malolepszy et al., 1998. Сходные результаты были получены и при сравнительном изучении безопасности формотерола (24, 48 и 72 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора) и сальметерола (100, 200 и 300 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора) — M.Bindschedler et al., 1993. Авторам не удалось продемонстрировать достоверных различий во влиянии препаратов на сывороточную концентрацию калия, системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

В условиях *in vitro* в разное время было показано, что  $\beta_2$ -агонисты короткого и длительного действия снижают эффективность глюкокортикоидов. Однако в

клинической практике абсолютно отсутствуют доказательства того, что формотерол или сальметерол снижают известный противовоспалительный эффект топических глюкокортикоидов (Anderson G.P., 1999).

С расширением представительства пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов возникает естественное желание их сравнения (Anderson G.P., 1998). Структурно формотерол представляет собой дериват фенолэтаноламина, а сальметерол — салигенин. Формотерол обладает умеренной липофильностью и способностью обратимо связываться с наружной частью фосфолипидной клеточной мембраны. В противоположность этому сальметерол характеризуется высокой липофильностью, быстрым и активным связыванием с клеточными мембранами, внутри которых он и накапливается. Собственно эти характеристики, как уже говорилось выше, во многом и определяют время возникновения и продолжительность бронходилатирующего действия препаратов. Проведенные исследования свидетельствуют об очень прочном и высокоселективном связывании формотерола с  $\beta_2$ -адренорецепторами. После связывания формотерол удерживает большую часть адренорецепторов в состоянии высокого сродства к нейромедиатору. Исходя из этого, формотерол имеет чрезвычайно высокую, практически полную клиническую эффективность, определяемую действенной передачей агонистического влияния через активацию аденилатциклазы и эффективного образования ключевого внутриклеточного посредника — цАМФ. Сальметерол же, связываясь селективно с  $\beta_2$ -адренорецепторами, демонстрирует менее эффективную передачу сигнала трансдукции. Следствием этого является более низкая клиническая эффективность. Как известно, менее действенные лекарственные вещества могут блокировать эффект более высокодейственных на одни и те же рецепторные образования. Действительно, в части клинических ситуаций сальметерол может выступать как  $\beta_2$ -адреноблокатор. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что подобные примеры " $\beta_2$ -адреноблокирующей" активности сальметерола чрезвычайно редки (Heijerman H.G.M. et al., 1999).

Итак, кратко характеризуя новый перспективный  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия формотерол (Окис Турбухалер), можно сказать:

- формотерол демонстрирует уникальное сочетание быстрого наступления (1—4 минуты) и большой продолжительности (12 часов) бронхолитического действия;
- имеются многочисленные доказательства высокой эффективности препарата в рамках длительной поддерживающей и ситуационной терапии (последняя состоит в профилактике нагрузочного, холодового, антигениндуцированного бронхоспазма);
- быстрота наступления и длительность сохранения эффекта формотерола ассоциируются с
  - а) улучшением контроля дневной и ночной симптоматики астмы;
  - б) уменьшением потребности в ситуационном применении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;

в) оптимизацией показателей бронхиальной проходимости;

г) сохранением эффекта в ходе длительного применения ( $\geq 5$  лет);

- минимизация дозы ингаляционных глюкокортикоидов при одновременном назначении формотерола;
- формотерол по безопасности сравним с салбутамолом;
- известные преимущества дозированного порошкового ингалятора Турбухалер: простота обращения, предпочтение больными, размер частиц ( $\sim 50\% \leq 6$  мкм) и распределение ( $\pm 30\%$ ), отсутствие пропеллентов и лубрикантов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist bronchodilator // Life Sci.— 1993.— Vol.52.— P.2145—2160.
2. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.569—578.
3. Anderson G.P. Differences between long-acting  $\beta_2$ -agonists // The Symposium Report "Treating the Many Faces of Airways Disease: Asthma".— Budapest, 1998.— P.11—13.
4. Anderson G.P. What differs between  $\beta_2$ -agonists? // COPD-Management Options in the New Millenium: The Symposium Report.— Madrid, 1999.— P.7—13.
5. Bindschedler M., Patalano F., Turri M. et al. Biochemical and cardiovascular effects after single inhaled doses of formoterol, salmeterol and placebo // Amer. Rev. respir. Dis.— 1993.— Vol.147.— Suppl.— P.60A.
6. Blake K., Kamada A.K. Asthma // Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management. 6th Ed. / Eds E.T.Herfindal, D.R.Gourley.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.— P.651—684.
7. Brusaco V., Ringdal N., Ekstrom T. et al. Effect of formoterol via Turbuhaler for 3 months in asthma: comparison with terbutaline and placebo // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.58S.
8. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism tolerance produced by inhaled  $\beta_2$ -agonists // Thorax.— 1996.— Vol.51.— P.1051—1056.
9. Coleman R.A., Johnson M., Nials A.T. et al. Exosites: their current status, and their relevance to the duration of action of long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptors // TIPS.— 1996.— Vol.17.— P.324—330.
10. Derom E.Y., Pauwels R.A. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long-acting sympathomimetic // Thorax.— 1992.— Vol.47.— P. 30—33.
11. Ekstrom T., Ringdal N., Tukisinen P. Formoterol Turbuhaler improves lung function in asthmatics patients compared with terbutaline and placebo // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.157S.
12. Heijerman H.G.M., Dekker F.W., Rammeloo R.H.U. et al. Similar efficacy of formoterol via Turbuhaler and salmeterol via Diskhaler in the treatment of asthma // Ibid.— 1999.— ERS-99.
13. Kesten S., Chapman K.R., Broder I. et al. Sustained improvement in asthma with long-term use of formoterol fumarate // Ann. Allergy.— 1992.— Vol.69.— P.415—420.
14. Linden A., Rabe K.F., Lofdahl C-G. Pharmacological basis for duration of effect: formoterol and salmeterol versus short-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists // Lung.— 1996.— Vol.174.— P.1—22.
15. Lofdahl C-G., Svedmyr N. Effect duration of inhaled formoterol, a new  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist, compared to salbutamol in asthmatic patients // Acta pharmacol. (Kbh.).— 1986.— Suppl.5.— P.229.
16. Malolepszy J., Nagy B.G., Brander R. et al. Formoterol 90 micrograms via Turbuhaler was safe in patients with acute bronchoconstriction // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12.— Suppl.28.— P.323S.

17. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Bethesda: NIH/NHLBI, 1998: Publication number 96-3659B.
18. 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.— Vol.10.— P.2484—2489.
19. Pauwels R.P., Lofdahl C-G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // Now. Engl. J. Med.— 1997.— Vol.337.— P.1405—1411.
20. Ringdal N., Derom E., Pauwels R. Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler in mild to moderate asthma // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.68S.
21. Rott Z., Bocskai C., Poczi M. et al. On the relative therapeutic index between formoterol turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in asthmatic patients // Ibid.— 1998.— ERS-98.
22. Steffensen I., Faurschou P., Riska H. et al. 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 formoterol and salbutamol, followed by a 12-month trial with formoterol // Allergy.— 1995.— Vol.50.— P.657—663.
23. van der Molen T., Turner M.O., Postma D.S. et al. For the Canadian and the Dutch D2522 Investigators. An international multi-centre randomized controlled trial of formoterol in asthmatics requiring inhaled corticosteroid // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.2S.
24. Vilsoik J., Ankerst J., Palmqvist M. et al. Duration of protection of formoterol against exercise-induced bronchoconstriction during regular treatment with formoterol turbuhaler b.i.d. in adult asthmatics // Ibid.— 1999.— ERS-99.

Поступила 09.11.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-002.5-074/078

В.И.Гольшевская, Л.Н.Черноусова, Е.Ф.Шашкина, О.О.Коваленко,  
Е.Е.Ларионова

## СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ЦНИИТ РАМН, Москва

По данным ВОЗ, с середины 1980-х годов во всем мире нарастает эпидемия туберкулеза. Основным эпидемиологическим показателем, характеризующим случай активного туберкулеза, является наличие у больного бактериовыделения. Однако микробиологическая диагностика туберкулеза имеет относительно низкую чувствительность и сопряжена с рядом трудностей: процесс деления *M.tuberculosis* более длителен (составляет 24 часа и более) по сравнению с другими гноеродными бактериями (максимум от 15 минут до 3 часов). В связи с этим верификацию диагноза при туберкулезе провести значительно труднее, чем при любой другой бактериальной инфекции. До настоящего времени "Gold"-методом, по данным зарубежных и отечественных исследований, продолжает оставаться бактериоскопическая и культуральная диагностика туберкулеза. Специфические микробиологические методы для идентификации *M.tuberculosis* широко используются с тех пор, как в 1882 году Кох объявил Берлинскому Физиологическому Обществу, что он наблюдал при бактериоскопии возбудитель туберкулеза [48]. Исследование мазков мокроты на кислотоустойчивые бактерии — наиболее быстрый способ получить доказательство туберкулезной инфекции. Однако не у всех инфицированных можно обнаружить микобактерии туберкулеза в мазке, кроме того, по мазку нельзя отличить *M.tuberculosis* от условно-патогенных кислотоустойчивых микобактерий. Посевы на селективные питательные среды более чувствительны, но требуют длительного времени из-за низкой

скорости роста микобактерий. В связи с этим в последнее время получили развитие высокочувствительные методы микобактериальной диагностики туберкулеза: биохимические, радиометрические и другие. Однако использование традиционных методов не позволяет во всех случаях активного туберкулезного воспаления выявить микобактерии туберкулеза из диагностического материала. В настоящее время значительные достижения получены в результате молекулярно-генетических исследований. В диагностике туберкулеза разработана и внедрена амплификационная тест-система. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — быстрый и действенный метод для получения *in vitro* миллионов копий специфического фрагмента ДНК. Эта методика, разработанная в 1985 г. Saiki et al., позволила проводить идентификацию ДНК, прямое клонирование и секвенирование как ДНК, так и РНК [35]. Так как этот метод позволяет быстро обнаруживать и определять количественно несколько копий ДНК, его можно считать наиболее важным достижением последних лет для идентификации инфекций. ПЦР дает экспоненциальное увеличение ДНК мишени и с эффективностью реакции 100% 20 ПЦР-циклов приводят к увеличению исходной ДНК в 1 миллион раз. Продукт ПЦР единичной молекулы ДНК, т.е. ДНК единичной *M.tuberculosis*, можно обнаружить фотографическим, радиометрическим или колориметрическим методами.

Как показала практика, обычное использование ПЦР в клинических лабораториях нуждается в повы-

шении и чувствительности, и специфичности. Чувствительность ПЦР может быть повышена через увеличение числа циклов. Кроме того, чувствительность и специфичность можно повысить добавлением второй ПЦР, то есть проведением так называемой "nested" ПЦР, когда используются праймеры, внутренние к первым праймерам, то есть амплификации подвергаются продукты первой ПЦР. Эта методика использовалась, чтобы амплифицировать малое число копий ДНК, ДНК из старых образцов. Так, в 1994 году *W.L.Salo et al.* обнаружили ДНК *M.tuberculosis* в ткани легкого 1000-летней мумии, используя "nested" ПЦР с праймерами инсерционной последовательности IS6110 [37]. Необходимо отметить, что самые простые методы детекции — электрофорез и фотографирование в ультрафиолетовых лучах, сравнительно малочувствительны. Разработан более чувствительный и специфичный метод детекции — гибридизация продуктов ПЦР с радиоактивными зондами, но он не всегда подходит для клинических лабораторий. В 1989 г. *R.K.Saiki et al.* предложили модификацию этой методики с использованием неизотопной метки с биотиновыми зондами [36].

Дальнейшие усилия были направлены на объединение амплификации ДНК с неизотопной детекцией и автоматизацией учета результатов. В 1990 г. *J.Wahlberg et al.* опубликовали метод с использованием модифицированных праймеров, с помощью которых адсорбируются продукты ПЦР на 96-луночные планшеты с последующей визуализацией иммуоферментным методом [46].

В 1991 г. *G.Mantero et al.* описали метод обнаружения продуктов ПЦР по гибридизации с олигонуклеотидными зондами, внутренними к амплифицированной ПЦР последовательности [27]. Такой метод ДНК-иммуоферментного анализа с автоматизированным учетом разработан для коммерческого использования (*Serin Biomedica*).

Чрезвычайно высокая чувствительность ПЦР в то же время представляет собой опасность для специфичности реакции. Контаминация экзогенной ДНК может исходить из клинических образцов, из бактериальных культур, используемых как положительный контроль. Чаще всего проблема является результатом накопления в лаборатории ампликонов ПЦР. Малое количество ( $10^{-6}$  мкл) продуктов ПЦР может содержать до  $10^5$  потенциально контаминирующих ампликонов, которые работают как ПЦР-субстраты. Для исключения ложноположительных результатов необходимо принять ряд определенных предосторожностей: изоляцию пред- и постамплификационного процесса, использование одноразовых материалов (перчатки, стерильные аэрозользащищенные наконечники), предварительное разаликвочивание реагентов, использование отдельных комплектов пипеток. В 1990—1991 гг. были описаны два метода стерилизации ампликонов — ферментативный и фотохимический [26,10].

Чувствительность и специфичность ПЦР обуславливаются и правильным подбором праймеров. Из литературы известно, что в качестве мишеней использовалась последовательность ДНК гена, кодирующего

белок 38 kDa (антиген b), комплексно-специфического гена *M.tuberculosis*, который присутствует в единственной копии в микобактериальной хромосоме [38]. Затем инсерционная последовательность S6110, последовательность, повторяющаяся 10—16 раз в хромосоме [43], ген белка теплового шока 65kDa (HSP), высоко стабильный ген с генспецифичной и видоспецифичной последовательностями [17], а также рибосомальная РНК [9].

Как показали *Y.Miyazaki et al.* в 1989 г., ПЦР с использованием праймеров, комплементарных к последовательности гена, кодирующего 38 kDa, при проведении одного цикла амплификации из 35 циклов имела предел обнаружения 100 КОЕ/мл. Когда продукты первой ПЦР были еще раз амплифицированы (35 циклов) во второй "nested" ПЦР, предел обнаружения был в 1000 раз меньше (0,1 КОЕ/мл), чувствительность составила 97% [30].

Использование в качестве мишеней инсерционных последовательностей IS6110 и IS986, повысило чувствительность ПЦР, так как число мишеней на одну микобактерию больше. *K.D.Eisenach et al.*, *A.H.J. Kolk et al.* и другие получили чувствительность в пределах от 74 до 91%, при этом специфичность была от 72 до 100%, в зависимости от способа выделения ДНК, проведения амплификации и способа детекции [14,16,23].

Код гена для высококонсервативного 65 kDa белка (HSP65), относящегося к семейству протеинов теплового шока, содежит как высококонсервативные области, так и переменные области, последовательности ДНК в которых видоспецифичны. Представители рода микобактерий содержат идентичные последовательности ДНК в консервативных зонах. Используя праймеры, комплементарные стабильным областям гена, можно выявлять ДНК всех микобактерий, а дальнейшая амплификация продукта ПЦР с зондами, комплементарными к видоспецифичным последовательностям, позволяет отличить *M.tuberculosis* от микобактерий другого вида [17,32,33].

Методы РНК-амплификации были впервые применены в ПЦР для амплификации 16S рибосомальной РНК *M.tuberculosis*. Амплификация 16S гРНК как мишени для ПЦР имеет некоторые преимущества. Во-первых, 16S гРНК в избытке находится в микобактериальных рибосомах в большом числе копий (от  $10^3$  до  $10^4$  на клетку), что значительно облегчает детекцию. *B.Boddinghaus et al.* в 1992 г. показали, что при обратной транскрипции гРНК получается комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (таким образом получается от  $10^3$  до  $10^4$  копий ДНК на клетку) для дальнейшей амплификации в 0,1 fg микобактериальной ДНК, то есть меньше, чем десятая часть микроорганизма ( $2 \times 10^9$  daltons), может быть легко обнаружена гибридизацией продукта ПЦР с ДНК-зондом [9]. Во-вторых, как и с HSP65 геном, присутствие высококонсервативной последовательности в гене 16S гРНК делает возможным ДНК амплификацию для "общей" диагностики микобактериальных инфекций. После амплификации с "общими" праймерами гибри-

дизация продуктов ПЦР с видоспецифичными 16S рРНК ДНК-зондами или проведение последовательной ПЦР позволяет "специфически" идентифицировать возбудитель микобактериальной инфекции [49]. Подобный метод использован в коммерческом наборе *Gen-Probe*.

Необходимо отметить, что одним из условий получения стабильных результатов ПЦР является и подбор оптимального способа выделения ДНК. В отличие от микобактерий из культур, для которых разработаны стандартные процедуры с использованием протеиназы К и лизоцима для разрушения бактериальной стенки и выделения ДНК, выделение ДНК из мокроты, крови или других образцов имеет ряд технических проблем и требует многих усилий, чтобы обеспечить чувствительность и специфичность.

Микобактерии и содержащий микобактерии клеточный материал необходимо отделить от слизи, разрушить бактериальные клетки и сделать ДНК доступной для полимеразы в амплификации. Выбранный метод должен также перед амплификацией устранить известные эндогенные или экзогенные ингибиторы ДНК-полимераз, такие как гемоглобин, антикоагулянты и детергенты. Были предложены некоторые методики быстрого лизирования клетки и выделения ДНК. Образцы мокроты наиболее часто обрабатываются с использованием N-ацетил-L-цистеина, дитиотреитола или других восстановителей.

В мокроте и других образцах могут находиться эндогенные ингибиторы. Для того, чтобы их устранить, для выделения и очистки ДНК используют фенол-хлороформную экстракцию и осаждение этиловым спиртом, выделение гуанидином и осаждение силикогелем [8,39].

Какова же роль молекулярной диагностики в клинической практике? Некоторые считают, что прогнозирующие возможности ее ненамного превосходят люминесцентную микроскопию и посевы. Однако необходимо помнить, что повышается количество больных с ослабленным иммунитетом, с абациллярным туберкулезом. В этом контексте оценка эффективности ПЦР для диагностики туберкулеза должна включать клинические проявления, рентген, микроскопию мазка, посев и ответ на специфическое лечение (например, изониазид, рифампицин и пиперазид).

Нами было оценена и изучена возможность использования ПЦР-набора "ПОЛИТУБ" фирмы "ЛИТЕХ" для диагностики туберкулеза. Было исследовано 38 проб мокроты от 34 больных с верифицированным диагнозом "туберкулез" и 11 — от больных с неспецифическими заболеваниями легких. Все образцы были исследованы традиционными микробиологическими методами (бактериоскопия и посев) и методом ПЦР. Результаты ПЦР, проведенной с использованием набора "ПОЛИТУБ", совпадали в 100% случаев с положительными результатами микроскопии и/или посева и выявляли ДНК микобактерий в 65% случаев у больных туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии и посева (абациллярных больных), в группе больных неспецифическими заболеваниями лег-

ких результаты микроскопии, посева и ПЦР были отрицательными во всех случаях (10), кроме одного, у которого ПЦР была положительная. Проведенные исследования подтвердили высокую чувствительность и полезность применения метода ПЦР в клинической практике [4].

Одна захватывающая область исследования, которая открывается с возможностью ПЦР-диагностики — латентная инфекция *M.tuberculosis*. По современной концепции туберкулезной инфекции из 100 человек, контактирующих с *M.tuberculosis*, 90 могут быть инфицированы; но только у 10 развивается активная болезнь. У остальных 90% инфекция будет оставаться латентной длительное время из-за противотуберкулезного иммунитета. Не установлено, могут ли лица с латентной инфекцией *M.tuberculosis*, выявляемые при помощи кожной туберкулиновой пробы, выделять бактерии и могут ли они быть выявлены при помощи высокочувствительных молекулярных тестов. Однако в очень интересном исследовании с использованием IS6110 ПЦР *D.A.Walker et al.* показали, что 55% лиц, подвергавшихся бытовым контактам с *M.tuberculosis*, и 80% лиц, у которых был туберкулез без рентгенографических проявлений активного туберкулеза, имели положительные результаты ПЦР с отрицательными посевами мокроты и БАЛ. Таким образом, можно предполагать, что проведение ПЦР-исследований для групп населения с риском туберкулеза может идентифицировать пациентов с отрицательными результатами микроскопии и посевов с субклинической инфекцией *M.tuberculosis* [47].

Другая область исследования — роль микобактерий в хронических гранулематозных заболеваниях, таких как саркоидоз, хроническая гранулематозная болезнь, характеризующаяся образованием неказеозной туберкулоидной гранулемы, и отрицательная реакция кожи к PPD. Другой объект для изучения — болезнь Крона, хроническая гранулема кишечника, первичный цирроз печени, хроническая гранулема печени. *J.McFadden et al.* и *I.C.Mitchell et al.* в 1992 г. показали, что 44—50% лиц с легочным саркоидозом имели ДНК или РНК микобактерий в тканях легкого [15,29,34]. Нами показано, что при обследовании 314 больных саркоидозом измененные МБТ бактериоскопическим методом выявляются у 70%, у 14% высеваны культуры микобактерий, 77% которых были ПЦР-положительными с INS праймерами фирмы Ниармедик [6].

Изучение биологических свойств высеванных микобактерий показало высокую степень изменчивости, которая состояла в изменении тинкториальных свойств, переход в кокковидные формы, обеднение антигенной структуры, показанное *Western blott* с моноклональными антителами [3].

Необходимо остановиться на такой важной проблеме, как антибиотикорезистентность микобактерий. Микобактерия туберкулеза, естественно, резистентна к антибиотикам, особенно относящимся к  $\beta$ -лактамам, макролидам и тетрациклинам. Это объясняется особенностями липидного состава ее клеточной стенки, выступающей как эффективный барьер. Лекарства,

действующие на микобактерии туберкулеза, делятся на две группы: 1-й и 2-й линии. К основным относятся изониазид, рифампицин, пиперазин, этамбутол и стрептомицин. Лекарства второй группы, такие как фторхинолоны, менее эффективны и используются в случаях резистентности к основным препаратам. Рост заболеваемости туберкулезом связан в том числе и тем, что растет число микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью, особенно к изониазиду и рифампицину одновременно. Поэтому очень важно как можно раньше выявлять MDR-штаммы. Помимо традиционных способов выявления лекарственной устойчивости микобактерий методом культивирования на плотных питательных средах, а также на "ВАСТЕС" в жидких средах, в последнее время разрабатываются новые диагностические методы, позволяющие оценивать лекарственную устойчивость на уровне генотипа [45]. Работа по изучению молекулярных механизмов резистентности показала наличие генов-мишеней для различных препаратов. Мишенью для изониазида являются *kat G* и *inh A* гены, для рифампицина *groB*, для стрептомицина *S12* и *16S*, для этамбутола *emb1*, для фторхинолонов *gyrA* [11].

Доступность данных по молекулярной основе лекарственной устойчивости к противотуберкулезным средствам дает возможность разработки новых диагностических методов. Один из них ПЦР-SSCP (*single-strand conformation polymorphism*, полиморфизм однонитевых фрагментов ДНК) — тест, объединяющий стадию амплификации (ПЦР) и простое разделение при нагревании двух цепочек ДНК, которые затем складываются внутримолекулярно и принимают характеристики одноцепочечной конформации. Наличие единичной мутации дает измененную конформацию и приводит к различной электрофоретической подвижности разделенных сложенных цепочек или к конформационному полиморфизму отдельных цепочек [31].

ПЦР-SSCP был очень полезен в скрининге устойчивости к рифампицину, т.к. устойчивость к этому средству представляет суррогатный маркер для MDR-TB [11,41,42].

ПЦР-SSCP также можно использовать для скрининга генных мутаций, ответственных за устойчивость к другим лекарствам: изониазиду, стрептомицину и фторхинолонам [18,19,40].

Кроме того, для видовой идентификации и определения лекарственной устойчивости микобактерий в 1994 г. *V.Kapur et al.* успешно использовали автоматическое секвенирование [21,22].

Нами совместно с нью-йоркским институтом Национального Здоровья были проанализированы 44 пробы ДНК микобактерий, выделенных от 32 пациентов. Из них 15 культур микобактерий были чувствительны к основным противотуберкулезным препаратам, 16 были резистентны к одному или двум, но не к изониазиду и рифампицину одновременно, а 13 имели множественную лекарственную устойчивость. ДНК была охарактеризована по полиморфизму последовательности в генах *katG* и *gyrA*. Были обнаружены мутации в *katG* гене среди изониазидрезистентных штаммов,

причем для 17 образцов ДНК была показана 100% корреляция между мутациями *katG* и наличием резистентности к изониазиду. Изониазидчувствительные изоляты не имели мутаций в *katG* [25]. Хотел бы подчеркнуть, что микробиологическое определение лекарственной устойчивости было проведено ускоренным методом, позволяющим уже на пятый день получать результаты. Метод был разработан и используется в отделе микробиологии ЦНИИТ РАМН.

Точечные мутации в гене *groB*, ответственные за резистентность *M.tuberculosis* к рифампицину, открытые *A.Telenti et al.* [41], в России были изучены методом секвенирования ПЦР-фрагментов [2,5], что позволит, возможно, создавать тест-системы для выявления лекарственной устойчивости микобактерий прямо в диагностическом материале.

При нарастании эпидемии туберкулеза и, особенно, распространении MDR-штаммов особое значение придается молекулярной эпидемиологии, основанной на изучении генетического фингерпринта микобактерий из разных географических зон [12]. В России подобные работы были начаты в 1993 году совместно НИИЭиМ им.Н.Ф.Гамалеи и ЦНИИТ РАМН. Методом ПЦР-генотипирования было показано генетическое разнообразие клинических изолятов микобактерий, выделенных из разных географических зон России и стран СНГ [7]. Для определения источника инфекции и путей ее распространения как в Америке, так и в Европе создан банк генотипических вариантов ДНК клинических изолятов микобактерий туберкулеза, выделенных в различных странах мира. Была обнаружена высокая степень генетического полиморфизма штаммов *Mycobacterium tuberculosis* [20]. Недавно было сфокусировано внимание на инсерционной последовательности IS6110, которая, с одной стороны, является стабильным, характерным только для микобактерий туберкулезного комплекса элементом [28], а с другой — одним из мобильных генетических элементов, который присутствует в хромосоме в различном числе копий и в различной локализации [43,13]. В настоящее время обнаружено несколько вариантов полиморфизма по длине рестрикционного фрагмента IS6110. Было показано, что число копий и размер рестрикционных фрагментов, содержащих эти элементы, значительно отличаются [44]. С помощью молекулярного фингерпринта ДНК микобактерий на основе PvuII-IS6110 рестрикционных фрагментов был описан характерный для микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью профиль гибридизации [24]. Подобные работы начаты и в России. *А.Г.Хоменко* с соавт. совместно с нью-йоркским институтом Национального Здоровья было показано большое генетическое разнообразие клинических изолятов *M.tuberculosis*, выделенных от пациентов, находящихся на лечении в ЦНИИТ РАМН. Фингерпринт, основанный на IS6110 выявил несколько штаммов, относящихся к ранее охарактеризованному семейству Пекинских W штаммов, идентифицированных в Китае и Нью-Йорке [25]. *М.А.Владимирским* и др. методом амплипринтинга было показано сходство ДНК-отпечатков культур *M.bovis*

из одного хозяйства, а также *M. tuberculosis*, от 5 из 8 детей Дмитровского района Московской области [1].

Таким образом, мелекулярно-генетические методы используются для повышения эффективности микробиологической диагностики туберкулеза, обнаружения латентной инфекции, выявления этиологического фактора при патологических процессах, сопровождающихся развитием гранулем, а также для эпидемиологических исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский М.А., Андросова М.В., Шипина Л.К. Применение ПЦР для геномной дактилоскопии микобактериальных штаммов // Всероссийская конф. "Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний", 2-я: Материалы — М., 1998.— С.106.
2. Генерозов Э.В., Альтшулер М.Л., Денисова Т.С., Владимирский М.А., Андросова М.Н., Черноусова Л.Н., Шапкина Е.Ф., Адамович Н.В., Говорун В.М. Выявление мутаций в гене *rpoB*, обуславливающих резистентность *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Там же. С.94—95.
3. Гольшевская В.И., Корнеев А.А., Черноусова Л.Н., Сафонова С.Г., Пузанов В.А., Гришина Т.Д. Микробиологическая диагностика туберкулеза // Вестн. Рос. АМН.— 1995.— № 7.— С.16—17.
4. Гольшевская В.И., Черноусова Л.Н., Шапкина Е.Ф., Ларионова Е.Е., Коваленко О.О., Денисова Т.С., Говорун В.М., Бочкарев Е.Г. Применение ПЦР для диагностики туберкулеза легких // Всероссийская конф. "Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний", 2-я, Материалы.— М., 1998.— С.93—94.
5. Панферцев Е.А., Митрофанова Г.Н., Степаншина В.Н., Шемякин И.Г. Использование ПЦР-секвенирования для экспресс-идентификации рифампицин-резистентности клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Там же.— С.107—108.
6. Хоменко А.Г., Гольшевская В.И., Шагинян И.А., Сафонова С.Г., Нестеренко Л.Н., Гришина Т.Д., Гинцбург А.Л., Прозоровский С.В. Является ли саркоидоз хронической персистирующей инфекцией // Журн. микробиол.— 1994.— Приложение.— С.64—68.
7. Шагинян И.А. Геномный полиморфизм в эпидемиологическом анализе бактериальных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.— 48 с.
8. Amicosante M., Richeldi L., Trenti G., Paone G., Campa M., Bisetti A., Saltini C. Inactivation of polymerase inhibitors for *Mycobacterium tuberculosis* DNA amplification in sputum by using capture resin // J. Clin. Microbiol.— 1995.— Vol.33.— P.629—630.
9. Boddingtonhaus B., Rogall T., Flohr T., Blocker H., Bottger E. Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA // Ibid.— 1990.— Vol.28.— P.1751—1759.
10. Cimino G.D., Metchette K.C., Tessman J.W., Hearst J.E., Isaacs S.T. Post-PCR sterilization: a method to control carry-over contamination for the polymerase chain reaction // Nucl. Acids Res.— 1991.— Vol.19.— P.99—107.
11. Cole S.T., Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8, Suppl.20.— P.701s—713s.
12. Crawford J.T. Applications of molecular methods to epidemiology of tuberculosis // Res. Microbiol.— 1993.— Vol.144.— P.111—116.
13. Eisenach K.D., Crawford J.T., Bates J.H. Repetitive DNA sequences as probes for *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol.— 1988.— Vol.26.— P.2240—2245.
14. Eisenach K.D., Siford M.D., Cave M.D., Bates J.H., Crawford J.T. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.144.— P.1160—1163.
15. Fidler H.M., Rook G.A., Johnson N.M., McFadden J. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue affected by sarcoidosis // Br. Med. J.— 1993.— Vol.306.— P.546—549.
16. Forbes B.A., Hicks K.E.S. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction // J. Clin. Microbiol.— 1993.— Vol.31.— P.1688—1694.
17. Hance A.J., Gradchamps B., Levy-Frebault V. et al. Detection and identification specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction // J. Clin. Microbiol.— 1993.— Vol.31.— P.1688—1694.
18. Heym B., Honore N., Truffot-Penot C. et al. The implications of multidrug resistance for the future of short course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.293—298.
19. Honore N., Cole S.T. Streptomycin and mycobacteria // Antimicrob. Agents Chemother.— 1994.— Vol.38.— P.238—242.
20. Hopewell P.C., Small P.M. Applications of molecular methods to epidemiology to the prevention, control and study of tuberculosis. Eds W.H.Rom, S.M.Garay // Tuberculosis.— Boston: Little, Brown, 1996.— P.113—127.
21. Kapur V., Hamrick M.R., Li L.-L. et al. Application of automated DNA sequencing strategies to problems of *Mycobacterium tuberculosis* speciation by characterization of polymorphisms in the gene (*hsp65*) encoding a 65 kilodalton heat shock protein, and a rapid and unambiguous identification of mutations associated with antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Arch. Pathol. Lab. Med.— 1995.— Vol.119.— P.131—138.
22. Kapur V., Li L.-L., Iordanescu S. et al. Characterization by automated sequencing of mutations in the gene (*rpoB*) encoding the RNA polymerase B-subunit in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from New York City and Texas // J. Clin. Microbiol.— 1994.— Vol.32.— P.1095—1098.
23. Kolk A.H.J., Schuitema A.R., Kuijper S. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by using polymerase chain reaction and a nonradioactive detection system // Ibid.— 1992.— Vol.30.— P.2567—2575.
24. Kreiswirth B.N., Moss A. Genotyping multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in New York City // Tuberculosis / Eds W.N.Rom, S.M.Garay.— Boston: Little, Brown, 1996.— P.199—209.
25. Kurepina N., Ramaswamy S., Khomenko A.G., Golyshvskaya V.I., Chernosova L.N., Musser J.M., Kreiswirth B.N. Genetic characterization of *M. tuberculosis* cultures from Moscow, Russia. Public Health Research Institut, New York, NY; Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Baylor College of Medicine, Hoston, TX. // Symposium "Molecular and Cellular Biology".— Keystoun, 1998.— P.
26. Longo M.C., Berninger M.S., Hartley J.L. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination on polymerase chain reactions // Gene.— 1990.— Vol.93.— P.125—128.
27. Mantero G., Zonaro A., Albertini A., Bertolo P., Primi D. DNA enzyme immunoassay: general method for detecting products of polymerase chain reaction // Clin. Chem.— 1991.— Vol.37.— P.422—429.
28. Mazurek G.H., Cave M.D., Eisenach K.D. et al. Chromosomal DNA fingerprint patterns with IS6110 as strain-specific markers for epidemiologic study of tuberculosis // J. Clin. Microbiol.— 1991.— Vol.29.— P.2030—2033.
29. Mitchell I.C., Turk J.L., Mitchell D.N. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridisation // Lancet.— 1992.— Vol.339.— P.1015—1017.
30. Miyazaki Y., Koga H., Kohno S., Kaku M. Nested polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples // J. Clin. Microbiol.— 1993.— Vol.31.— P.2228—2232.
31. Orita M., Iwagana H., Kanazawa H., Hayashi K., Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1989.— Vol.86.— P.2766—2770.
32. Pao C.C., Yen T.S.B., You J.B., Maa J.S., Fiss E.H., Chang C.H. Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA amplification // J. Clin. Microbiol.— 1990.— Vol.28.— P.1877—1880.
33. Pierre C., Lecossier D., Bousougant Y. et al. Use of a reamplification protocol improves sensitivity of detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by amplification of DNA // Ibid.— 1991.— Vol.29.— P.712—717.

34. *Saboar S.A., Johnson N.M., McFadden J.* Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction // *Lancet*.— 1992.— Vol.339.— P.1012—1015.
35. *Saiki R.K., Scharf S., Faloona F. et al.* Enzymatic amplification of B-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia // *Science*.— 1985.— Vol.230.— P.1350—1354.
36. *Saiki R.K., Walsh P.S., Levenson C.H., Erlich H.A.* Genetic analysis of amplified DNA with sequence-specific oligonucleotide probes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1989.— Vol.86.— P.6230—6234.
37. *Salo W.L., Aufderheide A.C., Buikstra J., Holcomb T.A.* Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy // *Ibid.*— 1994.— Vol.91.— P.2091—2094.
38. *Sjobering U., Mecklenburg M., Bengard Andersen A., Miorner H.* Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.*— 1990.— Vol.28.— P.2200—2204.
39. *Sritharan V., Barker R.H.Jr.* A simple method for diagnosing M. tuberculosis infection in clinical samples using PCR // *Mol. Cell. Probes*.— 1991.— Vol.5.— P.385—395.
40. *Takiff H.E., Salazar L., Guerrero C. et al.* Cloning and nucleotide sequence of the Mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes, and characterization of the Mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes, and characterization of guinolone resistance mutations // *Antimicrob. Agent. Chemother.*— 1994.— Vol.38.— P.773—780.
41. *Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al.* Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis // *Lancet*.— 1993.— Vol.341.— P.647—650.
42. *Telenti A., Imboden P., Marchesi F., Schmidheini T., Bodmer T.* Direkt, automated detection of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis // *Antimicrob. Agent. Chemother.*— 1993.— Vol.37.— P.2054—2058.
43. *Thierry D., Cave M.D., Eisenach K.D. et al.* IS6110, an IS-like element of Mycobacterium tuberculosis complex // *Nucl. Acids Res.*— 1990.— Vol.18.— P.188.
44. *Van Emden J.D.A., Cave M.D., Crawford J.T. et al.* Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.*— 1993.— Vol.31.— P.406—409.
45. *Vareldzis B.P., Grosset J., de Kantor I. et al.* Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization Recommendations // *Tuberc. Lung Dis.*— 1994.— Vol.75.— P.1—7.
46. *Wahlberg J., Lundeberg J., Hultman T., Uhlen M.* General colorimetric method for DNA diagnostics allowing direct solid-phase genomic sequencing of the positive samples // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1990.— Vol.87.— P.6569—6573.
47. *Walker D.A., Taylor I.K., Mitchell D.M., Shaw R.J.* Comparison of polymerase chain reaction amplification of two mycobacterial DNA sequences, IS6110 and the 65 kDa antigen gene, in the diagnosis of tuberculosis // *Thorax*.— 1992.— Vol.47.— P.690—694.
48. *Wayne L.G.* Mycobacterial speciation // *The Mycobacteria: a Sourcebook. Part A* / Eds G.P. Kubica, L.G. Wayne.— New York: Dekker, 1984.— P.25—65.
49. *Wilson K.H., Blitchington R.B., Green R.C.* Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction // *J. Clin. Microbiol.*— 1990.— Vol.28.— P.1942—1946.

Поступила 10.06.98.

## Рецензия

© КЛЯЧКИН Л.М., 1999

УДК [616.233+616.24]-022-092+[615.276+615.33]-03

Л.М.Клячкин

### РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ “МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ И ЛЕГКИХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ”<sup>1</sup>

Болезни органов дыхания относятся к числу наиболее распространенных и тяжелых форм патологии человека, поэтому проблема борьбы с ними, которая еще далека от разрешения, привлекает постоянное внимание пульмонологов, как исследователей, так и практиков — клиницистов. Книга представляет собой плод коллективного труда большой группы авторов под редакцией профессора Г.Б.Федосеева — одного из наиболее авторитетных пульмонологов нашей страны.

Воспаление — универсальный патологический процесс, с которым связаны практически все болезни органов дыхания. Общебиологические представления о воспалении как патогенетической основе легочной патологии, сосредоточены в 1-й главе, оно рассматривается

с физиологических и патологических позиций как единство повреждения дыхательных путей и защиты от него. Для клиники важно, что общие биологические закономерности воспаления реализуются почти бесконечным многообразием гетерогенных клинических форм и вариантов.

Этиология воспаления обсуждается во 2-й главе с учетом причинной роли инфекционных факторов (вирусов, бактерий, грибов), профессиональных и физических факторов. К сожалению, среди профессиональных видов патологии не упоминаются важные виды воспалительной патологии (пневмокониозы и др.), а обсуждение физических факторов обходит проблему экстремальных термических воздействий (ожог, ознобление дыхательных путей). Почти ничего

<sup>1</sup> — Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б.Федосеева. — СПб “Нордмед-Издат”, 1998. — 688 с.

не сказано о радионуклидных поражениях дыхательных путей, которые в последние годы привлекают пристальное внимание. Обойдена и проблема пульмонологии травмы, что в наше время, а его "травматической пандемией" делает обсуждение проблемы воспалительной патологии органов дыхания существенно неполным.

Далее рассматриваются механизмы воспалительных реакций в бронхах и легких, причем особое внимание привлекают иммунологические механизмы (глава 6-я), а также клеточные и медиаторные механизмы (7-я и 11-я главы), дисгормональные нарушения (8-я глава). Генез воспаления рассматривается как результат взаимодействия внешнего поражающего (причинного) фактора и внутренних механизмов биологической защиты. Декомпенсация последних, как и чрезмерность действия повреждающего агента (нарушение баланса агрессии и защиты), реализует патологический характер воспаления и ведет к развитию болезни, что связано с особенностями реагирования биохимических субстратов (преобладание протеолиза над антипротеолизом, недостаточность антиоксидантной защиты с преобладанием перекисного окисления липидов, преобладание анаэробного типа дыхания, нарушение метаболизма арахидоновой и шавелевой кислот и др.). В процесс включаются нарушения функционирования клеток: нарушение контроля за ходом обменных процессов, истощение функциональных резервов, парадоксальное реагирование.

В нескольких главах (8-я, 9-я, 10-я) рассматриваются изменения в физиологических системах (верхних дыхательных путей, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой). Системный подход к анализу механизмов воспаления на организменном уровне, декларированный в книге, обосновывается выделением взаимодействующих функциональных систем — первичнореагирующих (иммунной, эндокринной, нервной, бронхолегочной), эффекторных и регулирующих. Использование системной теории П.К.Анохина позволило бы авторам расширить понятие системного подхода, рассматривая взаимодействие всех этих систем с учетом обратной связи эффекторов с акцептором результата и достижением полезного адаптивного и гомеостатического результатов, а также с выделением патологических функциональных систем (по Г.Н.Крыжановскому) с их детерминантами. Нервные и дисгормональные нарушения могут рассматриваться не только как совокупность отдельных сдвигов, но и как интегральная регуляторная система организменного реагирования. Разумеется, пристальное внимание привлекают разделы книги, в которых рассматриваются функциональное состояние верхних дыхательных путей (3-я глава), состояние функции внешнего дыхания (4-я глава), функциональная морфология легких при их воспалении (13-я глава). Патологические изменения органов и систем в виде основных синдромов характеризуют этиопатогенетические варианты клинической картины воспаления. Так, альтернативная его форма присуща абсцессам и гангренам легких, экссудативная — пневмониям, пролиферативная (продуктивная) — гранулематозам. По особенностям патогенеза выделяются варианты: инфекционный, иммунологический, нейрогенный, дисметаболический, токсический, от воздействия физических факторов.

Огромный материал научных исследований, накопленный коллективом авторов, логично перерастает в разделы книги, имеющие наибольшую практическую направленность. В 14-й главе обсуждается дифференциальная диагностика различных вариантов воспаления бронхов и легких. Обсуждение в этой же главе дифференциального значения спектра цитокинов не находится за гранью диагностики,

так как современный диагностический процесс должен выводить синдромологический анализ на уровень патогенетической интерпретации.

Наконец, 15-я глава относится к противовоспалительной терапии. Она подкупает читателя широтой охвата проблемы, включающей такие ее аспекты, как антибактериальная, элиминационная, иммунотерапия, применение мембраностабилизирующих и антилейкотриеновых препаратов, метилксантинов, гормональных средств. Большое значение имеет вопрос о соотношении этиотропной терапии, устраняющей причины воспаления, и патогенетического лечения — собственной противовоспалительной терапии. Известно, что хорошо разработанная стратегия антибактериальной терапии пневмоний проблему их лечения не решила. Подавление бактериальной агрессии не устраняет вызванную ею инфильтрацию легочной ткани. Поэтому этиотропная терапия должна сочетаться с рассасывающей противовоспалительной терапией, то есть терапией патогенетической. Выбор последней определяется индивидуальными особенностями патогенеза, судить о которых врач может только на основе синдромологического анализа клинической картины.

Учитывая широту охвата проблемы противовоспалительного лечения, следовало бы обратить внимание на его немедикаментозные факторы, которые лишь вскользь упоминаются в других разделах. Так, в 1-й главе, при постановке вопроса о тактике терапии идет речь об улучшении дренажной функции бронхов и немедикаментозной тренирующей терапии, а в 3-й главе говорится о физиотерапевтической санации верхних дыхательных путей при их воспалении. Но совершенно незаслуженно обойдены вопросы, имеющие прямое отношение к теме: о противовоспалительной физиотерапии, о кинезитерапии, о разгрузочно-диетической терапии, об иглорефлексотерапии и других, несомненно, активных методах нелекарственного лечения, которые прочно вошли в арсенал лечения воспалительных заболеваний органов дыхания, хотя редактор книги в некоторых своих работах подробно и квалифицированно разбирает методы нелекарственной терапии в пульмонологии. Ни слова нет о курортотерапии, вообще о медицинской реабилитации — самостоятельном направлении в пульмонологии, как и в других отраслях здравоохранения. Отсутствие этих данных — серьезный дефект превосходной в целом монографии, но ... "не обнимай необъятного". По своей структуре книга приближается к жанру очерков, несомненно, имеющему права гражданства в научной литературе, но освобождающей автора (авторов) от необходимости исчерпывающей полноты освещения каждого вопроса темы и позволяющего сосредотачиваться на наиболее близких им вопросах.

Ценность любой большой научной работы определяется не только теми ответами, которые она дает на интересующие общественность вопросы, но и постановкой новых вопросов, формулировкой задач дальнейшего развития данной отрасли науки. Подводя итог разбору проблемы, редактор книги справедливо указывает, что прогресс в разработке проблемы воспаления бронхов и легких будет определяться успехами в изучении провоспалительных факторов внешней среды, дальнейшей конкретизацией функционирования защитных систем, будет зависеть от дальнейшей разработки методов коррекции поломов на всех уровнях реагирования легочного больного.

В целом, выход этой книги является несомненным событием в пульмонологической литературе. Книга с интересом будет встречена пульмонологами и другими специалистами, связанными с диагностикой и лечением заболеваний бронхов и легких.

## ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 16.03.99.

А н Г. В., П а л ь м а н А. Д. Лечение обструктивного апноэ во время сна в терапевтическом стационаре

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) приводит к большому числу сердечно-сосудистых и респираторных осложнений и представляет актуальную проблему для клиники внутренних болезней. В свете этого весьма важным является выработка правильных подходов к ведению этих больных в условиях стационара общего профиля.

Авторами приводятся три клинических наблюдения, иллюстрирующих различные возможности по лечению больных с СОАС.

Больной К., 44 лет. Находился в клинике с диагнозом: Ожирение III ст. Искривление носовой перегородки. Синдром обструктивного апноэ во сне тяжелого течения вне обострения. Пневмофиброз. Эмфизема легких. ДН II ст. Хроническое легочное сердце. СН II ст.

При поступлении предъявлял жалобы на выраженную дневную сонливость, одышку при небольших физических нагрузках, отечность голеней. Хотя по результатам кардиореспираторного мониторинга во время сна индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) составил 68 эпизодов в час, но из-за выраженного искривления носовой перегородки лечение методом вспомогательной вентиляции через нос в режиме положительного постоянного давления (ППД) оказалось невозможным. Больному проводилась стандартная медикаментозная терапия бронхорасширяющими препаратами, периферическими вазодилататорами, диуретиками. После того, как отечный синдром был купирован, состояние больного улучшилось, сонливость несколько уменьшилась. По результатам кардиореспираторного мониторинга ИАГ — 53 эпизода в час. От хирургического лечения пациент отказался. В течение года после выписки из стационара он придерживался строгой низкокалорийной диеты, что позволило снизить массу тела с 135 до 90 кг. При контрольном обследовании: одышка не беспокоит, сохраняются храп и умеренная сонливость. ИАГ — 32 эпизода в час.

Больной С., 50 лет. Находился в клинике с диагнозом: Ожирение II ст. Искривление носовой перегородки. Синдром обструктивного апноэ во сне средней тяжести. Артериальная гипертензия.

При поступлении предъявлял жалобы на умеренную дневную сонливость, повышение артериального давления до 140/100 мм рт.ст. в утренние часы. ИАГ — 36 эпизодов в час. Искривление

носовой перегородки не позволило начать вентиляцию с ППД во время сна. Больной был переведен в ЛОР-клинику, где ему проведена коррекция искривленной носовой перегородки и увулопластика (уменьшение размеров небного язычка). При контрольном обследовании через 3 месяца ИАГ — 5 эпизодов в час, утреннее артериальное давление 130/85 мм рт.ст. без дополнительной медикаментозной терапии. Однако сохраняются умеренный храп и небольшая сонливость в течение дня.

Больная С., 44 года. Находилась в клинике с диагнозом: Ожирение III ст. Синдром апноэ во сне тяжелого течения. Артериальная гипертензия. Синдром альвеолярной гиповентиляции. ДН II ст.

Предъявляла жалобы на прерывистый сон, головные боли при пробуждении, резкую дневную сонливость, повышение артериального давления до 180/135 мм рт.ст. в утренние часы, одышку при небольших физических нагрузках. ИАГ — 88 эпизодов в час.  $pO_2$  — 55 мм рт.ст.,  $pCO_2$  — 51 мм рт.ст. Больной проводилась вспомогательная вентиляция в режиме ППД во время сна. Уже к 3—4-му дню лечения сонливость полностью исчезла, сон спокойный, утром чувствует себя отдохнувшей, артериальное давление 135—140/85—90 мм рт.ст. без дополнительной медикаментозной терапии. При контрольном обследовании в конце первой недели лечения: ИАГ — 3 эпизода в час.  $pO_2$  — 65 мм рт.ст.,  $pCO_2$  — 42 мм рт.ст. при отсутствии существенной динамики со стороны показателей функции внешнего дыхания.

Таким образом, вспомогательная вентиляция легких в режиме ППД является наиболее простым и эффективным способом лечения больных с СОАС. Этот метод позволяет не только наиболее быстро и полноценно нормализовать дыхание во время сна, но и устранить альвеолярную гиповентиляцию в бодрствовании у этих больных. Однако, как демонстрируют приведенные наблюдения, даже отсутствие необходимой технической базы еще не означает, что у лечащего врача нет возможности помочь своим пациентам. Адекватная фармакотерапия, снижение веса и проводимая при наличии соответствующих показаний хирургическая коррекция также могут дать приемлемый результат.

Практический опыт показывает, что знание проблемы позволяет при наличии минимального набора диагностической и лечебной аппаратуры вполне адекватно выявлять и лечить подавляющее большинство больных с СОАС в клиниках общего профиля.

**Bricanyl**<sup>®</sup>  
(Тербуталин сульфат)

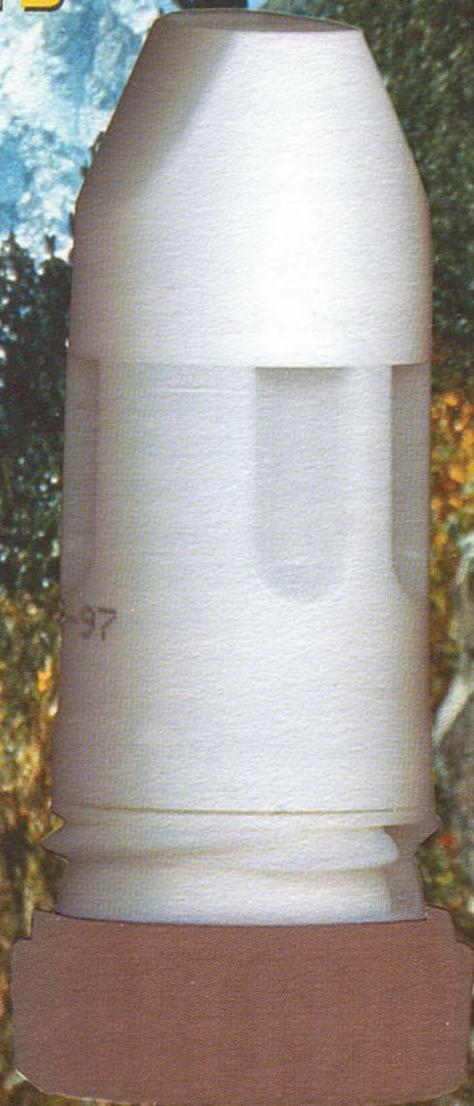
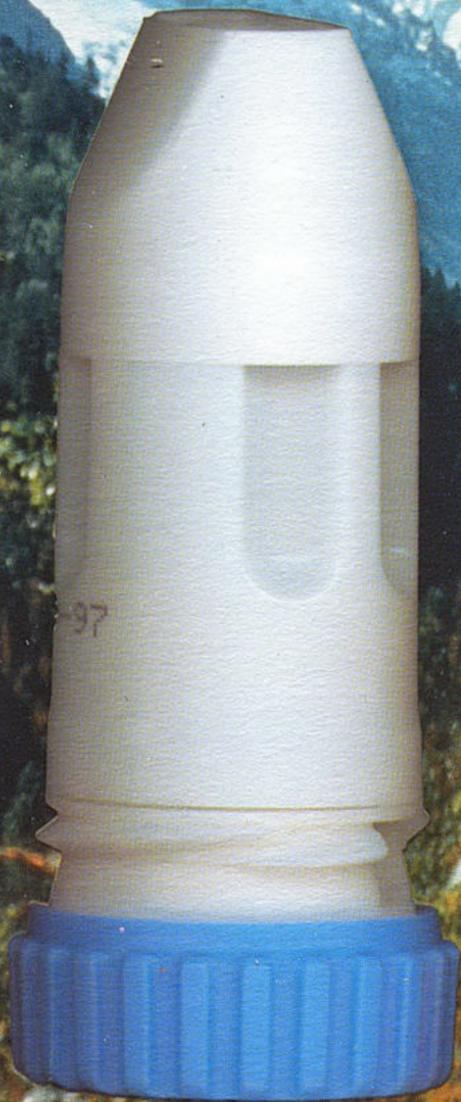
 **Turbuhaler**<sup>®</sup>

**Pulmicort**<sup>®</sup>  
(Будесонид)

**ЛЕГКО ИСПОЛЬЗОВАТЬ**

**ОПТИМАЛЬНОЕ ПОПАДАНИЕ  
ПРЕПАРАТА В ЛЕГКИЕ**

**ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ**



**ASTRA**  
Astra Russia

**Высокая эффективность и безопасность  
(системная биодоступность менее 1%)**

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ**

**АЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

# Фликсоназе

ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

**Эффективно устраняет  
все симптомы  
аллергических ринитов**

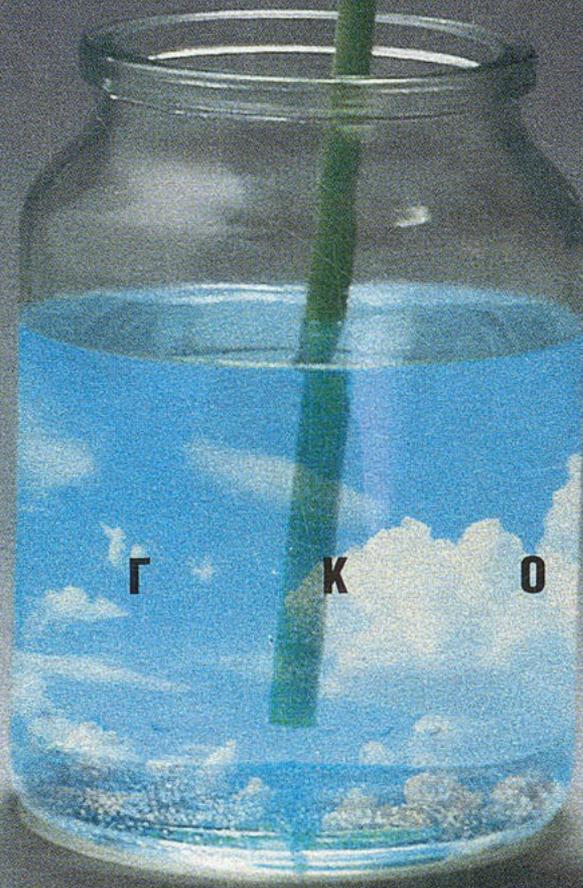
**Предотвращает  
прогрессирование заболевания**

**Удобен для пациента  
(применяется 1 раз в день)**

**Улучшает качество жизни**

**Форма выпуска:** Фликсоназе водный назальный спрей – это водная суспензия микронизированного флютиказона пропионата (0.05%) для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. Каждые 100 мг спрея содержат 50 мкг флютиказона пропионата. Каждый флакон рассчитан на 120 доз. **Показания к применению:** Фликсоназе водный назальный спрей предназначен для профилактики и лечения аллергических ринитов. Флютиказона пропионат оказывает выраженное противовоспалительное действие и при интраназальном применении не обладает системными побочными эффектами. **Дозировка и введение:** *Взрослые и дети старше 12 лет:* По две дозы препарата в каждый носовой ход, предпочтительно по утрам. Допустимо, по необходимости, по 2 дозы препарата в каждый носовой ход 2 раза в день. *Дети от 4 до 12 лет:* по одной ингаляции в каждый носовой ход один раз в день, предпочтительнее утром. Если необходимо, можно увеличить дозу до двукратного применения по одной ингаляции в каждый носовой ход. Для достижения терапевтического эффекта необходимо регулярное использование препарата. Максимальный эффект наступает с 3-го дня лечения. **Противопоказания:** Фликсоназе назальный спрей противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к каким-либо из его компонентов. **Побочные эффекты:** редко сообщалось о таких эффектах как сухость и раздражение носоглотки, неприятный привкус и запах. **Беременность:** применение флютиказона пропионата назального спрея в период беременности требует оценки возможной пользы применения препарата против возможного риска для плода.

Л Е Г К О ДЫШАТЬ !



**GlaxoWellcome**

Для получения дополнительной информации  
обращайтесь в представительство Глаксо Вэллком по адресу:  
Россия 117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61  
Тел.: (095) 258-6722 Факс: (095) 258-6723