



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

У вас в руках первый номер журнала "Пульмонология" за 2006 год. Передовая статья номера, написанная *Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалиным и соавт.*, посвящена весьма актуальной теме — распространенности аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей. Работа представляет собой фундаментальное исследование, в котором приводятся результаты детального изучения факторов среды обитания детей 6–7 лет в Москве, оказывающие влияние на распространенность аллергических заболеваний.

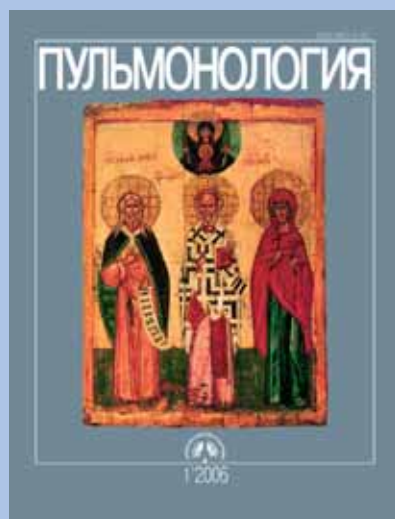
Журнал также продолжает публикацию Международных клинических рекомендаций по наиболее актуальным проблемам. В данном номере публикуются Практические рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности.

Хотелось бы привлечь внимание читателей к публикациям, посвященным изучению роли генетических факторов в развитии респираторной патологии. В оригинальной статье *А.М.Путилина и соавт.* представлены результаты исследования полиморфизма гена рецептора витамина D при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе у больных тяжелой бронхиальной астмой. В работе показано, что пациенты с tt-генотипом имели более низкие показатели минеральной плотности костной ткани и чаще переносили переломы, чем пациенты с TT- и Tt-генотипами. Тестирование полиморфизма гена рецептора витамина D расширит возможности раннего выявления пациентов группы высокого риска развития глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. В работе *А.К.Куренкеевой и соавт.* "Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности" обнаружено, что при замене аргинина на глицин в 16 позиции β_2 -адренорецептора достоверно ниже прирост ОФВ₁ в ответ на ингаляцию салбутамола по сравнению с таковым у больных, имеющими "обычный" генотип (Arg16Arg).

Не менее интересны и актуальны клинические работы. Как известно, важное значение в повышении эффективности терапии бронхиальной астмы играет "кооперативность" — понятие, которое включает как желание, так и возможность пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме. Именно этому вопросу посвящена статья *С.И.Овчаренко и соавт.* "Изучение приверженности больных бронхиальной астмой к противовоспалительной терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом".

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"

Н. А. Дидковский



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

На обложке Избранные святые. Кон. XIV в

Иконы с изображением избранных святых стали особенно популярны в Новгороде с конца XIV в. Похоже, что практичные новгородцы, чтобы не тратить на несколько икон, заказывали изображения всех "полезных" святых разом. А, может быть, они надеялись, что совместная помощь святых будет эффективнее.

В данном случае заказчик пожелал видеть на иконе ветхозаветного пророка Илью, святого угодника Николая, великомученицу Анастасию. Все они были очень почитаемы в Новгороде.

Пророк Илья был великим странствующим проповедником. Он предсказал приход Христа, поэтому изображен со свитком в руках, на котором воспроизведены слова его пророчества. Поскольку он был взят живым на небеса — вознесся на огненной колеснице — его почитали громовержцем, подателем дождя, охранителем от пожаров.

Св. Николай Мирликийский — могущественный покровитель плавающих и путешествующих, поэтому его поддержка очень важна для торговых людей.

Св. Анастасия, жившая по легенде в III веке, приняла мученическую смерть во время гонений на христиан. Ее имя переводится с греческого как "воскресшая", то есть ее культ связан с воскресным днем, когда особенно активно идет торговля. Поэтому св. Анастасию тоже считают покровительницей торговли.

Кроме этих трех святых на иконе есть еще изображение Богоматери. Мария, молитвенно воздевшая руки, иначе говоря, в позе Оранты, с благословляющим младенцем Христом в медальоне, называется Богоматерь Знамение.

В 1170 г. новгородская икона Знамение помогла одержать победу над осаждавшими город суздальцами. С тех пор она особенно почиталась новгородцами. Композиции подобных икон всегда очень простые, статичные: святые покровители "стоят стеной", защищая заказчика иконы от всяких неприятностей. В данном случае подбор персонажей, изображенных на иконе, позволяет предположить, что ее заказчиком был некий новгородец по имени Илья или Николай и скорее всего он занимался торговлей.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Ефименко Н.В., Фурсов Н.А.

Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей 6–7 лет. Когортное одномоментное исследование5

Клинические рекомендации

Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов

Острая сердечная недостаточность: рекомендации по диагностике и лечению19

Оригинальные исследования

Дюсембаева Н.К., Семенова Р.И., Турланов К.М.

Иммунокоррекция в лечении бронхиальной астмы: глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия, интерфероны и цитокины57

Плешко Р.И., Огородова Л.М., Суходоло И.В., Геренг Е.А.

Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности60

Вострикова Е.А., Кузнецова О.В., Ветлугаева И.Т., Тихонова А.В., Вавин Г.В., Разумов П.С., Разумов А.С., Стрелис А.К.

Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции64

Путилин А.М., Москаленко М.В., Баранова И.А., Асеев М.В., Демин Н.В., Баранов В.С., Чучалин А.Г.

Исследование полиморфизма гена рецептора витамина D при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе у больных тяжелой бронхиальной астмой68

Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М., Пак О.А., Учкempiрова Б.Р., Тарадина Н.А., Шабыеева С.Б., Бакирова А.Н., Мырзаахматова А.К., Миррахимов М.М., Алдашев А.А.

Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности76

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Гайдар Е.Н., Гончарова Т.А., Суточникова О.А., Цветкова О.А., Черейская Н.К.

Роль Альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Открытое Проспективное Мультицентровое Исследование81

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

Изучение приверженности больных бронхиальной астмой к противоастматической терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом88

Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А.

Безопасность титотропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца94

Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А., Черняк Б.А.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области98

Обзоры

Гарбузенко Д.В.

Портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром у больных циррозом печени103

Княжеская Н.П., Потапова М.О.

Формотерол (Форадил) в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности ...108

Юбилейные даты

Зильбер Анатолий Петрович. К 75-летию со дня рождения115

Заметки из практики

Волкова Л.И., Падеров Ю.М., Вильданова Л.Р.

Остеохондропластическая трахеобронхопатия: клинико-морфологическое наблюдение117

Некрологи

Памяти профессора Александра Исааковича Борохова119

Памяти профессора Инны Григорьевны Даниляк120

Памяти профессора Владимира Петровича Сильвестрова121

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале

“Пульмонология” в 2005 году122

Новости ERS

.....128

Contents

Editorial

Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Efimenko N.V., Fursov N.A.

Spread of allergic diseases and their risk factors among children of 6 to 7 years old. Cohort cross-sectional study5

Clinical guidelines

The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology

Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure19

Original studies

Dyusembaeva N.K., Semenova R.I., Turlanov K.M.

Immune correction in asthma treatment: steroids, systemic enzyme therapy, interferons and cytokines57

Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Sukhodolo I.V., Gereng E.A.

Severe asthma and gastroesophageal reflux: morphofunctional aspects of their association60

Vostrikova E.A., Kuznetsova O.V., Vetlugaeva I.T., Tikhonova A.V., Vavin G.V., Razumov P.S., Razumov A.S., Strelis A.K.

Changes of peroxidation in bronchial obstruction64

Putilin A.M., Moskalenko M.V., Baranova I.A., Aseev M.V., Demin N.V., Baranov V.S., Chuchalin A.G.

Investigation of polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with severe asthma and steroid-induced osteoporosis68

Kurenkeeva A.K., Sooronbaev T.M., Pak O.A., Uchkempirova B.R., Taradina N.A., Shabykeeva S.B., Bakirova A.N., Myrzaakhmatova A.K., Mirrakhimov M.M., Aldashev A.A.

Bronchial hyperreactivity and its relationship with β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism in Kyrgyz asthma patients76

Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Gaidar E.N., Goncharova T.A., Soutchnikova O.A., Tsvetkova O.A., Chereiskaya N.K.

A role of almitrine bismesylate in treatment of chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Open Prospective Multicentre Trial81

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин – главный редактор

Н.А.Дидковский – зам. главного редактора

Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),

Визель А.А. (Казань),

Кириллов М.М. (Саратов),

Лещенко И.В. (Екатеринбург),

Луценко М.Т. (Благовещенск),

Мавраев Д.Э. (Махачкала),

Путов Н.В. (Санкт-Петербург),

Сидорова Л.Д. (Новосибирск),

Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),

Суханова Г.И. (Владивосток),

Трубников Г.В. (Барнаул),

Усенко Ю.Д. (Киев),

Шойхет Я.Н. (Барнаул),

Voisin C. (Франция),

Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH (Австрия)

GLAXOSMITHKLINE

(Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61
НИИ пульмонологии Росздрава,
редакция журнала “Пульмонология”

телефон / факс 465-48-77

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

http:// www.pulmonology.ru

Журнал “Пульмонология” включен в каталог
“Ulrich's International Periodicals Directory”

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор **Н.Н.Доломанова**

Научный редактор **С.Н.Авдеев**

Корректор **К.С.Момотюк**

Перевод **С.Ю.Чикина**

Компьютерная верстка **В.И.Рохлин**

Художественный редактор **П.П.Ефремов**

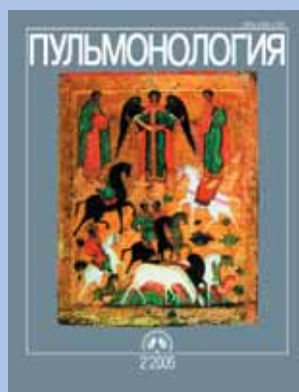
Подписано в печать 25.04.2006. Формат 60 х 90 1 / 8. Печать
офсет. Тираж 2 000. Заказ № 351

ООО Научно-практический журнал “Пульмонология”

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО “Лига-Принт”

© Пульмонология, 2006

<i>Ovcharenko S.I., Akulova M.N., Ishchenko E.N.</i> Adherence of asthma patients to antiinflammatory therapy with a single combined inhaled drug	88
<i>Krasnova Yu.N., Petukhova E.A., Dzizinsky A.A.</i> Safety of tiotropium bromide in patients with COPD and ischemic heart disease	94
<i>Krasnova Yu.N., Grimailova E.V., Dzizinsky A.A., Cherniak B.A.</i> Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Irkutsk region	98
Reviews	
<i>Garbuzenko D.V.</i> Porto-pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with hepatic cirrhosis	103
<i>Knyazheskaya N.P., Potapova M.O.</i> Formoterol (Foradyl) in the combines therapy of moderate to severe asthma: efficacy and safety aspects	108
Anniversaries	
Anatoly P.Zilber. By the 75-th anniversary	115
Practical notes	
<i>Volkova L.I., Paderov Yu.M., Vildanova L.R.</i> Osteochondroplastic tracheobronchopathy: clinical and morphological features. Case report	117
Obituary	
By the memory of Prof. Alexander I.Borokhov	119
By the memory of Prof. Inna J.Danilyak	120
By the memory of Prof. Vladimir P.Silvestrov	121
Author index of articles published in the “Pulmonology” jornal in 2004	122
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Профессиональные заболевания органов дыхания у медицинских работников
Васильева О.С.

Дискуссионные вопросы исследования биомеханики дыхания
Тетевев Ф.Ф. и соавт.

Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клиничко-патогенетическое обоснование
Черняк Б.А.



Т.Н.Биличенко

Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалин, Н.В.Ефименко, Н.А.Фурсов

Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей 6–7 лет.

Когортное одномоментное исследование

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава;

Московский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды с региональными функциями, Москва

T.N.Bilichenko, A.G.Chuchalin, N.V.Efimenko, N.A.Fursov

Spread of allergic diseases and their risk factors among children of 6 to 7 years old. Cohort cross-sectional study

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость аллергией и бронхиальной астмой (БА) в ряде западных государств за 40 лет увеличилась в 2–3 раза и приобрела эпидемический характер [1]. За последние 10 лет произошли большие изменения в понимании связей этих болезней с факторами окружающей среды. В начале 1980-х гг. нарастание загрязнения рассматривалось как возможная причина увеличения числа больных БА [2]. В исследовании в Германии было показано, что загрязнение атмосферного воздуха (АВ) может увеличивать тяжесть БА, но не ведет к увеличению ее распространенности [3]. Различия между отдельными лицами внутри исследованных групп населения могут определяться популяционными характеристиками разных стран [4]. Распространенность аллергических заболеваний значительно колеблется среди лиц разных национальностей. В то же время увеличение числа больных во времени слишком велико, чтобы его можно было объяснить только генетическими различиями. Большую значимость могут иметь экономические и социальные факторы, включая питание и жилищные условия [5, 6]. Исследования в странах с разным уровнем экономического развития в рамках ISAAC* показали, что аллергические заболевания были больше распространены среди населения развитых стран с более высоким уровнем доходов на душу населения [7, 8].

Целью данного исследования было изучение факторов среды обитания в Москве, которые могут оказывать влияние на распространенность аллергических заболеваний среди детей 6–7 лет.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках научной программы ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава по изучению эпидемиологии и профилактике болезней органов дыхания. Обследование населения проводилось на территории Центрального административного округа (ЦАО) г. Москвы на базе и при участии учреждений Управления здравоохранения ЦАО. Экологическое исследование проводилось совместно с ГУ МосЦГМС-Р при участии ГУ Центра Госсанэпиднадзора в ЦАО.

Округ занимает площадь 64,1 км² в центральной части города и отличается малоэтажной жилой застройкой, близко прилегающей к промышленным зонам и автомагистралям. За время наблюдения с 1992 по 1999 гг. численность населения, постоянно проживающего на территории округа, уменьшилась с 666 700 до 572 100 чел., а плотность — соответственно с 11 000 до 8 600 чел. на 1 км². Территория насыщена транспортными магистралями, но основное загрязнение выхлопными газами автомобилей создает транспортное Садовое кольцо. Плотность магистральных улиц ЦАО — 3,4 км на 1 км² территории (при средней величине по городу 1,7 км), с учетом всей уличной сети этот показатель возрастает до 8,1 (соответственно 4,1 км) на 1 км² территории.

В ЦАО повторяемость штилей максимальна, что создает неблагоприятные условия, связанные с застоем воздуха. Повторяемость слабого ветра составляет: в январе — 32 %, в мае–июне — 78 %, а в августе–сентябре — 90 %. В центре повторяемость приземных инверсий равна 31 %, приподнятых — 20 % [9].

* — ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) — Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте.

Концентрации химических веществ в АВ анализировали по данным стационарных постов мониторинга АВ (СПМ АВ) № 2 и 18 МосЦГМС-Р в соответствии с руководством Государственного комитета СССР по гидрометеорологии и Минздрава СССР ("Руководство по контролю загрязнения атмосферного воздуха. РД 52.04.186-89" от 1991 г.). Концентрации загрязняющих веществ в АВ определяли стандартными методами в Лаборатории мониторинга атмосферного воздуха ГУ МосЦГМС-Р:

- двуокись азота (NO_2) и оксид азота (NO) — фотоколориметрическим методом с сульфаниловой кислотой и α -нафтиламином (прибор: КФК-3, диапазон измерений — 0,02–1,4 мг / м³, погрешность — 18 %);
- взвешенные вещества (ВВ) — весовым методом (прибор: весы ВЛР-200, диапазон измерений — 0,26–50 мг / м³, погрешность — 25 %);
- двуокись серы (SO_2) — фотоколориметрическим методом (прибор: КФК-3, диапазон измерений — 0,05–1,0 мг / м³, погрешность — 12 %);
- фенол (Фн) — фотоколориметрическим методом с паранитроанилином (прибор: КФК-3, диапазон измерений — 0,004–0,2 мг / м³, погрешность — 25 %);
- формальдегид (Фд) — фотоколориметрическим методом с ацетилацетоном (прибор: КФК-3, диапазон измерений 0,01–0,22 мг / м³, погрешность — 20 %);
- окись углерода (СО) — электрохимическим методом (прибор: "Палладий-3", диапазон измерений 0,0–50 мг / м³, точность 1,5 мг / м³).

Информация о предельно допустимых концентрациях (ПДК) — средних суточных (ПДКс.с) и максимальных разовых (ПДКм.р.) — была получена из "Справочника предельно допустимых концентраций вредных веществ в пищевых продуктах и среде обитания" (Беляев М.П. и соавт., 1993). Для анализа были использованы показатели среднегодовых концентраций (Сг.к.) загрязнителей АВ, рассчитанных на основании средних суточных концентраций примесей, полученных при замерах на СПМ. При расчете индексов опасности (ИО) Сг.к. примесей химических веществ АВ были соотнесены со среднегодовыми предельно допустимыми концентрациями (ПДКг.с.) этих веществ в АВ (в соответствии с Руководством по контролю загрязнения атмосферного воздуха. РД 52.04.186-89). Сг.к. загрязняющих веществ в АВ рассчитывали по ГОСТу 17.2.3.01-86. При определении степени загрязнения АВ учитывали кратность превышения ПДКг.с. веществ, их класс опасности (КО), допустимую повторяемость концентраций заданного уровня, количество одновременно присутствующих в воздухе веществ и коэффициент их комбинированного действия. Индексы загрязнения АВ- парциальные I_i (ИЗАп.) и суммарные I_m (ИЗА) — были рассчитаны с учетом КО C_i загрязняющих веществ по формуле Э.Ю.Безуглая (1995)[10]:

$$I_m = \sum_{i=1}^m I_i = \sum_{i=1}^m (q_i / \text{ПДК}_i) C_i,$$

где q_i — средняя за год концентрация i -того вещества, ПДК_i — предельно допустимая концентрация i -того вещества, C_i — равны 0,85; 1,0; 1,3 и 1,5 для 4, 3, 2 и 1-го КО вещества соответственно. I_m рассчитывали для $m = 6$, т. е. из 6 наибольших значений концентраций веществ, определяющих основной вклад в ИЗА, для каждой станции отдельно. Среднегодовые значения ПДКг.с. выражали через ПДКс.с. по соотношению: $\text{ПДКг.с.} = a \text{ПДКс.с.}$, где коэффициент a для ВВ и СО равен 0,34, а для других примесей, таких как аммиак, СО, NO_2 , бенз(а)пирен, озон, SO_2 , Фн и Фд, этот показатель равен 1.

Информация о специфических загрязнителях на изучаемой территории была получена из формы статистической отчетности для предприятий с выбросами в АВ, которая осуществляется в соответствии с инструкцией "О порядке составления отчета по охране атмосферного воздуха — Ф. № 2-ТП "Воздух" (7.08.90 № 17-24 / 9-42), утвержденной Госкомстатом СССР по согласованию с Госкомприродой СССР.

Выбор муниципальных районов ЦАО для обследования населения основывался на данных об их расположении относительно розы ветров и спектра промышленных предприятий. Были определены следующие муниципальные районы (МР) этого округа:

- 1) МР Б — 15 предприятий, 13 из которых выбрасывали в АВ соли металлов (окись железа, соединения никеля, свинец, кадмия оксид, марганец, окись меди, хромовый ангидрид);
- 2) МР К — 6 предприятий, из которых 5 выбрасывали в АВ соли металлов (гидроокись никеля, свинец, окись марганца, окись меди, хромовый ангидрид) и 1 — пыль пищевых веществ;
- 3) МР М — 1 предприятие с выбросами фтористого водорода, толуола, бутилацетата;
- 4) МР Х — 1 предприятие с выбросами летучих органических соединений: бензола, стирола, бутилацетата.

По данным контрольных замеров, максимальные разовые концентрации специфических загрязнителей в АВ изучаемых территорий не превышали ПДКм.р.

В качестве контрольной территории был выбран небольшой областной г. Высоковский, расположенный в 80 км от Москвы, без крупных промышленных производственных предприятий. Для сравнительной оценки здоровья детского населения дополнительно была обследована выборка детей из 4 дошкольных учреждений Западного округа (ЗО) Москвы.

Эпидемиологические исследования проводились в 1997–1998 гг. среди детей 6–7 лет, постоянно проживающих на изучаемых территориях и посещающих детские дошкольные учреждения. В исследовании принимали участие сотрудники детских поликлиник № 5, 34, 38, 113 ЦАО Москвы и городс-

кой поликлиники г. Высоковска, а также педагоги детских садов и школ.

Общий отклик на обследование среди детей составил 90,0 %. Всего были обследованы 1 789 детей (897 мальчиков и 892 девочки), в т. ч. по территориям:

- Высоковск — 219 детей (116 мальчиков и 103 девочки) — 95,1 %,
- МР Б — 561 ребенок (281 мальчик и 280 девочек) — 90,3 %,
- МР К — 307 детей (156 мальчиков и 151 девочка) — 86,5 %,
- МР М — 327 детей (149 мальчиков и 178 девочек) — 91,1 %,
- МР Х — 270 детей (140 мальчиков и 130 девочек) — 87,2 %,
- ЗО — 105 детей (55 мальчиков и 50 девочек) из 4 детских садов в ЗО.

Обследование проводилось обученным медицинским персоналом и включало в себя: опрос родителей по стандартной анкете; обследование ребенка (клиническое исследование, антропометрию, пикфлоуметрию, клинический анализ крови, дополнительные исследования по показаниям). Были проанализированы данные 1 300 амбулаторных карт развития ребенка (ф. 112-у).

Анкета "Здоровье детей 6–7 лет" заполнялась родителями или опекунами детей. Она включала в себя информацию о месте регистрации ребенка на данной территории, точной дате рождения и стандартные вопросники: ISAAC (по разделам: "Хрипы", "Ринит", "Дерматит") и вопросники о факторах риска (жилищные условия, болезни родителей и детей, привычки питания, реакция на продукты питания, курение родителей, осложнения беременности и родов у матери при рождении ребенка, рост и вес ребенка при рождении, заболевания на 1-м году жизни ребенка, профессиональные вредности у родителей).

Антропометрические исследования проводились по стандартной методике: рост измеряли с точностью до 0,5 см, вес — с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) определяли как отношение массы тела (в кг) к квадрату роста ребенка (в м). Пиковую скорость выдоха (ПСВ) измеряли прибором для детей *Mini-Wright Low Range Peak Flow Meter (Clement Clarke International Ltd, UK)* в л / мин. Показатели рассчитывали в л / с и стандартизовали к кубу роста ребенка в м³.

Результаты

Экологическое исследование

Основным источником выбросов вредных веществ в атмосферный воздух ЦАО в течение 1992–1998 гг. был автотранспорт. Выбросы токсичных отработанных газов нарастали пропорционально количеству автомобилей. С 1992 г. наметилась тенденция к снижению уровня загрязнения АВ, связанная с уменьшением объема производства и выводом промыш-

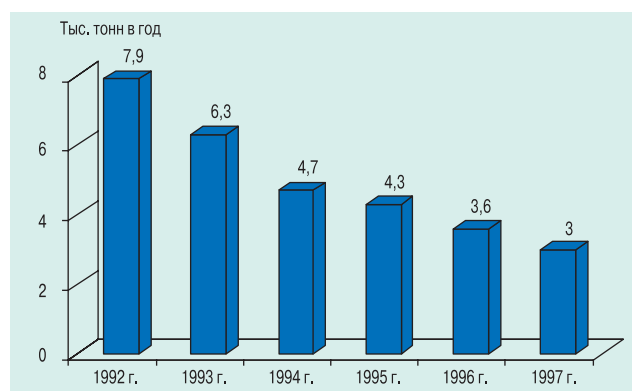


Рис. 1. Выбросы загрязняющих веществ от промышленных предприятий на территории ЦАО

ленных предприятий с территории ЦАО (рис. 1). Концентрации примесей АВ на 2 постах мониторинга (табл. 1) существенно отличались из-за своего расположения: СПМ АВ № 2 — в 10 м от дороги, а СПМ АВ № 18 — рядом с проезжей частью транспортного Садового кольца. Сг.к. ВВ в течение всего периода 1992–2003 гг. на СПМ АВ № 18 в 10 раз превышали Сг.к. примесей на СПМ АВ № 2, а максимальная годовая концентрация (Сг.м.) была в 1,5 раза выше. На этих 2 постах существенно не различались Сг.к. и Сг.м. СО, а также Сг.к. NO₂. Но на посту № 2 Сг.м. NO₂ была выше.

Степень суммарного загрязнения определялась на основании данных СПМ АВ № 18 (табл. 2). Расчеты были проведены для 6 веществ, уровни которых в течение года превышали ПДК. В анализ были включены: ВВ, СО, NO₂, СО, NO, Фн, Фд. При определении ИЗА6 не учитывались вещества, по которым Сг.к. в течение всего периода не превышали ПДК. Из анализа были исключены бенз(а)пирен, SO₂ и аммиак.

Наибольшие ИЗА_п и ИО (С / ПДКс.с.) загрязнения АВ за весь период наблюдения отмечались по NO₂ (1998 г.), Фн (1996 г.) и Фд (1992 г.) (табл. 2). Коррекция показателей в соответствии с КО выявила, что такие примеси, как СО и ВВ, также вносят существенный вклад в загрязнение АВ. Максимальное загрязнение ВВ отмечалось в 1994 г.

Максимальный суммарный ИЗА6 в ЦАО, зарегистрированный в 1996 г., составил 23,46 (рис. 2). Расчет ИО химических веществ показал, что наибольшее значение в загрязнении АВ в период 1992–1997 гг. имели ВВ, NO₂, NO, Фд и Фн.

Эпидемиологическое исследование

Основные характеристики детей, проживающих на территориях обслуживания поликлиник № 5, 34, 35, 113 Москвы, а также случайной выборки в ЗО и на контрольной территории в МО, представлены в табл. 3. Дети, проживающие в Высоковске, были старше, чем москвичи. Средний возраст соответственно составил: мальчиков — $6,0 \pm 1,0$ лет и $5,5 \pm 1,1$ лет ($p < 0,001$), девочек — $6,3 \pm 1,1$ лет и $5,6 \pm 1,1$ лет ($p < 0,001$). Средний рост у мальчиков в Москве и

Таблица 1
Сг.к. примесей АВ, мг / м³

Годы	ВВ (2*)	SO ₂ (3*)	CO (4*)	NO ₂ (2*)	NO (3*)	Фн (2*)	Фд(2)
	ПДКс.с. (ПДКм.р.)						
	0,15 (0,5)	0,05 (0,5)	3,0 (5,0)	0,04 (0,085)	0,06 (0,6)	0,003 (0,01)	0,003 (0,035)
Пост № 2**							
1992	0,010	0,001	2,00	0,070			0,013
1993	0,010	0,000	3,00	0,090			0,010
1994	0,010	0,001	4,00	0,110			0,006
1995	0,010	0,009	4,00	0,090			0,006
1996	0,010	0,000	4,00	0,100			0,006
1997	0,010	0,002	4,00	0,060			0,007
Пост № 18**							
1992	0,100	0,000	3,00	0,070	0,090	0,003	0,002
1993	0,100	0,000	3,00	0,100	0,060	0,003	0,001
1994	0,200	0,001	4,00	0,110	0,040	0,006	0,003
1995	0,100		4,00	0,130	0,130	0,006	
1996	0,100		4,00	0,130	0,140	0,013	
1997	0,100		4,00	0,110	0,120	0,011	

Примечание: ВВ — взвешенные вещества, SO₂ — двуокись серы, CO — окись углерода, NO₂ — двуокись азота, NO — окись азота, Фд — формальдегид; ПДКс.с. — среднесуточные ПДК; ПДКм.р. — максимально разовые ПДК; Фн — фенол; * — класс опасности вещества; ** — посты МосЦГМС-Р.

Высоковске был равным, а у москвичек — ниже, чем у девочек из Высоковска. Средняя масса тела у детей имела аналогичную зависимость. Средние абсолютные значения ПСВ у детей были ниже в Москве, чем в Высоковске. После стандартизации показателя ПСВ (ПСВс) эта зависимость сохранялась. Так, ПСВс соответственно составила: у мальчиков — $2,3 \pm 0,4$ л / с / м³ и $2,4 \pm 0,4$ л / с / м³ ($p < 0,01$), а у девочек — $2,2 \pm 0,4$ л / с / м³ и $2,3 \pm 0,3$ л / с / м³ ($p < 0,01$).

Средний индекс массы тела (ИМТ) у детей в Москве был ниже, чем в Высоковске, и составил: в Москве у мальчиков — $15,6 \pm 1,7$ кг / м², у девочек — $15,3 \pm 1,7$ кг / м², а в Высоковске соответственно — $16,0 \pm 1,3$ кг / м² ($p < 0,05$) и $16,4 \pm 2,1$ кг / м² ($p < 0,001$). Таким образом, дети в Москве имели более низкие ИМТ и ПСВс, чем в Высоковске.

Характеристики семьи детей 6–7 лет представлены в табл. 4. Количество неполных семей у детей составило 14,7 % в Высоковске и 12,4 % в Москве, с колебаниями — от 6,4 % в МР X ($p < 0,01$) до 15,6 % в МР Б.

Таблица 2
Парциальный и суммарный индексы
загрязнения (соответственно ИЗАп и ИЗАб)
АВ примесями по данным СПМ № 18 МосЦГМС-Р

Годы ИЗАб	ИЗАп						
	ВВ	CO	NO ₂	NO	Фн	Фд	
1992	2,41	2,50	2,07	1,50	1,00	6,72	16,20
1993	2,41	2,50	3,29	1,00	1,00	4,78	14,98
1994	5,89	3,91	3,72	0,67	2,46	2,46	19,11
1995	2,41	3,91	4,63	2,17	2,46	2,46	18,04
1996	2,41	3,91	4,63	2,33	7,72	2,46	23,46
1997	2,41	3,91	3,72	2,00	5,42	3,00	20,46

Примечания: ВВ — взвешенные вещества, SO₂ — двуокись серы, CO — окись углерода, NO₂ — двуокись азота, NO — окись азота, Фд — формальдегид, Фн — фенол.

У детей имели рабочую профессию: матери — 40,4 % в Высоковске, 28,4 % — в Москве ($p < 0,001$); отцы — у 69,2 и 33,1 % ($p < 0,001$) соответственно. В городских и сельских семьях одинаково часто встречалось по 2 и более детей (55,7 % — в Высоковске, 50,6 % — в Москве).

Жилищные условия у городских и сельских детей существенно различались (табл. 5). В жилых зданиях, построенных до 1970 г., проживали 47,8 % детей в Высоковске и 77,5 % в Москве ($p < 0,001$). Неудовлетворительные жилищные условия (НЖУ) в виде отсутствия детской комнаты имели соответственно 33,0 в Москве и 51,1 % детей в Высоковске ($p < 0,001$). В ЗО и Высоковске жилищные условия детей не отличались. Газовые плиты для приготовления пищи в Высоковске использовались в 97,7 % квартир, в Москве — в среднем в 81,7 % квартир ($p < 0,001$), а на территории ЗО — в 67,6 %. Рыбы, птицы и собаки одинаково часто жили в квартирах области и столицы, но кошки — чаще в квартирах детей в Высоковске, чем в Москве (29,7 и 23,7 %, $p < 0,04$).

Сравнение особенностей питания детей в Высоковске и Москве не выявило между ними существ-

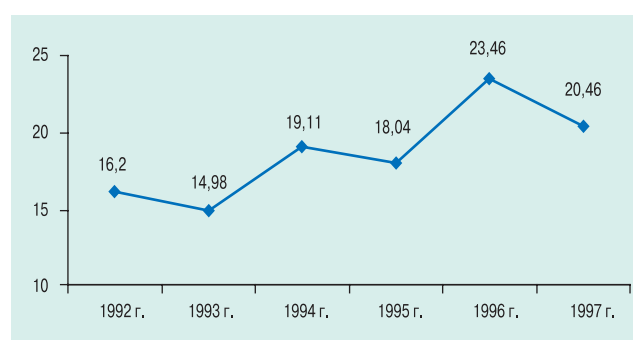


Рис. 2. Индекс загрязнения АВ (ИЗАб)

Таблица 3
Характеристики обследованных детей 6–7 лет в Москве и на контрольной территории

Район	Пол (число чел.)	Возраст, лет		Рост, см		Масса тела, кг		ИМТ, кг/м ²		ПСВ, л/с		ПСВ/рост ³ , л/с/м ³	
		М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Высоковский	мальчики (116)	6,0	1,0	118,2	7,3	22,1	4,4	16,0	1,3	4,1	0,6	2,4	0,4
	девочки (103)	6,3	1,1	119,9	7,6	23,5	4,6	16,4	2,1	3,8	0,5	2,3	0,3
МР Б	мальчики (281)	5,5***	1,0	117,4	7,9	21,5	3,7	15,5**	1,5	3,8***	0,7	2,3	0,5
	девочки (280)	5,4***	1,0	115,8***	8,6	20,6***	3,6	15,3***	1,9	3,8	0,7	2,2	0,5
МР К	мальчики (156)	5,3***	1,1	116,1*	7,2	21,2	3,8	15,7	2,0	3,5***	0,5	2,1***	0,3
	девочки (151)	5,3***	1,1	117,2**	8,5	21,0***	4,3	15,2***	1,8	3,5***	0,7	2,0***	0,5
МР М	мальчики (149)	5,7**	1,0	118,6	8,0	22,5	4,9	15,6*	1,8	3,8***	0,6	2,4	0,3
	девочки (178)	5,8***	1,0	120,8	8,5	22,1**	4,2	15,3***	1,6	3,5***	0,5	2,2*	0,4
МР Х	мальчики (140)	5,8	1,3	116,7	9,8	22,3	5,0	15,6*	1,7	4,1	0,6	2,4	0,3
	девочки (130)	6,0*	1,2	121,3	9,3	23,2	5,6	15,6**	1,9	3,2***	0,7	2,1***	0,3
ЗО	мальчики (55)	5,5***	0,8	118,5	7,2	22,0	3,3	15,6	1,2	3,9	0,7	2,3	0,3
	девочки (50)	5,5***	1,0	118,6	7,8	21,6**	3,1	15,3***	1,0	3,7	0,7	2,2	0,4
Москва	мальчики (777)	5,5***	1,1	117,6	7,9	21,7	4,0	15,6*	1,7	3,8***	0,6	2,3**	0,4
	девочки (787)	5,6***	1,1	117,7**	8,7	21,3***	4,1	15,3***	1,7	3,6***	0,6	2,2**	0,4

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; ИМТ — индекс массы тела, ПСВ — пиковая скорость выдоха, М — среднее значение, м — отклонение М; МР — муниципальный район ЦАО Москвы (Б, К, М, Х), ЗО — западный округ Москвы.

венных отличий (табл. 6): частота употребления консервированных продуктов в семьях детей составила 11,4 и 9,2 % соответственно, 2-й завтрак отметили 11,4 и 15,1 % детей, фрукты употребляли хотя бы 1 раз в неделю 72,1 и 76,7 % детей, а газированные напитки ежедневно пили 5,5 % детей в Высоковске и 8,6 % в Москве.

Наиболее частыми реакциями на продукты питания у детей в Москве и Высоковске были зуд и сыпь

на коже, а также понос или тошнота, которые у детей в Москве часто сочетались между собой. Сыпь на коже с зудом у детей отметили 25,1 % родителей в Москве и 13,2 % в Высоковске ($p < 0,001$). Несколько типов реакций одновременно имели 6,8 % детей в Москве и 2,2 % в Высоковске, а понос и тошнота после употребления продуктов питания встречались у 14,0 и 11,0 % детей соответственно и сочетались с другими реакциями в 4,6 и 1,0 %. Другие неблагоп-

Таблица 4
Характеристики семей обследованных детей 6–7 лет

Район	Пол (число чел.)	Неполная семья		Мать рабочая		Отец рабочий		Братья ≥ 1		Сестры ≥ 1		Детей ≥ 2	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковский	мальчики (116)	19	16,5	45	39,1	69	66,3	29	25,0	35	30,2	57	49,1
	девочки (103)	13	12,5	43	41,7	68	72,3	41	39,8	39	37,9	65	63,1
	все (219)	32	14,7	88	40,4	137	69,2	70	32,0	74	33,8	122	55,7
МР Б	мальчики (281)	39	14,0	79	28,6*	76	30,6***	82	29,2	65	23,5	224	51,7
	девочки (280)	48	17,3	79	28,8**	84	34,6***	78	27,9*	75	26,9*	216	50,7*
	все (561)	87	15,6	158	28,7**	160	32,6***	160	28,6	140	25,2*	440	51,0
МР К	мальчики (156)	16	10,3	43	28,3	45	32,1***	41	26,3	40	25,6	124	51,5
	девочки (151)	14	9,3	44	29,1*	44	31,7***	41	27,1*	43	28,5	123	52,3
	все (307)	30	9,8	87	28,7**	89	31,9***	82	26,7	83	28,0	247	51,9
МР М	мальчики (149)	17	11,4	46	31,9	42	31,8***	21	14,2*	33	22,3	87	35,2*
	девочки (178)	23	12,9	46	26,0**	49	30,0***	51	28,6	40	22,4**	149	49,5*
	все (327)	40	12,3	92	28,7**	91	30,6***	72	22,1**	73	22,4**	236	43,1**
МР Х	мальчики (10)	10	7,2**	37	27,6	42	31,8***	33	23,7	40	28,7	108	52,4
	девочки (130)	7	5,4*	32	25,0**	37	29,6***	39	30,2	33	25,6*	111	56,1
	все (270)	17	6,4**	69	26,3***	79	30,7***	72	26,8	73	27,2	219	54,2
ЗО	мальчики (55)	5	9,1	19	34,5	28	53,8	17	30,9	11	20,0	45	50,0
	девочки (50)	11	22,0	13	26,0	22	52,4*	7	14,0***	12	24,0	26	33,3***
	все (105)	16	15,2	32	30,5	50	53,2**	24	22,9	23	21,9*	71	42,3*
Москва	мальчики (777)	87	11,2	224	29,4*	233	33,1***	194	24,9	189	24,4	588	48,2
	девочки (787)	103	13,1	214	27,4**	236	33,0***	216	27,4**	203	25,8**	625	50,5*
	все (1 564)	190	12,4	438	28,4***	469	33,1***	410	26,2	392	25,1**	1213	50,6

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,0001$.

Таблица 5
Характеристики жилищных условий обследованных детей 6–7 лет

Район	Пол (число чел.)	Дом постройки после 1970 г.		Плохие условия		Газовая плита		Домашние "любимцы"							
								Рыбы		Птицы		Собаки		Кошки	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	50	50,5	39	34,5	113	97,4	4	3,5	11	9,5	20	7,2	32	29,3
	девочки (103)	37	44,6	32	31,4	101	98,1	4	3,9	11	10,7	21	20,4	31	30,1
	все (219)	87	47,8	71	33,0	214	97,7	8	3,6	22	10,0	41	18,7	63	29,7
МРБ	мальчики (281)	219	86,6***	155	55,5***	241	85,8***	16	5,0	32	11,5	52	17,9**	79	27,6
	девочки (280)	216	87,4***	153	54,8***	247	88,2**	36	5,4	30	10,4	51	17,9	74	26,2
	все (561)	435	87,0***	308	55,2***	488	87,0***	52	5,2	62	10,9	103	17,9	153	26,9
МРК	мальчики (156)	93	69,4**	88	57,5***	156	68,6***	5	3,2	14	9,0	19	12,2	24	15,4**
	девочки (151)	96	74,4***	89	59,3***	151	76,2***	10	6,6	16	10,6	27	18,0	34	22,5
	все (307)	189	71,9***	177	58,4***	307	72,3***	15	5,9	30	9,9	36	15,0	58	18,9**
МРМ	мальчики (149)	91	65,9**	69	46,6	148	81,1***	10	6,8	14	9,5	22	14,9**	43	29,0
	девочки (178)	104	67,5**	69	38,8	178	85,4**	7	3,9	15	8,4	26	14,6	37	20,8
	все (327)	195	66,8***	138	42,3*	326	83,4***	17	5,2	29	8,9	48	14,7	80	24,5
МРХ	мальчики (140)	92	82,1***	78	56,5***	139	85,6**	8	5,8	11	7,9	18	12,9	26	18,7
	девочки (130)	97	88,2***	51	40,2	129	84,5**	7	5,4	10	7,7	15	11,6	27	20,9
	все (270)	189	85,1***	129	48,7***	268	85,1***	15	5,6	21	7,8	33	12,3*	53	19,8**
ЗО	мальчики (55)	21	48,8	22	40,0	36	65,4***	0	0,0	12	21,8	6	10,9	12	21,8
	девочки (50)	24	58,5	21	42,0	35	70,0***	3	6,0	5	10,0	7	14,0	14	28,0
	все (105)	45	53,6	43	40,9	71	67,6***	3	2,9	17	16,2	13	12,4	26	24,8
Москва	мальчики (777)	516	75,9***	412	53,3***	623	80,0***	39	4,8	85	10,7	117	14,8*	184	23,7
	девочки (787)	537	78,8***	383	48,8***	658	83,5***	43	5,3	76	9,5	126	15,9	186	23,6
	все (1564)	1053	77,5***	795	51,1***	1281	81,7***	82	5,0	161	10,1	243	15,3	370	23,7*

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,0001$.

риятные проявления были у 3,1 % детей в Москве и 1,8 % в Высоковске.

Таким образом, хотя различий в питании детей в Москве и в Высоковске не было установлено, реакции на продукты питания у москвичей встречались чаще, и основными проявлениями были зуд и сыпь на коже.

Показатели здоровья родителей детей 6–7 лет в Москве и Высоковске различались (табл. 7, 8). Средний возраст составлял в Высоковске у женщин — $31,7 \pm 5,6$ лет, у мужчин — $33,7 \pm 5,4$, а в Москве соответственно — $32,4 \pm 5,3$ и $35,0 \pm 5,9$ лет. Вредные условия труда имели 28,8 % женщин и 23,3 % мужчин в Высоковске и соответственно 19,0 % ($p < 0,001$) и 18,8 % в Москве.

Считали себя здоровыми в Высоковске 86,7 % женщин (189) и 90,3 % мужчин (187), в Москве соответственно — 78,9 % (1 231 чел.) ($p < 0,01$) и 83,7 % (1 246) ($p < 0,01$).

В Москве среди женщин аллергический ринит (АР) имели 3,5 %, аллергические заболевания кожи (АЗК) — 2,4 %, а несколько заболеваний одновременно отметили 3,2 %, в Высоковске соответственно — 1,4 %, АЗК — 1,4 %, и несколько заболеваний одновременно — 2,3 % женщин. Среди женщин в Москве хроническим бронхитом (ХБ) болели 2,6 %, а БА — 0,7 %, в Высоковске — 1,4 и 1,0 % соответственно.

Мужчины реже, чем женщины, имели аллергические заболевания. Наличие АР и АЗК среди мужчин отметили 0,5 и 2,0 % в Высоковске и 0,5 и 1,9 % в Москве соответственно и несколько заболеваний

одновременно имели 1,0 % в Высоковске и 1,6 % в Москве. Среди мужчин больных ХБ было 1,9 %, БА — 0,0 % в Высоковске, и соответственно 2,6 и 1,0 % — в Москве.

Таким образом, здоровых родителей в Москве было меньше, чем в Высоковске. Основную часть хронических заболеваний у родителей составляли аллергические заболевания органов дыхания и кожи, которые в Москве регистрировались в 2–3 раза чаще, чем в Высоковске.

Распространенность курения среди родителей в Высоковске составила 66,0 % (132 чел.) у мужчин и 6,4 % (14) у женщин (табл. 9). Курили в прошлом (КП) 17,6 % мужчин (54) и 1,9 % женщин (4). Курили в присутствии ребенка (КР) 24,7 % мужчин (54) и 4,1 % женщин (9).

В Москве среди отцов распространенность курения составила 58,0 % (869 чел.), КП — 21,9 % (261), КР — 16,6 % (261), среди матерей соответственно — 22,7 % (355), КП — 7,7 % (94), КР — 6,0 % (94). Различий по районам Москвы не было.

Таким образом, распространенность курения среди мужчин в Москве была меньше, чем в Высоковске (66,0 и 58,0 %, $p < 0,02$), также как КР — 24,7 и 16,6 %, $p < 0,003$. Распространенность курения среди женщин в Москве была в 3,5 раза больше, чем в Высоковске (6,4 и 22,7 %, $p < 0,001$), а частота КР не отличалась от столичной.

Распространенность хрипов в груди когда-либо (X_i) среди детей не зависела от территории проживания

Таблица 6
Характеристики питания детей 6–7 лет

Район	Пол (число чел.)	Консервы (1 раз / день)		2-й завтрак		Фрукты (1 раз / нед.)		Напитки газиров. (1 раз / день)		Реакции на продукты питания					
										сыпь		понос		другие	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	13	11,2	12	10,3	86	74,1	9	7,8	13	11,2	12	10,3	0	0,0
	девочки (103)	12	11,7	13	12,6	72	69,9	3	2,9	16	15,5	12	11,6	4	3,9
	все (219)	25	11,4	25	11,4	158	72,1	12	5,5	29	13,2	24	11,0	4	1,8
МРБ	мальчики (281)	32	11,5	49	17,4	205	72,9	19	6,8	63	22,4**	36	12,8	8	2,8
	девочки (280)	30	10,9	42	15,0	217	77,5	16	5,8	55	19,6	38	13,6	4	1,4
	все (561)	62	11,2	91	16,2	422	75,2	35	6,3	118	21,0*	74	13,2	12	2,1
МРК	мальчики (156)	11	7,2	19	12,3	126	82,3	18	11,8	34	21,8*	17	11,0	4	2,6
	девочки (151)	17	11,4	19	12,7	117	78,0	15	10,1*	40	26,5*	16	10,6	2	1,3
	все (307)	28	9,3	38	12,5	245	80,9	33	10,9	74	24,1***	33	10,7	6	1,9
МРМ	мальчики (149)	12	8,2	26	17,6	110	74,8	14	9,5	43	28,9***	18	12,1	7	4,7
	девочки (178)	13	7,4	27	15,2	140	80,0	12	6,8	42	23,6	24	13,5	5	2,8
	все (327)	25	7,8	53	16,3	250	77,6	26	8,1	85	26,0***	42	12,7	12	3,7
МРХ	мальчики (140)	7	5,1	25	18,1	109	79,0	15	10,9	33	23,6	13	9,3	6	4,3
	девочки (130)	14	10,8	19	14,7	100	77,5	17	13,2**	28	21,5	16	12,3	3	2,3
	все (270)	21	7,9	44	16,7	208	77,9	32	12,0*	61	22,6**	29	10,7	9	3,3
ЗО	мальчики (55)	2	3,6	8	14,5	45	81,8	5	9,1	13	23,6**	9	16,4	3	5,4
	девочки (50)	5	10,0	3	6,0	41	82,0	3	6,0	12	24,0	8	16,0	2	4,0
	все (105)	7	6,7	11	10,5	86	81,9	8	7,6	25	23,8**	17	16,2	5	4,8
Москва	мальчики (777)	64	8,3	127	16,3	595	77,1	71	9,2	199	25,6***	105	13,5	28	3,6
	девочки (787)	79	10,1	110	14,0	595	76,4	63	8,1	193	24,5	114	14,5	20	2,5
	все (1564)	143	9,2	237	15,1	1190	76,7	134	8,6	392	25,1***	219	14,0	48	3,1

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$.

Таблица 7
Хронические болезни у матерей детей 6–7 лет

Район	Пол (число чел.)	ХБ		БА		ТБ		АР		АЗК		Другие		Несколько		Здоровы	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (115)	1	0,9	1	0,9	0	0,0	3	2,6	2	1,7	7	6,1	1	0,9	101	87,8
	девочки (103)	2	1,9	1	1,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	7	6,8	4	3,9	88	85,4
	все (218)	3	1,4	2	1,0	0	0,0	3	1,4	3	1,4	14	6,4	5	2,3	189	86,7
МРБ	мальчики (280)	9	3,2	5	1,8	0	0,0	6	2,1	4	1,4	26	9,3	12	4,6	218	77,9*
	девочки (278)	10	3,6	2	0,7	0	0,0	7	2,5	6	2,2	25	9,0	4	2,1	223	80,2
	все (558)	19	3,4	7	1,3	0	0,0	13	2,3	10	1,8	51	9,1	16	3,4	441	79,0
МРК	мальчики (154)	1	0,6	2	1,3	0	0,0	10	6,5	0	0,0	8	5,2	4	3,2	129	83,8
	девочки (150)	3	2,0	0	0,0	2	1,3	4	2,7	5	3,3	13	8,7	1	0,7	122	80,8
	все (304)	4	1,3	2	0,6	2	0,6	14	4,6	5	1,6	21	6,9	5	2,0	251	82,6
МРМ	мальчики (148)	4	2,7	0	0,0	0	0,0	5	3,4	5	3,4	13	8,8	7	4,7	114	77,0*
	девочки (178)	3	1,7	1	0,6	1	0,6	9	5,1	6	3,4	18	10,1	5	0,7	135	75,8
	все (326)	7	2,1	1	0,3	1	0,3	14	4,3	11	3,4	31	9,5	12	3,7	249	76,4
МРХ	мальчики (134)	4	3,0	0	0,0	0	0,0	2	1,5	4	3,0	14	10,4	0	0,0	111	82,1
	девочки (129)	4	3,1	0	0,0	0	0,0	6	4,6	4	3,1	9	7,0	5	3,9	101	78,3
	все (263)	8	3,0	0	0,0	0	0,0	8	3,0	8	3,0	23	8,7	5	3,4	212	80,2
ЗО	мальчики (55)	3	5,4	1	1,8	0	0,0	6	10,9	4	7,3	5	9,1	2	3,6	34	61,8**
	девочки (50)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	4,0	0	0,0	4	8,0	2	4,0	42	84,0
	все (105)	3	2,9	1	1,0	0	0,0	8	7,6	4	3,8	9	8,6	4	3,8	76	72,4
Москва	мальчики (771)	21	2,7	8	1,0	0	0,0	29	3,7	17	2,2	66	8,5	25	3,9	605	77,8*
	девочки (785)	20	2,5	3	0,4	3	0,4	28	3,6	21	2,7	70	8,9	17	2,4	623	79,2
	все (1556)	41	2,6	11	0,7	3	0,2	57	3,6	38	2,4	136	8,7	42	3,2	1228	78,9**

Примечание: ХБ — хронический бронхит, БА — бронхиальная астма, АР — аллергический ринит, АЗК — аллергические заболевания кожи, ТБ — туберкулез. Достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,05$.

Таблица 8
Хронические болезни у отцов обследованных детей 6–7 лет

Район	Пол (число чел.)	ХБ		БА		ТБ		АР		АЗК		Другие		Несколько		Здоровы	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (109)	3	2,7	0	0,0	0	0,0	1	0,9	1	0,9	3	2,7	1	0,9	100	91,7
	девочки (98)	1	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	9,2	1	1,0	87	88,8
	все (207)	4	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,5	12	5,8	2	1,0	187	90,3
МР Б	мальчики (262)	7	2,7	1	0,4	1	0,4	6	2,3	4	1,5	11	4,2	3	1,0	229	87,4
	девочки (232)	3	1,2	1	0,4	0	0,0	4	1,6	6	2,4	19	7,5	3	1,1	216	85,7
	все (514)	10	1,9	2	0,4	1	0,2	10	1,9	10	1,9	30	5,8	6	1,1	445	86,6
МР К	мальчики (147)	7	4,7	0	0,0	0	0,0	2	1,3	3	2,0	10	6,8	1	0,6	125	84,4
	девочки (147)	3	2,1	2	1,4	0	0,0	2	1,4	3	2,1	12	8,5	6	3,3	113	79,6
	все (288)	10	3,4	2	0,7	0	0,0	4	1,4	6	2,1	22	7,6	7	2,3	238	82,1
МР М	мальчики (143)	3	2,1	4	2,8	1	0,7	1	0,7	1	0,7	12	8,4	5	3,4	116	81,1*
	девочки (175)	4	2,3	2	1,1	1	0,6	4	2,3	3	1,7	19	10,9	2	1,1	140	80,0
	все (318)	7	2,2	6	1,9	2	0,6	5	1,6	4	1,3	31	9,7	7	2,2	256	80,5
МР Х	мальчики (137)	5	3,7	0	0,0	1	0,7	5	3,7	3	2,2	9	6,7	3	2,2	109	80,7*
	девочки (126)	4	3,2	2	1,6	0	0,0	5	4,0	3	2,4	4	3,2	2	1,6	106	84,1
	все (260)	9	3,4	2	0,8	1	0,4	10	3,8	6	2,3	13	5,0	5	1,8	215	82,4
ЗО	мальчики (55)	3	5,4	2	3,6	0	0,0	0	0,0	2	3,6	0	0,0	0	0,0	48	87,3
	девочки (50)	0	0,0	1	2,0	1	2,0	1	2,0	0	0,0	3	6,0	0	0,0	44	88,0
	все (105)	3	2,9	3	2,9	1	0,9	1	0,9	2	1,9	3	2,9	0	0,0	92	87,6
Москва	мальчики (741)	25	3,4	7	0,9	3	0,4	14	1,9	13	1,7	42	5,6	12	1,5	627	84,4*
	девочки (744)	14	1,9	8	1,1	2	0,3	16	2,1	15	2,0	58	7,8	13	1,7	619	83,1
	все (1485)	39	2,6	15	1,0	5	0,3	30	2,0	28	1,9	100	6,7	25	1,6	1246	83,7*

Примечание: ХБ — хронический бронхит, БА — бронхиальная астма, АР — аллергический ринит, АЗК — аллергические заболевания кожи; достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$.

(табл. 10) и составила на контрольной территории 32,0 % (33,6 % мальчиков и 30,1 % девочек), а в Москве — 33,3 % (38,2 и 28,5 % соответственно, $p < 0,001$).

Среди мальчиков в МР Б и М Москвы распространенность X_1 была достоверно выше, чем среди девочек, а на остальных территориях — не отличалась.

Распространенность хрипов в груди в последние 12 мес. (X_{12}) была в 2 раза выше среди детей в Москве, чем в Высоковске и составила 16,9 и 8,7 % соответственно ($p < 0,01$). Эта зависимость сохранялась на всех территориях, за исключением МР К, где количество детей с X_{12} было минимальным (11,7 %). X_{12} в Москве, также как X_1 , чаще отмечали мальчики (19,2 %), чем девочки (14,6 %, $p < 0,05$). На контрольной территории распространенность X_{12} не имела связи с полом детей и составила 8,6 % среди мальчиков и 8,7 % среди девочек. Распространенность X_{12} в Москве колебалась среди мальчиков от 12,8 % (МР К) до 24,2 % (МР М), среди девочек — от 10,6 % (МР К) до 18,5 % (МР Х и М).

Распространенность хрипов в груди при нагрузке ($X_{усилия}$) не зависела от территории проживания детей и составила в Москве 2,6 % (3,2 % мальчиков и 1,9 % девочек) и в Высоковске — 1,4 % (0,9 и 1,9 % соответственно).

Кашель по ночам (K_n) также одинаково часто отмечался у детей в Москве и в Высоковске: 7,8 % (8,6 % мальчиков и 7,0 % девочек) и 8,2 % (9,5 и 6,8 %) соответственно.

Распространенность БА, подтвержденной врачом, была в 3 раза выше среди детей в Москве (1,8 %), чем в Высоковске (0,5 %). Максимальное количество детей с БА было зарегистрировано в МР М (2,8 %), а минимальное — в ЗО (0,9 %).

Результаты анкетирования показали, что хотя распространенность X_1 , $X_{усилия}$, K_n у детей в Москве и Высоковске не отличались, но частота X_{12} у детей в Москве была в 2 раза выше. Наиболее высокие уровни X_1 были зарегистрированы у детей МР Х, а X_{12} и K_n — у детей МР М, причем преимущественно у мальчиков. Максимальное количество детей с установленным диагнозом БА было зарегистрировано в МР М (2,8 %), а минимальное — в ЗО (0,9 %). Следовательно, установленный диагноз БА имел только каждый 9-й ребенок, которого беспокоили хрипы в груди.

Распространенность симптомов ринита без простуды когда-либо (P_1) у детей в Москве была в 2 раза выше, чем в Высоковске, и составила соответственно 23,7 % (25,7 % — среди мальчиков, 21,7 % — среди девочек) и 12,8 % (13,8 и 11,6 % соответственно) ($p < 0,001$) (табл. 11). Аналогичная зависимость прослеживалась на всех изучаемых территориях. Распространенность P_1 не имела связи с полом детей.

Распространенность симптомов ринита без простуды последние 12 мес. (P_{12}) среди детей в Москве была в 2 раза выше, чем в Высоковске, и составила соответственно 21,7 % (23,4 % мальчиков и 19,9 % девочек) и 10,5 % (12,1 % мальчиков и 8,7 % девочек) ($p < 0,001$).

Таблица 9
Распространенность привычки курения у родителей детей 6–7 лет

Район	Пол (число, чел.)	Отец						Мать					
		К		КП		КР		К		КП		КР	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	70	67,3	4	11,8	30	25,9	6	5,2	1	0,9	3	2,6
	девочки (103)	62	64,6	8	23,5	24	23,3	8	7,8	3	3,2	6	5,8
	все (219)	132	66,0	12	17,6	54	24,7	14	6,4	4	1,9	9	4,1
МР Б	мальчики (281)	145	54,9*	28	23,7**	39	13,9**	60	21,3***	20	9,0**	13	4,6
	девочки (280)	153	57,7	26	23,4	54	19,3	64	23,0***	20	9,1*	23	8,2
	все (561)	298	56,3**	54	23,6	93	16,6**	124	22,2***	40	9,1***	36	6,4
МР К	мальчики (156)	80	53,7*	14	21,2*	26	16,7	34	21,8***	2	1,6	4	2,6
	девочки (151)	81	55,9	12	19,7	30	19,9	28	18,5**	7	5,7	11	7,3
	все (307)	161	54,8**	26	20,5	56	18,2	62	20,2***	9	3,7	15	4,9
МР М	мальчики (149)	87	60,8	15	26,8**	26	17,6	41	27,7***	9	8,3**	8	5,4
	девочки (178)	104	61,5	14	21,5	28	15,7	47	26,4***	12	9,2**	15	8,4
	все (327)	191	61,2	29	24,0	54	16,6*	88	27,0***	21	8,8***	23	7,0
МР Х	мальчики (140)	82	60,3	9	16,7	26	18,7	29	21,0***	10	9,1**	8	5,7
	девочки (130)	72	57,1	12	22,2	17	13,2	25	19,4**	6	5,7	6	4,6
	все (270)	154	58,8	21	19,4	43	16,0**	54	20,2***	16	7,4**	14	5,2
ЗО	мальчики (55)	32	59,3	2	9,1**	5	9,1	14	25,4***	4	9,8**	1	1,8
	девочки (50)	33	71,7	4	30,8	10	20,0	13	26,0***	4	10,8*	5	10,0
	все (105)	65	65,0	6	17,1	15	14,3*	27	25,7***	8	10,3***	6	5,7
Москва	мальчики (777)	426	57,1*	68	21,5*	122	15,7**	178	22,9***	45	7,5**	34	4,4
	девочки (787)	443	59,0	68	22,4	139	17,6	177	22,5***	49	7,9	60	7,6
	все (1 564)	869	58,0*	136	21,9	261	16,6**	355	22,7***	94	7,7**	94	6,0

Примечание: К — курильщик, КП — курил в прошлом, КР — курит при ребенке, достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

В МР Б количество мальчиков с P_{12} было больше, чем девочек (25, 6 и 16,8 % соответственно, $p < 0,01$).

Распространенность симптомов ринита с конъюнктивитом (РК) среди детей в Москве и Высоковске не отличалась и составила 6,9 % (8,1 % мальчиков и 5,8 % девочек) и 3,6 % (5,2 и 1,9 % соответственно), за исключением МР М (8,6 %, $p < 0,05$). В целом частота РК, за исключением МР Б, не зависела от пола детей.

Симптомы ринита в течение всего года (Рг) отмечали 0,5 % детей в Высоковске и 1,8 % в Москве.

Диагноз поллиноз (П) был установлен у 3,1 % детей в Москве и 3,6 % в Высоковске.

Таким образом, распространенность P_1 , P_{12} , РК у детей в Москве была в 2 раза выше, чем в Высоковске. Наиболее часто P_1 , P_{12} выявлялись в МР М и ЗО. Диагноз поллиноз был установлен у половины детей с симптомами РК в Москве и у всех детей с этими симптомами в Высоковске.

Зудящая сыпь на коже когда-либо (D_1) в 1,5 раза чаще отмечалась у детей в Москве, чем в Высоковске, не имела связи с полом детей (табл. 12) и составила 23,1 % (23,9 % — среди мальчиков, 22,4 % — среди девочек) в Москве и соответственно 16,0 % (12,1 и 20,4 %) ($p < 0,05$) в Высоковске. Наибольшее количество детей с D_1 было зарегистрировано в МР М и ЗО — 27,6 %.

Распространенность сыпи на коже с зудом в течение 12 мес. (D_{12}) у детей в Москве была в 1,5 раза выше, чем в Высоковске, и составила 10,7 % (11,1 % мальчиков и 10,4 % девочек) и 6,8 % (2,6 и 11,6 % соответственно) ($p < 0,01$). D_{12} в Москве одинаково

часто отмечалась у детей разного пола, а в Высоковске — чаще среди девочек.

Распространенность атопического дерматита (Дт) у детей в Москве составила 12,6 % (13,2 % мальчиков и 12,2 % девочек), а в Высоковске — 6,8 % (4,3 и 9,7 % соответственно) ($p < 0,05$) и не имела связи с полом детей.

Диагноз экзема (Э) имели 5,6 % детей в Москве (6,4 % мальчиков и 4,7 % девочек) и 2,3 % в Высоковске (1,7 и 2,9 % соответственно) ($p < 0,05$).

Таким образом, распространенность D_1 , D_{12} , Дт у детей в Москве была в 1,5–2 раза выше, чем в Высоковске. Максимальное количество детей с этими симптомами было зарегистрировано в МР М. Установленный диагноз экземы с Дт имели только треть детей в Высоковске и половина детей в Москве.

Частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в Москве, по данным опроса родителей в 1997 г., была выше, чем в МО, и составила соответственно $3,0 \pm 1,8$ и $2,2 \pm 1,7$ на 1 ребенка ($p < 0,001$).

Аллергическая сенсibilизация у детей была изучена по результатам прик-теста и / или исследования специфического IgE сыворотки крови у 90 детей с разными симптомами (рис. 3, 4). Количество детей, имеющих повышенную чувствительность к пылевым аллергенам, составило 70,0 % (63 чел.). Сенсibilизация к бытовым аллергенам была установлена у 67,8 % (61). Повышенную чувствительность к пищевым аллергенам имели 53,3 % (48). Сенсibilизация

Таблица 10
Распространенность хрипов в груди у детей 6–7 лет

Район	Пол (число, чел.)	Х ₁		Х ₁₂		Х _{усилия}		Кн		БА	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	39	33,6	10	8,6	1	0,9	11	9,5	1	0,9
	девочки (103)	31	30,1	9	8,7	2	1,9	7	6,8	0	0,0
	все (219)	70	32,0	19	8,7	3	1,4	18	8,2	1	0,5
МР Б	мальчики (281)	113	40,2	59	21,0**	11	3,9	33	11,7	4	1,4
	девочки (280)	76	27,1***	36	12,9**	6	2,1	18	6,4	6	2,1
	все (561)	189	33,7	95	16,9**	17	3,0	51	9,1	10	1,8
МР К	мальчики (156)	45	28,8	20	12,8	3	1,9	14	9,4	3	1,9
	девочки (151)	42	27,8	16	10,6	1	0,7	16	9,0	1	0,7
	все (307)	87	28,3	36	11,7	4	1,3	30	9,2	4	1,3
МР М	мальчики (149)	66	44,3	36	24,2***	7	4,7	10	10,2	6	4,0
	девочки (178)	50	28,1***	33	18,5*	5	2,8	18	14,6	3	1,7
	все (327)	116	35,5	69	21,1***	12	3,7	28	12,7	9	2,8
МР Х	мальчики (140)	55	39,3	23	16,4	2	1,4	11	8,0	2	1,4
	девочки (130)	44	33,8	24	18,5*	2	1,6	13	10,1	2	1,6
	все (270)	99	36,7	47	17,4**	4	1,5	24	9,0	4	1,5
ЗО	мальчики (55)	19	34,5	11	20,0*	2	3,6	2	3,6	1	1,8
	девочки (50)	14	28,0	7	14,0	1	2,0	1	2,0	0	0,0
	все (105)	33	31,4	18	17,1*	3	2,9	3	2,9	1	0,9
Москва	мальчики (777)	297	38,2	149	19,2**	25	3,2	67	8,6	16	2,1
	девочки (787)	224	28,5***	115	14,6**	15	1,9	55	7,0	12	1,5
	все (1564)	521	33,3	264	16,9**	40	2,6	122	7,8	28	1,8

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; различие между мальчиками и девочками: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; распространенность хрипов в груди: когда-либо (Х₁) и в последние 12 мес. (Х₁₂) при нагрузке (Х_{усилия}), Кн — кашель по ночам.

Таблица 11
Распространенность симптомов ринита у детей 6–7 лет

Район	Пол (число, чел.)	Р ₁		Р ₁₂		РК		Рг		П	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	16	13,8	14	12,1	6	5,2	1	0,9	6	5,2
	девочки (103)	12	11,6	9	8,7	2	1,9	0	0,0	2	1,9
	все (219)	28	12,8	23	10,5	8	3,6	1	0,5	8	3,6
МР Б	мальчики (281)	80	28,5**	72	25,6**	27	9,6	6	2,1	13	4,6
	девочки (280)	50	17,9**	47	16,8***	14	5,0*	2	0,7	7	2,5
	все (561)	130	23,2***	119	21,2***	41	7,3	8	1,4	20	3,6
МР К	мальчики (156)	31	19,9	26	16,7	6	3,8	3	1,9	3	1,9
	девочки (151)	31	20,5	26	17,2	3	2,0	2	1,3	0	0,0
	все (307)	62	20,2*	52	16,9	9	2,9	5	1,6	3	1,0*
МР М	мальчики (149)	43	28,9**	41	27,5***	16	10,7	6	4,0	12	8,0
	девочки (178)	41	23,0*	39	21,9**	12	6,7	2	1,1	3	1,7
	все (327)	84	25,7***	80	24,5***	28	8,6*	8	2,4	15	4,6
МР Х	мальчики (140)	27	19,6	25	18,1	7	5,0	4	2,8	3	2,2
	девочки (130)	39	30,2***	35	27,1***	15	11,5**	2	1,5	4	3,1
	все (270)	66	24,7***	60	22,5***	22	8,1	6	2,2	7	2,6
ЗО	мальчики (55)	21	38,2***	19	34,5***	7	12,7	0	0,0	5	9,1
	девочки (50)	11	22,0	10	20,0	2	4,0	2	4,0	0	0,0
	все (105)	32	30,5***	29	27,6***	9	8,6	2	1,9	5	4,8
Москва	мальчики (777)	200	25,7***	182	23,4***	62	8,1	19	2,4	35	4,5
	девочки (787)	171	21,7*	157	19,9**	46	5,8	10	1,3	14	1,8
	все (1 564)	371	23,7***	339	21,7***	108	6,9	29	1,8	49	3,1

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; различие между мальчиками и девочками: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; распространенность симптомов ринита: без простуды когда-либо (Р₁), ринита с конъюнктивитом (РК), ринита в течение всего года (Рг), П — поллиноз.

Таблица 12
Распространенность симптомов дерматита (Д) у детей 6–7 лет

Район	Пол (число, чел.)	Д ₁		Д ₁₂		Дт		Э	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высоковск	мальчики (116)	14	12,1	3	2,6	5	4,3	2	1,7
	девочки (103)	21	20,4	12	11,6**	10	9,7	3	2,9
	все (219)	35	16,0	15	6,8	15	6,8	5	2,3
МРБ	мальчики (281)	55	19,6	32	11,4**	33	11,7*	15	5,3
	девочки (280)	57	20,4	30	10,7	30	10,7	12	4,3
	все (561)	112	20,0	62	11,0	63	11,2	27	4,8
МРК	мальчики (156)	39	25,0**	16	10,3*	23	14,7**	7	4,5
	девочки (151)	35	23,2	13	8,6	21	13,9	9	6,0
	все (307)	74	24,1*	29	9,4	44	14,3**	16	5,2
МРМ	мальчики (149)	41	27,7**	20	13,5**	26	17,6***	16	10,8**
	девочки (178)	49	27,5	25	14,0	29	16,3	9	5,1
	все (327)	90	27,6**	45	13,8**	55	16,9***	25	7,7**
МРХ	мальчики (140)	34	24,6**	10	7,2	13	9,4	8	5,8
	девочки (130)	25	19,4	12	9,3	13	10,1	6	4,6
	все (270)	59	22,1	22	8,2	26	9,7	14	5,2
ЗО	мальчики (55)	18	32,7***	8	14,5**	9	16,4**	4	7,3
	девочки (50)	11	22,0	2	4,0	3	6,0	1	2,0
	все (105)	29	27,6**	10	9,5	12	11,4	5	4,8
Москва	мальчики (777)	186	23,9**	86	11,1**	103	13,2**	50	6,4*
	девочки (787)	176	22,4	82	10,4	96	12,2	37	4,7
	все (1564)	362	23,1*	168	10,7	198	12,6*	87	5,6*

Примечание: достоверность отличия от контрольной территории: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; различие между мальчиками и девочками: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$; Д₁ — зудящая сыпь на коже когда-либо, Д₁₂ — сыпь на коже с зудом в течение 12 мес., Дт — атопический дерматит, Э — экзема.

к эпидермальным аллергенам была установлена также у 53,3 % (48).

Сенсибилизация к 9 грибковым и 11 бактериальным аллергенам была изучена на основании исследования специфического IgE у 34 детей. Сенсибилизация к грибкам была выявлена у 58,8 % (20), к бактериям — у 44,1 % (15). Среди грибков, сенсибилизация к которым исследовалась у детей, лидирующее место занимали *Aspergillus spp.* (19 чел.), *Alternaria tenuis* (13), *Penicillium* (12) и *Candida alb.* (10). Среди бактерий наиболее часто у детей встречалась сенсибилизация к *S. epidermidis* (14), *St. Aureus* (13) и *Str. Pneumoniae* (12).

Сенсибилизация к аллергенам только одной группы встречалась у обследованных детей относительно редко. Среди них аллергены: бытовые — 7,8 % (7 чел.), пыльцевые — 5,5 (5), пищевые — 4,4 (4)

и эпидермальные — 2,2 (2). Сенсибилизация к аллергенам 2 групп была выявлена в 23,3 % (21 чел.), 3 групп — в 17,8 (16), 4 групп — в 37,8 (34).

Таким образом, у детей наиболее часто встречалась сенсибилизация к пыльцевым и бытовым аллергенам. При этом 77,9 % детей имели повышенную чувствительность к 2 и более группам аллергенов.

Обсуждение результатов

Изучение факторов окружающей среды в Москве показали, что с 1992 по 1997 гг. в центральной части города сохранялось загрязнение атмосферного воздуха средней интенсивности [11]. При этом средний ИЗАБ был в 3 раза выше, чем на контрольной территории (г. Высоковск МО). Источниками загрязнения

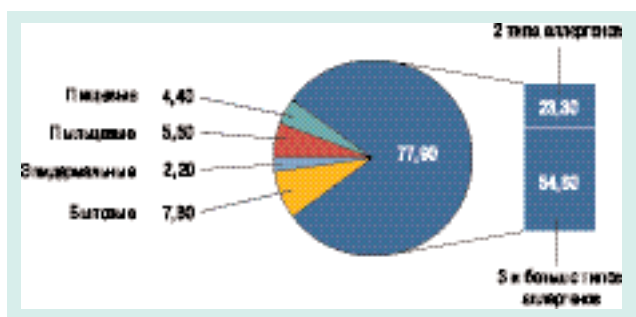


Рис. 3. Аллергическая сенсибилизация у детей (прик-тест и / или специфический IgE)

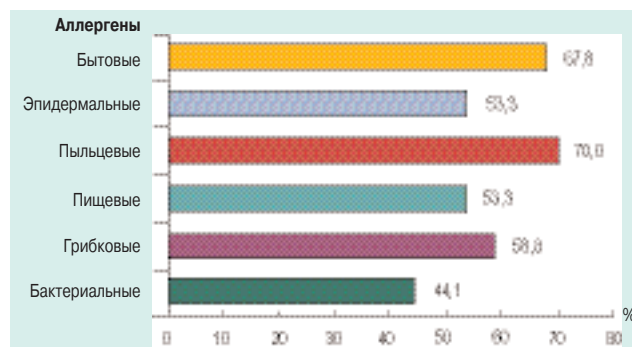


Рис. 4. Аллергическая сенсибилизация у детей к разным типам аллергенов (прик-тест и / или специфический IgE)

являлись автотранспорт и промышленные производства. Наибольший вклад в загрязнение АВ вносили ВВ, NO, NO₂, Фн и Фд, обладающие односторонним неблагоприятным действием на органы дыхания. В настоящее время очень мало известно о влиянии выбросов автомобильного транспорта на здоровье человека. В г. Мюнхен (восточная часть Германии) на территориях с высокой плотностью движения автотранспорта дети чаще имели неспецифические респираторные симптомы, и показатели легочной функции у них были ниже, чем в более благоприятных условиях проживания [12]. Характер нарушений со стороны органов дыхания и степень их выраженности были подобны тем, которые возникают при ПК и КР. Обследование 200 детей 3–7 лет на 2 территориях г. Братиславы (Словакия) [13] с разными климатическими характеристиками, концентрациями NO₂, SO₂ и запыленностью подтвердили, что при повышении уровней этих 3 загрязняющих АВ веществ отмечается увеличение числа тяжелых форм заболеваний [13]. По данным [14], дети из индустриальной части города чаще имели кашель и мокроту (ОШ** = 1,5), ринит (ОШ = 1,7), чаще переносили пневмонию (ОШ = 1,7) и ранние респираторные инфекции (ОШ = 1,4), чем их сверстники из сельской местности.

Дети в Москве в 2 раза чаще проживали в старых зданиях и многонаселенных квартирах, где газовых плит было меньше. Домашние животные (кошки) жили реже (за исключением ЗО), чем в МО. При этих особенностях жилищных условий москвичей можно ожидать увеличение загрязнения воздуха жилых помещений бытовыми аллергенами и в меньшей степени — эпидермальными аллергенами животных. Это подтверждают данные исследования аллергической сенсibilизации детей.

Материнское курение ассоциируется с повышенной частотой заболеваний с хрипами в груди у детей в возрасте 6 лет (ОШ = 1,31) [15]. В семьях москвичей курение среди женщин было распространено больше, а среди мужчин — меньше, чем на контрольной территории. При этом мужчины курили при детях реже в семьях москвичей, а женщины — одинаково часто. Следовательно, степень влияния этого фактора на детей обеих территорий может быть одинаковой.

Повышенный уровень загрязнения окружающей среды мог способствовать увеличению распространенности аллергических заболеваний органов дыхания у москвичей. Х₁₂ у детей Москвы составила 16,9 %, что ниже, чем в Австрии (23,1 %) [16]. На контрольной территории в нашем исследовании количество таких детей составило 8,7 %, что приближалось к распространенности хрипов в груди среди детей в Швейцарии — 7,4 % [16].

По данным [17], распространенность БА не имела тесной связи с атопией. Только 50,0 % случаев БА

имели в основе IgE-зависимый механизм заболевания. Данные [18] подтвердили, что в распространенности Э факторы окружающей среды играют решающую роль.

Несмотря на отсутствие различий в питании детей 2 изучаемых территорий, частота реакций на продукты питания у москвичей была выше. Это косвенно может указывать на более низкое качество продуктов питания у населения Москвы. Мальчики в Москве отмечали Д₁₂ чаще, чем на контрольной территории, а девочки — одинаково часто.

Атопия является клиническим проявлением высокого уровня продукции IgE, связанным с генетической конституцией. Среди 10 % населения с атопическими проявлениями 48,4 % пробандов имели положительный семейный анамнез атопии по сравнению с 14,5 % в контрольной группе [8]. При этом передается по наследству повышенная чувствительность в отношении определенного органа как одного из компонентов аллергического диатеза. В нашем исследовании здоровых родителей в Москве было меньше, чем на контрольной территории. При этом аллергические заболевания были отмечены у 4,9 % мужчин и 6,7 % женщин в Москве и соответственно у 1,0 и 3,8 % на контрольной территории, т. е. у москвичей — в 2 раза чаще. Следовательно, влияние наследственного фактора на распространенность аллергических заболеваний нельзя исключить у детей в Москве.

Повторные респираторные инфекции с поражением нижних отделов органов дыхания в первые 3 года жизни могут увеличивать риск хрипов в груди у этих детей в возрасте 7 лет [19]. В нашем исследовании частота ОРВИ у детей в Москве была в 1,5 раза выше, чем на контрольной территории МО. Показатель ПСВ у москвичей также был ниже, чем у детей в Высоковске.

Выводы

1. Распространенность хрипов в груди, АР и Дт у детей 6–7 лет была выше в 2 раза в Москве, чем на контрольной территории.
2. Факторами, способствующими увеличению распространенности аллергических заболеваний среди детей в Москве, могут быть: 1) повышенный уровень загрязнения АВ, 2) проживание в старых жилых зданиях и многонаселенных квартирах, 3) снижение качества продуктов питания, 4) увеличение частоты аллергических заболеваний у родителей, 5) курение родителей, 6) повышенная частота заболевания ОРВИ у детей.

Литература

1. Johansson S.G.O., Tari Haahtela. Prevention of allergy and allergic asthma: World Allergy Organization project report and guidelines. Geneva; 2004.

** — отношение шансов (ОШ) иметь симптомы заболевания у детей индустриальной территории по сравнению с неиндустриальной.

2. *Glivsky M.M., Miguel A.G., Cass G.R.* Particulate air pollution: Possible relevance in asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 163–166.
3. *von Mutius E., Fritzsche C., Weiland S.K. et al.* Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: A descriptive comparison. *Br. Med.J.* 1992; 305: 1395–1399.
4. *Rose G.* The Strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
5. *Ellwood P., Asher M. I., Bjorksten B. et al.* Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: An ecological analysis of the international study asthma and allergies in childhood (ISAAC) data. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 436–443.
6. *Duhme H., Weiland S. K., Rudolph P. et al.* Asthma and allergies among children in West and East Germany: A comparison between Munster and Greiswald using the ISAAC phase 1 protocol. *International study asthma and allergies in childhood (ISAAC).* *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 840–847.
7. *Asher M. I., Keil U., Anderson H. R. et al.* International study asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 483–491.
8. Anonymous: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International study asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
9. Государственный доклад "О состоянии окружающей природной среды Москвы в 1992 году". М.: МЦФ "ЭССО"; 1993.
10. *Безуглая Э.Ю.* Загрязнение атмосферы городов. В кн.: Фешбах М. (ред.) Окружающая среда и здоровье населения России: Атлас. М.: ПАИМС, 1995. 16–18.
11. *Биличенко Т.Н.* Ведущие факторы риска хронических болезней органов дыхания и основные направления профилактики заболеваемости населения в условиях крупного промышленного города: Автореф. дис. ... д-ра мед. Наук. М. 2004.
12. *Wist M., Reitmeir P., Dold S. et al.* Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *Br. Med. J.* 1993; 307: 596–600.
13. *Karpatova E., Michalickova J., Prikazsky V.* Air pollution and the occurrence of recurrent respiratory tract diseases in children in the first years of life. *Cesk. Pediatr.* 1993; 48, (6): 354–359.
14. *Ciappi G., Perucci C. A.* Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92, (4): 616–623.
15. *Strachan D.P., Cook D.G.* Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case–control studies. *Thorax* 1998; 53: 204–212.
16. *Robertson C.F., Bishop J., Sennhauser F.H., Mallol J.* International comparison of asthma prevalence in children: Australia, Switzerland, Chile. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 16: 219–226.
17. *Pearce N., Pekkanen J., Beasley R.* How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–272.
18. *McNally N.J., Phillips D.R., Williams H.C.* The problem of atopic eczema: Aetiological clues from the environment and life styles. *Soc. Sci. Med.* 1998; 46: 729–741.
19. *Illi S., von Mutius E., Lau S. et al.* Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study. *Br. Med.J.* 2001; 322: 390–395.

Поступила 15.06.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.2-056.3-053.2

Только Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

выдержал экзамен...



Рег. номер. П№012975/01-2001

**Единственный муколитик
с доказанными
антиоксидантными свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО "Замбон Групп С.П.А." (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-32, факс: (095) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

Острая сердечная недостаточность: рекомендации по диагностике и лечению

Комитет по Практическим Рекомендациям Европейского общества кардиологов

Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure

The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology

Введение

Целью данных рекомендаций является описание основных принципов диагностики и лечения острой сердечной недостаточности (ОСН) у взрослого населения. Это руководство адресуется всем медицинским специалистам, занимающимся проблемой ОСН. Комитет по Практическим Рекомендациям (КПР) Европейского общества кардиологов (ЕОК) для разработки рекомендаций по ОСН выделил Целевую группу, которая включила в себя представителей от Ассоциации, специалистов по сердечной недостаточности от ЕОК и членов Европейского общества интенсивной терапии (ЕОИТ). Рекомендации Целевой группы были распространены среди наблюдательного совета и одобрены КПР и ЕОИТ. Эти рекомендации по ОСН, вместе с рекомендациями по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1] формулируют общие принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности (СН).

Рекомендации изданы как более краткий документ, содержащий основные руководящие принципы по ОСН [2] и как карманный справочник.

Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства и / или всеобщее соглашение, что использование данной диагностической процедуры / лечения выгодно, целесообразно и эффективно
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и / или имеются разногласия об эффективности / целесообразности данного лечения
Класс IIa	Существующие доказательства / мнения больше свидетельствуют об эффективности / целесообразности
Класс IIb	Эффективность / целесообразность менее доказана
Класс III*	Имеются доказательства и / или всеобщее соглашение, что лечение нецелесообразно / неэффективно и в некоторых случаях может нанести вред

Примечание: * — использование рекомендаций класса III не поощряется Европейским обществом кардиологов.

Уровни доказательности

Уровень A	Данные получены из многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные получены из единичных рандомизированных клинических исследований или крупных нерандомизированных исследований
Уровень C	Соглашения между экспертами и / или мелкие исследования; ретроспективные исследования и регистры

Эпидемиология, этиология и клиническая картина ОСН

В настоящее время во многих странах общее старение населения, наряду с увеличением выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), привело к значительному росту числа пациентов с ХСН и, соответственно, возрастающему количеству госпитализаций при декомпенсации СН. В США СН является основной причиной госпитализаций [3]. По европейским данным, растет число госпитализаций пациентов с предварительным, основным и сопутствующим диагнозом СН, вероятность которой резко увеличивается с возрастом. С диагнозом СН госпитализируются 4,7 % женщин и 5,1 % мужчин. С декомпенсацией ХСН госпитализаций связано еще больше. Число случаев диагностики ОСН различной тяжести с каждым годом неуклонно растет и составляет от 2,3 до 3,7 тыс. в год [1, 5, 6].

Патология коронарных сосудов, как этиологический фактор развития ОСН, подтверждена у 60–70 % преимущественно пожилых пациентов [7, 8]. В более молодом возрасте ОСН часто развивается вследствие дилатационной кардиомиопатии, миокардита, аритмий, врожденных пороков и заболеваний клапанного аппарата сердца. Причины и осложнения ОСН представлены в табл. 1.

Значительное количество госпитализаций, связанных с ОСН и декомпенсацией ХСН, и их длительность определяет большие затраты системы здравоохранения. В США Управление (комитет) по СН ежегодно выделяет сумму почти в 20 млрд долл., что составляет до 10 % всех расходов на лечение сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Приблизительно 75 % этой суммы уходит на оплату стационарного лечения. Ранняя СН и связанная с ней острая декомпенсация стали самым дорогим синдромом в кардиологии [10, 11].

Развитие ОСН или ХСН часто становится следствием сочетания заболевания сердца и ряда других, особенно метаболических, нарушений. По данным Европейского комитета по СН [8], у 29 % пациентов, госпитализированных по поводу СН, была выявлена митральная регургитация, у 7 % — аортальная регур-

Таблица 1

Причины и факторы, вызывающие ОСН

Декомпенсация ранее существующей ХСН (кардиомиопатии)
Острый коронарный синдром: • инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; • осложнения ОИМ; • инфаркт правого желудочка
Гипертонический криз
Острые нарушения ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, фибрилляция предсердий и трепетание предсердий, другие наджелудочковые тахикардии)
Клапанная регургитация / эндокардиты / разрыв хорды / ухудшение ранее существующей клапанной регургитации
Тяжелый стеноз аортального клапана
Острые тяжелые миокардиты
Тампонада сердца
Расслаивание аорты
Послеродовая кардиомиопатия
Внесердечные причины: • несогласованная медикаментозная терапия; • перегрузка объемом; • инфекции, в частности пневмония или септицемия; • тяжелые мозговые инсульты; • обширные оперативные вмешательства; • снижение почечной функции; • астма; • злоупотребление лекарственными препаратами; • злоупотребление алкоголем; • феохромоцитома
Синдром высокого сердечного выброса: • септицемия; • тиреотоксический криз; • анемия; • синдром шунта

гитация, у 7 % аортальный и у 3 % — митральный стеноз. Кроме того, у 44 % пациентов в анамнезе отмечены пароксизмальные предсердные аритмии, а у 8 % госпитализация связана с жизнеугрожающей аритмией. Синдром СН сопровождается гипертензией или гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) в 53 % случаев, диабетом — в 27 %, почечной патологией — в 17 % и респираторными заболеваниями — в 32 %. Распространенность дисфункции миокарда у пациентов с ОИМ достигает 30–35 % [12], у пациентов с нестабильной стенокардией — 9 % [13].

Прогноз у пациентов с ОСН очень слабый. По данным крупных рандомизированных исследований, до настоящего времени у госпитализированных больных с декомпенсацией СН 60-дневная смертность составляет 9,6 %, а летальность при повторной госпитализации в течение 60 дней — 35,2 % [8, 12]. Высокая смертность обычно наблюдается у больных с ОИМ на фоне тяжелой СН (30 %) в течение первых 12 мес. [14]. Аналогичны данные при остром отеке легких: 12 % внутрибольничной летальности и 40 % — в течение 1-го года [15]. Предикторами смертности являются высокое давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК > 16 мм рт. ст.), низкий уровень натрия, увеличение объема ЛЖ и предельно низкое потребление кислорода [16, 17]. Приблизительно 45 % пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, нуждаются в повторной госпитализации по крайней мере 1 раз и 15 % — дважды в течение 12 мес. [18, 19]. Риск смертности и / или повторной госпитализации в течение 60 дней у больных с данным заболеванием варьирует от 30 % до 60 % [7, 8, 20, 23].

Определение, диагностика, аппаратура и контроль пациентов с ОСН

Определение и клиническая классификация ОСН

Определение

ОСН определяется как быстрое развитие симптомов и вторичных признаков сердечной дисфункции. ОСН может развиваться как на фоне уже имеющегося заболевания сердца, так и без предшествующей кардиальной патологии. Кардиальная дисфункция может быть связана с систолической или диастолической дисфункцией, нарушениями сердечного ритма или несоответствием пред- и постнагрузки. Чаше ОСН — жизнеугрожающее состояние, которое требует срочного лечения.

ОСН может развиваться впервые у пациентов без предшествующей сердечной дисфункции или протекать как острая декомпенсация ХСН.

Пациенты с ОСН могут иметь одно из следующих клинических состояний (табл. 2):

- острая декомпенсация СН (впервые возникшая ОСН или декомпенсация ХСН) с клиническими признаками и симптомами ОСН, которые выра-

жены умеренно и не являются критериями кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза;

- гипертоническая ОСН: признаки и симптомы СН сопровождаются высоким артериальным давлением (АД) и относительно сохраненной левожелудочковой функцией с рентгенологическими признаками, совместимыми с острым отеком легких;
- отек легкого (подтвержденный рентгенологически), сопровождающийся тяжелым респираторным дистресс-синдромом, с хрипами в легких и ортопноэ, с сатурацией кислорода (SaO₂) обычно < 90 % на воздухе до лечения;
- кардиогенный шок: определен как признак нарушения перфузии ткани, вызванной СН после коррекции преднагрузки. Кардиогенный шок обычно характеризуется снижением АД (систолическое АД (САД) < 90 мм рт. ст. или снижением среднего АД > 30 мм рт. ст.) и / или низким диурезом (< 0,5 мл / кг / ч), с частотой пульса > 60 уд. в мин, с признаками или без признаков застойных явлений в жизненно важных органах (табл. 2). Существует континуум от синдрома малого сердечного выброса до кардиогенного шока;
- СН вследствие высокого сердечного выброса (СВ) характеризуется высоким СВ, обычно с высокой частотой сердечных сокращений (вызван-

Таблица 2
Клинические и гемодинамические характеристики

Клинический статус	ЧСС	АД, мм рт. ст.	СИ, л / мин / м ²	ДЗЛК, мм рт. ст.	Застойные явления К / F	Диурез	Гиперперфузия	Гиперперфузия периферических внутр. органов
Острая декомпенсация застойной СН	+ / –	нормальное снижение / высокое	нормально сниженный / высокий	незначительное повышение	K II / F II	+	+ / –	–
ОСН с гипертонией / гипертонический криз	обычно повышается	высокое	+ / –	> 18	K II–IV / F II–III	+ / –	+ / –	+, с симптомами поражения ЦНС
ОСН с отеком легких	+	нормальное	нормально сниженный	повышение	K III / F II	+	+ / –	–
Кардиогенный шок / синдром малого выброса	+	нормальное	нормально сниженный, < 2,2	> 16	K III–IV / F I–III	сниженный	+	+
Тяжелый кардиогенный шок	> 90	< 90	< 1,8	> 18	K IV / F IV	очень низкий	++	+
Высокий СВ	+	+ / –	+	+ / –	K II / F II–II	+	–	+
Правосердечная острая недостаточность	обычно снижена	низкое	низкий	низкое	F I	+ / –	+ / –, острое начало	+ / –

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; СИ – сердечный индекс; ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах; К – застойные явления Killip, F – Forrester.

ных аритмиями, тиреотоксикозом, анемией, болезнью Педжета, ятрогенными или другими механизмами), с теплыми перифериями, легочным застоем и иногда с низким АД, как при септическом шоке;

- правосердечная ОСН характеризуется синдромом низкого (малого) выброса с повышением давления в яремных венах, увеличением размеров печени и гипотензией.

Другие классификации синдрома ОСН широко применяются в сердечно-сосудистых отделениях и в отделениях интенсивной терапии. Классификация СН по T. Killip (1967) базируется на клинических признаках и результатах рентгенологических исследований ОГК. Классификация, разработанная J.S. Forrester (1977), основана на клинических признаках и гемодинамических параметрах, измеренных инвазивными методами. Эти классификации были валидизированы у больных с ОСН после перенесенного ОИМ, и, таким образом, лучше всего применимы при впервые возникшей ОСН. Третья классификация по “клинической тяжести” была валидизирована в отделениях кардиомиопатий [24], базируется на клинических результатах [25] и более применима при декомпенсации ХСН [24].

Классификация Killip (1967)

Классификация Killip была разработана для оценки клинической тяжести повреждения миокарда для определения тактики лечения ОИМ [26]:

- Killip I — нет СН. Нет клинических признаков сердечной декомпенсации;
- Killip II — СН. Диагностические критерии включают хрипы, S3 ритм галопа и наличие легочной венозной гипертензии. Застой в легких характеризуется влажными хрипами преимущественно в нижних отделах легочных полей;
- Killip III — тяжелая СН. Истинный отек легких с хрипами по всем легочным полям;
- Killip IV — кардиогенный шок. Симптомы включают гипотонию (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) и признаки периферической вазоконстрикции, таких как олигурия, цианоз и потоотделение.

Классификация Forrester (1977)

В классификации ОСН Forrester, разработанной для пациентов с ОИМ, описаны 4 группы признаков клинического и гемодинамического статуса (табл. 2а, рис. 1) [27]. Пациенты разделены на группы на основании клинических признаков — периферической гипоперфузии (нитевидный пульс, холодная липкая кожа, периферический цианоз, гипотензия, тахикар-

Таблица 2а
Гемодинамическая классификация ОСН по J.S. Forrester (1977)

Гемодинамическая группа	СИ (л / мин / м ²)	ДЗЛК (мм рт. ст.)	Больничная летальность (%)	Терапия
I норма	> 2,2	< 18	2,2	не требуется
II отек легких	> 2,2	> 18	10,1	диуретики, вазодилаторы: нитроглицерин, нитропруссид натрия
III гиповолемический шок	< 2,2	< 18	22,4	инфузионная терапия
IV кардиогенный шок	< 2,2	> 18	55,5	при нормальном АД: вазодилаторы при падении АД: инотропные препараты и вазопрессоры

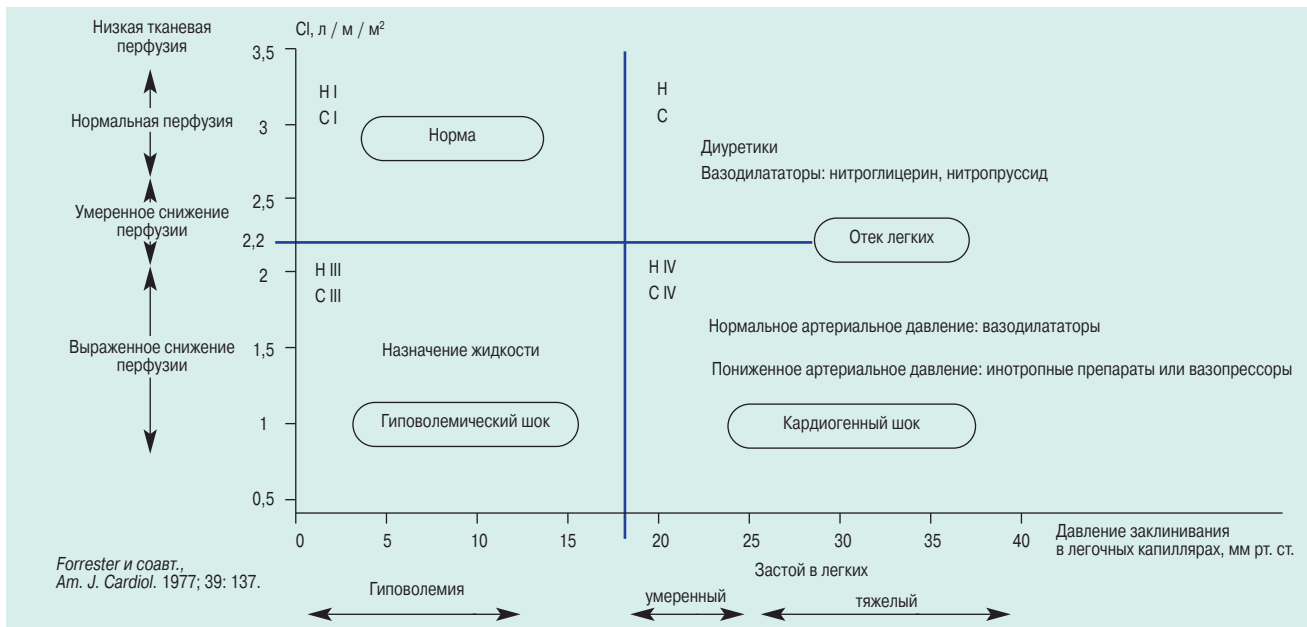


Рис. 1. Клиническая классификация видов сердечной недостаточности по J.S. Forrester. Н I–IV отражает гемодинамическую тяжесть, концентрация ионов хлора и давление в легочных капиллярах показаны на вертикальной и горизонтальной осях соответственно. С I–IV отражают клиническую тяжесть

дия, спутанное сознание, олигурия) и застойных явлений в легких (хрипы, изменения на рентгенограмме), а также на основании гемодинамических нарушений — снижение сердечного индекса ($СИ < 2,2 \text{ л / мин / м}^2$) и повышение давления в легочных капиллярах ($> 18 \text{ мм рт. ст.}$). Исходно классификация ОН Forrester использовали для определения стратегии лечения ОН в зависимости от преобладания нарушений системной или легочной гемодинамики. При этом летальность составляла 2,2 % в 1-й группе, 10,1 % — во 2-й, 22,4 % — в 3-й, и 55,5 % — в 4-й.

Классификация по «тяжести клинических проявлений»

Классификация по клинической тяжести базируется на состоянии периферического кровообращения (перфузии) и на данных аускультации легких (застой). Пациенты могут быть классифицированы по классам: I (группа А) (теплый и сухой), II (группа В) (теплый и влажный), III (группа L) (холодный и сухой) и IV (группа С) (холодный и влажный). Эта классификация была прогностически валидизирована в отделении кардиомиопатий [28] и поэтому применима у больных с ХСН как у стационарных, так и у амбулаторных.

Клинические синдромы ОН

ОН с низким сердечным выбросом характеризуется недостаточной тканевой перфузией, увеличением ДЗЛК и застоем в тканях. Основной механизм развития ОН может быть как кардиальным, так и внесердечным; преходящим или разрешающимся в острый синдром, а также может индуцировать повреждения, приводящие к ХСН. Кардиальная дисфункция может быть связана с изменением систолической или диастолической функции миокарда, вызванной, главным образом, ишемией или инфекцией, острой клапанной дисфункцией, тампонадой перикарда, на-

рушениями сердечного ритма или несоответствиями пред- и постнагрузки. Различные заболевания могут приводить к развитию ОН, изменяя состояние сердечной нагрузки, например:

- 1) увеличение постнагрузки вследствие системной или легочной гипертензии, массивной легочной эмболии;
- 2) повышение преднагрузки вследствие увеличения объема (массивные инфузии жидкостей) или уменьшения выделения вследствие почечной недостаточности или эндокринной патологии;
- 3) высокий сердечный выброс вследствие инфекции, тиреотоксикоза, анемии и болезни Педжета.

Тяжесть СН может усугубляться последствиями ранее перенесенных заболеваний других органов. Тяжелая СН способна также спровоцировать развитие полиорганной недостаточности, которая может привести к летальному исходу.

В ряде случаев своевременная диагностика причин, и, при возможности, коррекция основной патологии и адекватная длительная терапия могут предотвратить быстрое развитие и прогрессирование ОН, а также улучшить отдаленный прогноз у этой категории больных.

Клинический синдром ОН может быть классифицирован как антеградная лево- правосердечная недостаточность (*forward failure*), ретроградная недостаточность левого или правого сердца (*backward failure*) или их сочетание. Антеградная ОН обозначена как неспособность сердца «прокачивать» кровь в артериальное русло, ретроградная ОН — неспособность сердца «откачивать» кровь из венозного русла.

Антеградная (левая и правая) ОН

Антеградная ОН может проявляться как умеренно выраженными симптомами, например, повышенной утомляемостью, так и тяжелыми признаками сни-

женной тканевой перфузии — слабостью в покое, спутанным сознанием, сонливостью, бледностью кожных покровов, периферическим цианозом, липкой холодной кожей, низким АД, нитевидным пульсом и олигурией с кульминацией — полной картиной кардиогенного шока.

Антеградная ОСН может развиваться в результате различных заболеваний. Адекватно собранный анамнез может выявить основное заболевание, например:

- 1) острый коронарный синдром (наличие факторов риска, анамнез и субъективные симптомы);
- 2) острые миокардиты (недавно перенесенная острая вирусная инфекция, субъективные симптомы);
- 3) острые клапанные дисфункции (наличие в анамнезе хронических заболеваний клапанов или операции на клапанах, инфекция с возможным развитием бактериального эндокардита, травмы груди);
- 4) легочные эмболии (связь с лечением, субъективные симптомы);
- 5) тампонаду перикарда.

Физикальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (ССС) могут подтвердить основное заболевание, например: набухание шейных вен и парадоксальный пульс при тампонаде перикарда; приглушение сердечных тонов при систолической дисфункции миокарда; исчезновение шумов искусственного клапана или появление шумов могут указывать на проблему клапанов.

При антеградной ОСН лечение направлено на улучшение сердечного выброса и оксигенации ткани. Это может быть достигнуто применением вазодилатирующих средств, инфузией жидкости. Для достижения оптимальной преднагрузки проводится кратковременная поддержка инотропными средствами и (иногда) внутриаортальной баллонной контрпульсацией.

Ретроградная левосердечная недостаточность

Ретроградная недостаточность левого сердца может быть связана с левожелудочковой дисфункцией различной тяжести: от умеренной (только одышка) до тяжелой — с отеком легких, одышкой вплоть до удушья, приступообразным сухим кашлем, иногда с пенистой мокротой, бледными кожными покровами, цианозом, холодной кожей, покрытой липким потом, нормальным или повышенным АД. Мелкопузырчатые хрипы обычно слышны над всей поверхностью легких. Рентгенологически выявляется картина застоя в легких.

Частыми причинами этого синдрома являются различные заболевания левого сердца, включая дисфункцию миокарда, связанную с хроническим заболеванием; острое повреждение (ишемия миокарда или инфаркт); дисфункцию аортального и митрального клапанов; нарушение сердечного ритма; опухоли в левом сердце. Внесердечными причинами могут быть тяжелая артериальная гипертензия, состояния высокого выброса (анемия, тиреотоксикоз) и нейрогенные заболевания (опухоли мозга, травма).

Физикальные методы исследования ССС — паль-

пация верхушечного толчка, аускультация с оценкой сердечных тонов и наличия сердечных шумов, а также аускультация легких для выявления мелкопузырчатых хрипов (сердечная астма) позволяют выявить основное заболевание.

При лечении острой ретроградной левосердечной недостаточности главным образом используют сосудорасширяющие препараты, мочегонные средства, бронхолитики и, при необходимости, наркотики. Иногда необходима респираторная поддержка. Может использоваться метод терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) или неинвазивная вентиляция с положительным давлением, а в некоторых случаях может потребоваться инвазивная вентиляция легких с интубацией трахеи.

Ретроградная правосердечная недостаточность

Синдром острой правосердечной недостаточности связан с легочной патологией и дисфункцией правого сердца, включая обострения хронических заболеваний легких с гипертензией в системе легочной артерии, острые массивные болезни легких (например, массивная пневмония или легочная эмболия), острый правожелудочковый инфаркт, дисфункцию трехстворчатого клапана (травматического или инфекционного генеза), а также острые или подострые заболевания перикарда. Среди других причин рассматривают прогрессирование левожелудочковой недостаточности до развития недостаточности правого сердца, а также длительно существующие врожденные заболевания сердца с развитием правожелудочковой недостаточности. Ретроградная правосердечная недостаточность может развиваться в результате некоторых экстракардиопульмональных заболеваний, включая нефритический или нефротический синдром, болезни печени терминальной стадии. Определенную роль могут играть различные вазоактивные пептидсекретирующие опухоли.

Типичные симптомы — усталость, отеки лодыжек, болезненность в верхнем отделе брюшной полости (вследствие застоя в печени), одышка (с плевральным выпотом) и асцит. При прогрессировании ретроградной правосердечной недостаточности развивается анасарка с дисфункцией печени и олигурией.

Собранный анамнез и физикальные методы исследования обычно подтверждают синдром острой сердечной правожелудочковой недостаточности и указывают на предполагаемое заболевание. В дальнейшем необходимо обследование, включающее ЭКГ, определение газов крови, D-димеров, рентгенологическое исследование грудной клетки, доплер-эхокардиографию, ангиопульмонографию и КТ грудной клетки.

При ретроградной правосердечной недостаточности при перегрузке жидкостью используют мочегонные средства, включая спиронолактон и иногда — кратковременное введение допамина в субинотропных (почечных) дозах. Сопутствующая терапия

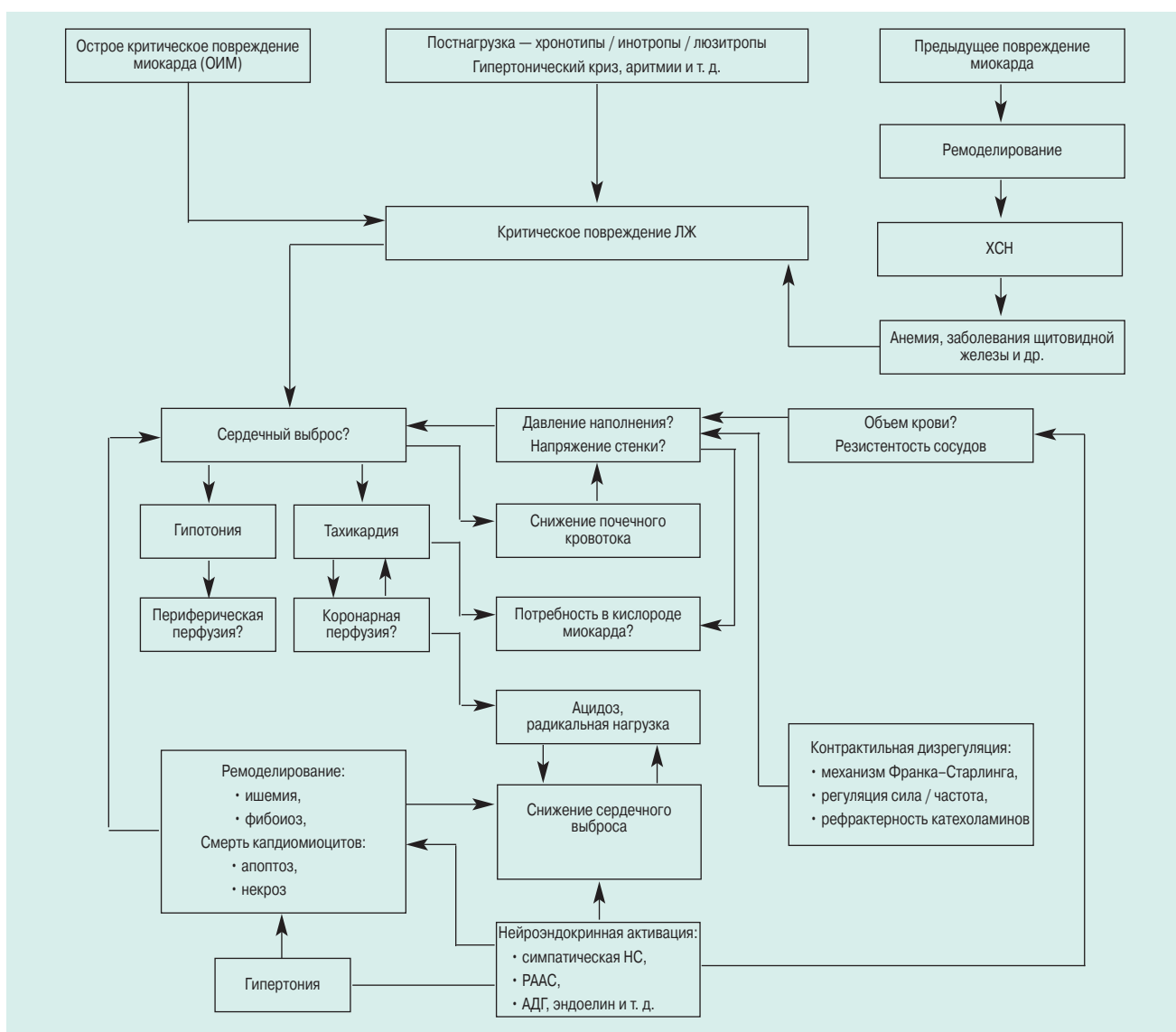


Рис. 2. Патофизиология синдрома ОСН

может включать антибактериальные препараты при легочной инфекции и бактериальном эндокардите; блокаторы кальциевых каналов, оксид азота или простагландины при первичной легочной гипертензии; антикоагулянты, тромболитические препараты, или тромбэктомия при острой легочной эмболии.

Патофизиология ОСН

Порочный круг при острой сердечной недостаточности

Главные черты в синдроме ОСН — критическая неспособность миокарда обеспечить сердечный выброс, достаточный для обеспечения периферического кровообращения. Активизированный порочный цикл, независимо от основной причины ОСН и неадекватное лечение ОСН приводят к развитию ХСН и смерти (рис. 2) [29, 34].

Терапия ОСН эффективна при обратимой дисфункции миокарда. Этот факт особенно важен при ОСН вследствие ишемии, «оглушенности» или гипертонии миокарда, когда при правильном подборе

терапии возможно восстановление функции миокарда.

«Оглушенный» миокард

Состояние «оглушенности» миокарда — замедленное восстановление сократительной способности клеток, которое возникает после устранения ишемии, сохраняющееся даже при полном восстановлении нормального кровотока. Этот феномен был описан как экспериментально [35], так и клинически [36]. Механизмы дисфункции — чрезмерный оксидативный стресс [37], изменение кальциевого гомеостаза (избыточное накопление кардиомиоцитами ионов кальция) и снижение чувствительности контрактильных протеинов к кальцию [38], депрессия миокарда [39]. Интенсивность и продолжительность «оглушенности» миокарда зависит от тяжести и продолжительности предыдущего ишемического повреждения [36]. Синдром «оглушенности» миокарда нередко развивается после успешной тромболитической терапии или хирургической реваскуляризации миокарда.

Гибернация, или "спящий" миокард

Состояние "спящего" миокарда определяется как нарушение локальной сократимости миокарда (систолическая дисфункция) вследствие значительного снижения коронарного кровотока при сохранности кардиомиоцитов. Улучшая кровоток и оксигенацию «спящего» миокарда, можно восстановить его нормальную функцию [40]. Гибернация, или состояние "спящего" миокарда, может расцениваться как адаптивный механизм уменьшения потребности миокарда в кислороде для предотвращения ишемии и некроза во время сниженной коронарной перфузии [41]. Гибернация и состояние "оглушенности" миокарда могут наблюдаться одновременно. Гибернация миокарда улучшается во время перераспределения кровотока и оксигенации, в то время как "оглушенный" миокард, сохраняя инотропный резерв, может ответить на стимуляцию инотропными средствами [36]. Т. к. эти механизмы зависят от продолжительности повреждения миокарда, быстрое восстановление оксигенации и кровотока могут полностью изменить эти патофизиологические альтерации.

Диагноз ОСН

Диагностика ОСН базируется на симптомах и клинических данных, подтвержденных соответствующими исследованиями, такими как ЭКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки, биомаркеры и доплер-эхокардиография (рис. 3). Каждый случай ОСН классифицируют согласно предварительно описанным критериям систолической и / или диастолической дисфункции (рис. 4), а также в соответствии с характеристикой антеградной или ретроградной недостаточности левого или правого сердца.

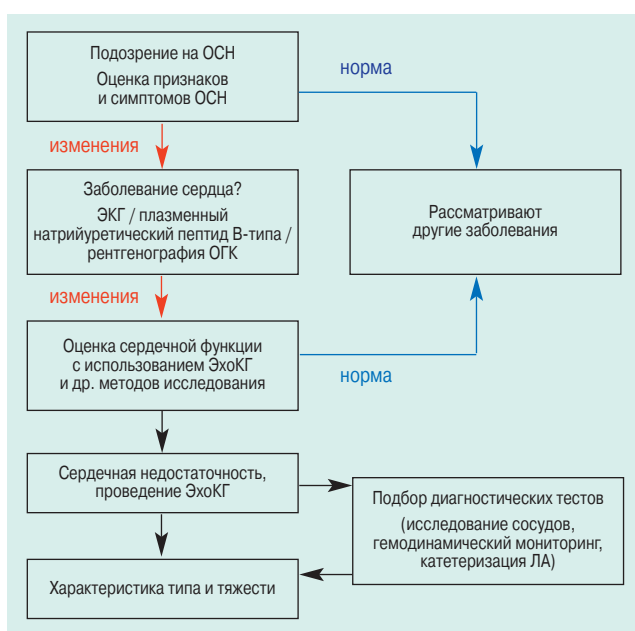


Рис. 3. Диагностика ОСН

Клиническая оценка

При клинической оценке наиболее важно систематическое клиническое исследование периферического кровотока, венозного наполнения и периферической температуры.

Наполнение правого желудочка при декомпенсации СН обычно оценивают по центральному венозному давлению (ЦВД) в яремной вене. Если внутренняя яремная вена недоступна, то используют наружную яремную вену. При интерпретации данных необходимо учитывать, что высокое ЦВД при ОСН может быть следствием рефлекторного снижения согласованности (комплаенса) вен и правого желудочка при его неадекватном наполнении. Давление наполнения левого отдела сердца оценивают при аускультации легких. Влажные хрипы над поверхностью легких обычно выслушиваются при повышенном давлении.

Классификация ОСН по степени тяжести, застойные явления в легких и наличие плеврального выпота должны быть подтверждены рентгенологически.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности С

При острых состояниях клиническая оценка давления наполнения левых отделов сердца обманчива и может вводить в заблуждение вследствие быстро развивающейся клинической ситуации. Обязательно должна проводиться аускультация сердца. Определение качества сердечных тонов, наличие предсердных, желудочковых ритмов галопа (S3, S4) и клапанных шумов чрезвычайно важны для диагностики и клинической оценки ОСН. Помимо этого определяют выраженность атеросклероза (особенно это важно у пожилых людей), проявляющуюся недостаточным пульсом и наличием шумов на сонной артерии.

Электрокардиография

Нормальная электрокардиограмма нехарактерна для ОСН. ЭКГ-признаки позволяют идентифицировать ритм и этиологический фактор ОСН, а также оценить состояние и нагрузку отделов сердца. Диагностическая значимость данных ЭКГ высока при оценке

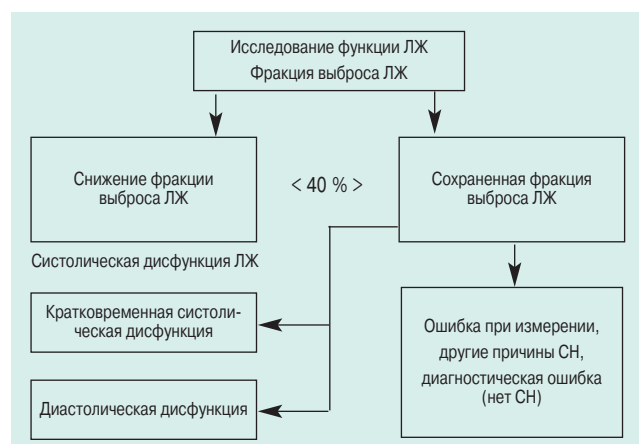


Рис. 4. Исследование функции ЛЖ

острого коронарного синдрома (ОКС) [42, 44]. Изменения ЭКГ могут также быть индикаторами острого повреждения правого или левого желудочков, предсердий, пери-миокардитов и ранее существующих патологических состояний, таких как гипертрофия левого и правого желудочков или дилатационная кардиомиопатия. Аритмии сердца оцениваются в 12 стандартных отведениях ЭКГ, а так же при непрерывном ЭКГ-мониторировании.

Рентгенологическое исследование ОГК и имидж-диагностика

Рентгенография ОГК и другие методы имидж-диагностики должны быть выполнены в ранние сроки всем пациентам с ОСН для выявления ранее существующей патологии грудной клетки или сердца (определение размера и формы сердца) и застойных явлений в легких. Эти исследования могут использоваться для подтверждения диагноза, для выявления динамики состояния (улучшение, ухудшение) или для определения эффективности проводимой терапии. Результаты рентгенологического исследования ОГК позволяют дифференцировать диагноз левосердечной недостаточности воспалительного генеза и инфекционных заболеваний легких. КТ грудной клетки с контрастированием или без, ангиография и сцинтиграфия могут использоваться для выявления легочной патологии и диагностики массивной легочной эмболии. КТ, чреспищеводная эхокардиография или МРТ используются в случаях подозрения на расслоение аорты.

Лабораторные исследования

У пациентов с ОСН должны быть выполнены ряд лабораторных исследований (табл. 3). Анализ газов артериальной крови проводится у всех пациентов с тяжелой СН и позволяет оценить оксигенацию (pO_2), респираторную адекватность (pCO_2), кислотно-щелочной баланс (pH), а также дефицит оснований. Неинвазивное измерение pO_2 при помощи пульсоксиметра часто заменяет исследование газов артериальной крови (уровень доказательности С), кроме

случаев синдрома очень низкого сердечного выброса или состояния вазоконстрикторного шока. Измерение сатурации кислорода (SvO_2) венозной крови (в яремной вене) является полезным для оценки общего баланса потребность / доставка кислорода.

В настоящее время доказана связь между тяжестью сердечной дисфункции и уровнем В-типа натрийуретического пептида в плазме, а также его предшественника NT-proBNP.

Плазменный В-тип натрийуретический пептид (BNP) высвобождается из кардиальных желудочков в ответ на (стресс стенки) увеличение растяжения стенки и перегрузку объемом и используется для исключения и / или идентификации застойной сердечной недостаточности у стационарных больных с диспноэ [1, 45]. Нормальные значения для предшественника NT-proBNP составляют до 300 пг / мл и 100 пг / мл для BNP, однако в старшей возрастной группе эти маркеры до сих пор плохо изучены. При "молниеносном" отеке легких содержание BNP может остаться в пределах нормы. Иначе говоря, BNP имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для исключения СН, т. е. при нормальном уровне BNP вероятность СН близка к нулю [46]. Эти измерения не позволяют оценить эффективность проводимого лечения. Различные клинические состояния, включая почечную недостаточность и септицемию, могут влиять на концентрацию BNP. При выявлении повышенных концентраций BNP требуется проведение регулярных диагностических исследований. При верифицированном диагнозе ОСН увеличение содержания в плазме BNP и его предшественника NT-proBNP прогностически важно. Точная роль плазменного В-тип натрийуретического пептида остается вполне ясной [47].

Эхокардиография (ЭхоКГ)

Значимый метод оценки функциональных и структурных изменений, лежащих в основе или связанных с ОСН, а так же при ОКС.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности С

Таблица 3
Степень необходимости лабораторных тестов у пациентов с ОСН

Анализ крови	Всегда
Количество тромбоцитов	Всегда
АЧТВ	У пациентов, получающих антикоагулянты или с тяжелой СН
СРБ	Рекомендуется
D-димер	Рекомендуется (может быть ложно-положительным при повышении СРБ или у больных, длительно пребывающих в стационаре)
Биохимия (Na^+ , K^+ , мочевины, креатинин)	Всегда
Глюкоза крови	Всегда
Кардиальный тропонин	Всегда
Газы артериальной крови	У пациентов с тяжелой СН или у больных сахарным диабетом
Трансаминаза	Рекомендуется
Анализ мочи	Рекомендуется
Плазменный BNP	Рекомендуется
Эхокардиография	Рекомендуется

Допплер-ЭхоКГ используют для оценки и контроля региональной и глобальной лево- и правожелудочковой сократительной функции, клапанных структур и возможной перикардиальной патологии, механических осложнений ОИМ, и, в редких случаях, непосредственного места поражения. Адекватная доплер-ЭхоКГ позволяет оценить давление в легочной артерии (трикуспидальная регургитация) и может быть использована для мониторингирования левожелудочковой преднагрузки [48, 50]. ЭхоКГ не была валидизирована у больных с ОСН с катетеризацией правых отделов сердца [51].

Другие методы исследования

При нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда, ангиография является важным и необходимым методом исследования, реваскуляризация на основе данных ангиографии улучшает прогноз [39, 42, 43].

Класс I рекомендаций, уровень доказательности В

В сложных случаях ангиография позволяет уточнить генез СН, артериография коронарных сосудов часто выявляют длительную ОСН, не выявленную при проведении других исследований, рекомендованных (*Guidelines*) для диагностики ХСН [1].

Катетеризация легочной артерии (ЛА) может помочь в диагностике ОСН.

Цели лечения ОСН

Непосредственные цели лечения ОСН состоят в уменьшении выраженности симптомов и стабилизации гемодинамического состояния (табл. 4, рис. 5).

Улучшение гемодинамических параметров (прежде всего увеличение сердечного выброса и ударного объема, уменьшение давления заклинивания в легочных капиллярах и давления в правом предсердии) традиционно расценивается как эффект лечения ОСН [52, 57]. Улучшение одних только гемодинамических параметров может ввести в заблуждение и поэтому требуется сопутствующее уменьшение выраженности симптоматики ОСН (уменьшение диспноэ, и / или утомляемости) [58]. Кратковременный эффект лечения должен сопровождаться благоприятными отсроченными результатами что, вероятно, может быть достигнуто уменьшением или ограничением повреждения миокарда.

Диспноэ — доминирующий субъективный симптом при ОСН. Для объективной оценки могут быть использованы стандартизованные методы исследования, такие, например, как оценка тяжести одышки по шкале Борга [59], индекс диспноэ [60] и различные визуально-аналоговые шкалы [61]. Изменения начальных параметров могут использоваться как критерии улучшения или ухудшения ОСН.

Другая цель лечения состоит в уменьшении клинических признаков СН, хотя их часто трудно определить количественно. Уменьшение массы тела и / или увеличение диуреза являются положитель-

ными эффектами терапии у пациентов с застойной или олигурической ОСН [56, 62]. Увеличение сатурации кислорода и лабораторных тестов, таких как почечные и / или печеночные функции и / или концентрации электролитов в плазме, также являются целями лечения. Концентрация плазменного В-типа натрийуретического пептида может отражать динамику гемодинамических параметров. Однако кратковременные улучшения гемодинамики могут быть диссоциированы с благоприятным отдаленным прогнозом. Таким образом, улучшение симптомов и / или клинических признаков ОСН должно сопровождаться улучшением прогноза, качества жизни пациентов и продлением жизни больных [54, 58].

Положительные результаты лечения ОСН включают сокращение длительности терапии внутривенными вазоактивными препаратами [63], длительности госпитализации (как в отделении ИТ, так и в стационаре) [54, 58, 63, 64], сокращение частоты повторных госпитализаций и увеличение продолжительности ремиссии [58, 63, 64]. Сокращение внутрибольничной и отдаленной летальности также является приоритетной целью лечения ОСН [54, 58, 63, 64], хотя положительный кратковременный эффект нередко диссоциирован с отдаленными результатами.

Безопасность терапии и хорошая переносимость лекарственных средств необходимы для любого лечения, проводимого у больных ОСН. Любые средства терапии ОСН должны применяться в небольших дозах и обладать незначительным побочным эффектом.

Организация лечения ОСН

Лучшие результаты достигаются при быстром и эффективном лечении больных с ОСН в специализиро-

Таблица 4
Цели лечения пациентов с ОСН

Клинические
Уменьшение симптомов (диспноэ и / или слабость)
Уменьшение клинических признаков СН
Снижение массы тела
Увеличение диуреза
Улучшение оксигенации
Лабораторные
Нормализация концентрации электролитов в сыворотке
Снижение содержания мочевины и / или креатинина
Снижение билирубина
Снижение плазменного BNP
Нормализация концентрации глюкозы в крови
Гемодинамические
Уменьшение давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) < 18 мм рт. ст.
Увеличение сердечного выброса и / или ударного объема
Результаты
Сокращение дней пребывания в отделении ИТ
Сокращение продолжительности госпитализации
Увеличение периода ремиссии до повторной госпитализации
Снижение смертности

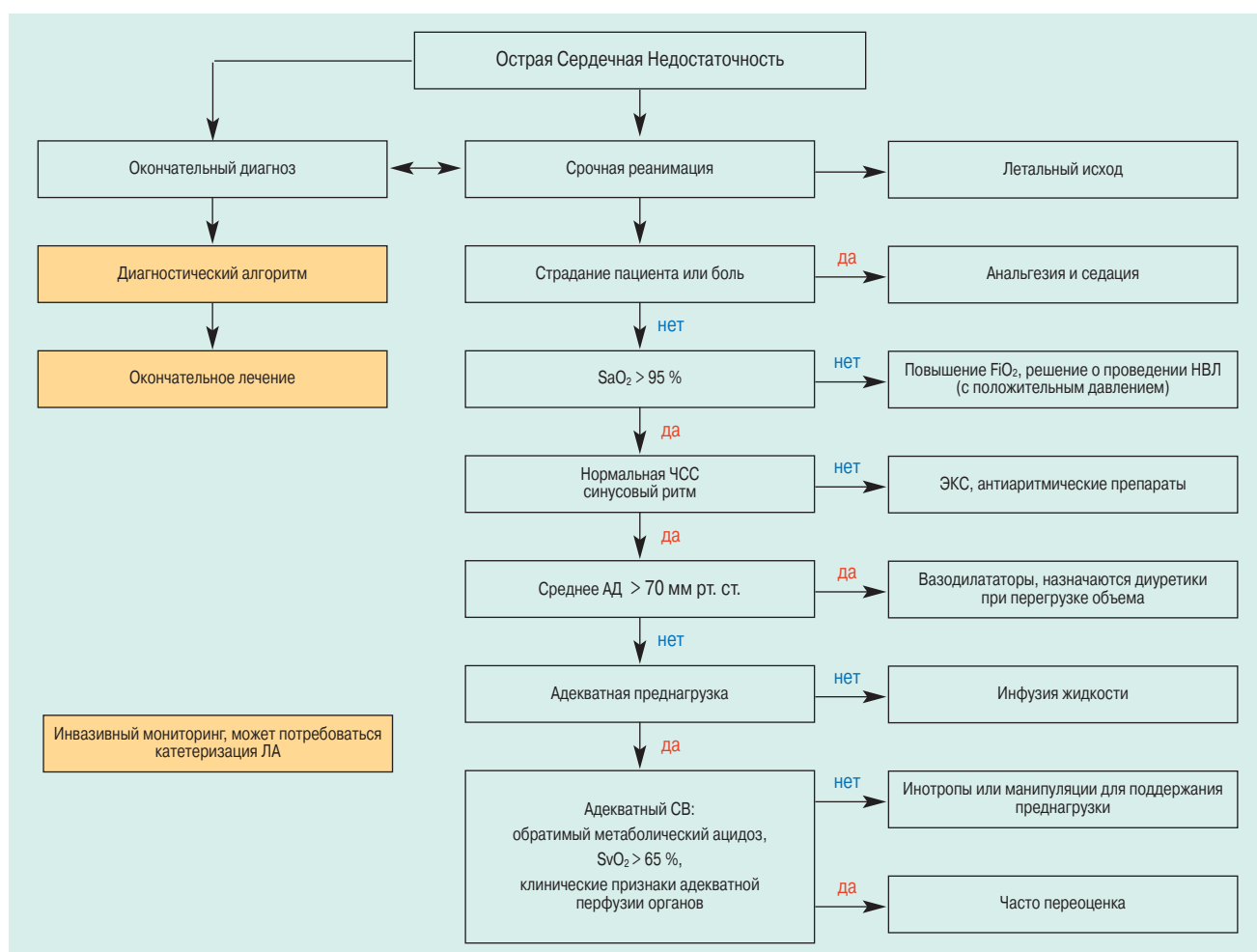


Рис. 5. Немедленные цели при лечении больных с ОСН

ванных кардиологических отделениях (включая БИТ, хирургические отделения) при наличии высококвалифицированного медперсонала. Диагностический сервис должен обеспечить ранний доступ к диагностическим процедурам, таким как ЭхоКГ и, при необходимости, коронарная ангиография.

Лечение пациентов с ОСН проводится с использованием алгоритмов лечения в стационаре [16, 21].

Класс I рекомендаций, уровень доказательности В

При сравнительном исследовании было показано, что высокая квалификация медицинского персонала уменьшает сроки госпитализации больных с ОСН. Лечение ОСН должно проводиться в соответствии с разработанными программами лечения по Европейским рекомендациям [1]. Медперсонал специализированных отделений для лечения больных с ОСН должен иметь возможность постоянно продолжать профессиональное образование.

Аппаратура и контроль пациентов с ОСН

Мониторирование сердечной деятельности должно быть начато сразу после госпитализации в отделение ИТ одновременно с продолжающимися, для определения первичной этиологии заболевания, диаг-

ностическими мероприятиями. Типы и уровень мониторингирования, необходимого для пациента, индивидуальны и меняются в зависимости от тяжести сердечной декомпенсации и эффективности терапии. В настоящее время нет данных проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты использования различных методов мониторингирования при ОСН. Руководящие принципы, обсуждаемые в данных рекомендациях, базируются на мнении опытных специалистов.

Неинвазивный контроль

Всем пациентам, состояние которых расценивается как критически тяжелое, необходимо мониторингирование основных показателей: температуры, ЧД, ЧСС, ЭКГ, АД. Некоторые лабораторные тесты, такие как содержание электролитов, креатинина и глюкозы, исследование инфекционных маркеров и маркеров метаболических нарушений, должны проводиться неоднократно. Необходимо оценивать концентрацию калия в крови (гипо- или гиперкалиемия). Эти клиничко-лабораторные показатели должны отслеживаться с помощью точного, современного автоматизированного оборудования. При ухудшении состояния больного клиничко-лабораторные исследования должны проводиться чаще. Мониторирование ЭКГ

(аритмии, ST-сегмент) необходимо во время острой фазы декомпенсации, особенно если ишемия или аритмия являются непосредственной причиной острой декомпенсации.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Мониторирование АД особенно важно при проведении терапии, АД необходимо контролировать регулярно каждые 5 мин до тех пор, пока не будет определена дозировка вазодилататоров, диуретиков и инотропных средств. Надежность неинвазивного автоматизированного плетизмографического измерения АД высока при отсутствии интенсивной вазоконстрикции и тахикардии.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Пульсоксиметрия является простым неинвазивным способом оценки сатурации кислорода (SaO_2). Точность пульсоксиметров обычно варьируется в пределах 2 % при условии отсутствия у больного симптомов кардиогенного шока. У пациентов с нестабильным состоянием при оксигенотерапии пульсоксиметрия проводится постоянно.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Сердечный выброс и преднагрузку можно оценивать неинвазивно с помощью доплер-ЭКГ.

Учитывая отсутствие доказательств преимущества того или иного метода исследования, выбор определенного метода осуществляется индивидуально.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Инвазивный мониторинг

Артериальная линия

Показанием для установки артериального катетера являются потребность в длительном измерении уровня АД при неустойчивой гемодинамике или необходимость многократного исследования артериальной крови. Частота осложнений при катетеризации лучевой артерии, как правило, низкая. Обычно применяют иглу № 20 со специальным катетером типа браунюли. Катетер должен быть коротким для того, чтобы максимально уменьшить повреждение эндотелия и не искажать форму пульсовой волны. Иглу вводят под углом 30° к поверхности кожи.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Центральное венозное давление (ЦВД)

Измерение ЦВД обеспечивается доступом к центральному венозному кровообращению и позволяет доставлять в русло жидкости и лекарственные препараты. Центральный венозный катетер может быть использован для мониторинга ЦВД и определения насыщения венозной крови кислородом (SvO_2) в верхней полой вене или правом предсердии.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности C

Однако при интерпретации показателей давления в правом предсердии необходимо соблюдать ос-

торожность, поскольку оно редко коррелирует с давлением в левом предсердии (и с давлением наполнения ЛЖ) у пациентов с ОСН. Показатели ЦВД могут также изменяться при массивной трикуспидальной регургитации и при вентилиции положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Катетеризация легочной артерии (ЛА)

Катетер для катетеризации легочной артерии — флотационно-баллонный катетер, измеряющий давление в верхней полой вене, правом предсердии, правом желудочке и ЛА, а также позволяющий оценить сердечный выброс.

Современные катетеры позволяют измерять сердечный выброс, а также насыщение кислородом смешанной венозной крови, конечно-диастолический объем правого желудочка и фракцию выброса, что позволяет всесторонне оценить показатели сердечно-сосудистой гемодинамики.

Хотя катетеризация ЛА не всегда показана для диагностики ОСН, она позволяет дифференцировать кардиогенный и некардиогенный механизмы развития ОСН у больных с конкурирующими заболеваниями сердца и легких. Катетеризацию ЛА часто используют для оценки ДЗЛК, сердечного выброса (СВ) и других гемодинамических показателей, которые необходимы при назначении терапии больным с тяжелыми диффузными поражениями легких или нарастанием гемодинамических нарушений, не разрешенных начальной эмпирической терапией [65–67]. Однако надо помнить, что ДЗЛК не является точным отражением конечно-диастолического давления левого желудочка (КДДЛЖ) у пациентов с митральным стенозом или аортальной регургитацией, легочными и окклюзивными заболеваниями, при межжелудочковой взаимозависимости, при высоком давлении в дыхательных путях, повышении жесткости левого желудочка (вследствие, например, левожелудочковой недостаточности, диабета, фиброза, применения инотропных препаратов, ожирения, ишемии). Тяжелая трикуспидальная регургитация, часто встречающаяся у пациентов с ОСН, может приводить к пере- или недооценке СВ, измеренного методом термодилуции.

По данным нескольких ретроспективных исследований, при катетеризации ЛА у пациентов с ОИМ было выявлено увеличение смертности у больных с катетеризацией ЛА [68–70]. Эти наблюдения частично объясняются различиями между исследуемыми (смешанными) группами [70–73].

Выполнять катетеризацию ЛА рекомендуется у гемодинамически нестабильных пациентов, не отвечающих на обычное традиционное лечение и у больных с сочетанием гипоперфузии и застойных явлений. В этих случаях катетеризация ЛА обеспечивает оптимальную желудочковую нагрузку жидкостью и ведение вазоактивной и инотропной лекарственной терапии [75] (табл. 5). Поскольку количество ослож-

Таблица 5

Общие терапевтические подходы при ОСН, полученные при инвазивном гемодинамическом мониторинге

Гемодинамические характеристики	Предлагаемые терапевтические подходы				
	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Сохраненный
СИ	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Сохраненный
ДЗЛК	Низкое	Высокое или нормальное	Высокое	Высокое	Высокое
Систолическое АД, мм рт. ст.		> 85	< 85	> 85	
Принципы лечения	Инфузия жидкости (растворов)	Вазодилататоры (нитропруссид, нитроглицерин), при необходимости инфузия растворов	Рассматриваются инотропные агенты (добутамин, допамин) и в/в диуретики	Вазодилататоры (нитропруссид, нитроглицерин) и в/в диуретики, рассматриваются инотропные препараты (добутамин, левосимендан, ингибиторы ФДЭ)	в/в диуретики при низком уровне систолического АД вазоконстрикторные инотропные препараты

Примечание: пациенты с ОСН: снижение СИ < 2,2 л / мин / м²; ДЗЛК: низкое < 14 мм рт. ст., высокое > 18–20 мм рт. ст.; СИ — сердечный индекс; ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах.

нений катетеризации ЛА увеличивается по мере его использования, введение катетера в ЛА производится при определенной необходимости (обычно для контроля объема инфузии жидкости) и удаляют катетер при дальнейшей его не востребовавности (при подборе оптимальной диуретической и вазодилатирующей терапии).

Класс Ib рекомендаций, уровень доказательности С

При кардиогенном шоке и длительном тяжелом синдроме малого сердечного выброса необходимо измерение сатурации кислорода в смешанной венозной крови в ЛА, как показателя экстракции кислорода тканями из крови ($\text{SaO}_2\text{—SvO}_2$). У пациентов с ОСН SvO_2 должен быть > 65 %. Тяжелая митральная регургитация может быть причиной ложного увеличения сатурации кислорода, измеренной при катетеризации ЛА.

Лечение ОСН

Общие принципы лечения ОСН

Инфекции: пациенты с ОСН подвержены инфекционным осложнениям, как правило, респираторного тракта и мочевых путей, септицемии или назокомиальной инфекции грам-положительными возбудителями. Пневмония у пожилых пациентов с ОСН может быть причиной ухудшения течения СН и одышки. Увеличение содержания СРБ и снижение основной фракции может быть единственным признаком инфекции, при этом лихорадка может отсутствовать. Обязательным является тщательный контроль за инфекцией и состоянием целостности кожного покрова. Рекомендовано проведение бактериологического исследования. При необходимости назначается ранняя антибиотикотерапия.

Диабет: ОСН сопровождается метаболическими нарушениями. Часто возникает гипергликемия. Назначение обычных гипогликемических препаратов должно быть прекращено. Следует использовать инсулины короткого действия, дозы которых подбирают под контролем концентрации глюкозы в крови. Нормальный уровень гликемии увеличивает выжи-

ваемость пациентов с СД в критически тяжелом состоянии [76].

Катаболический статус: отрицательный тепловой и азотистый баланс являются неблагоприятными прогностическими факторами при ОСН. Это связано со снижением теплового поглощения вследствие сниженной кишечной абсорбции. Лечение должно быть направлено на поддержание теплового и азотного баланса. Изменения концентрации сывороточного белка, так же как определение баланса азота, отражают изменения метаболического статуса.

Почечная недостаточность: существует связь между ОСН и почечной недостаточностью. Оба могут быть причинными факторами, усугублять или влиять на исход другого состояния. Мониторирование почечной функции обязательно. Сохранение почечной функции является основным требованием при выборе адекватной лечебной тактики у пациентов с СН.

Кислородотерапия при ОСН

Приоритетным в лечении пациентов с ОСН является достижение адекватной клеточной оксигенации для предотвращения дисфункции органов-мишеней и формирования полиорганной недостаточности. Таким образом, важно поддерживать SaO_2 в пределах нормальных значений (95–98 %) для оптимизации транспорта кислорода и оксигенации тканей и органов.

Класс Ib рекомендаций, уровень доказательности С

Обеспечение проходимости дыхательных путей является обязательным условием нормализации уровня SaO_2 . При неэффективности обычных мероприятий, направленных на улучшение оксигенации тканей, выполняют интубацию трахеи.

Класс Ib рекомендаций, уровень доказательности С

Нет убедительных данных, подтверждающих, что увеличение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) приводит к улучшению результатов терапии. Доступные данные спорны. Результаты опубликованных исследований демонстрируют, что гипероксия может быть ассоциирована со снижением коронарного кровотока и уменьшением СВ, повышением АД и общего сосудистого сопротивления. При рандомизации

200 пациентов с ОИМ была выявлена тенденция к увеличению летальности и развитию желудочковой тахикардии как при вдыхании кислорода через различные маски, так и при вдыхании обычного воздуха [67].

Назначение повышенных концентраций кислорода (FiO_2) при гипоксемии у пациентов с ОСН бесспорно оправдано.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности C

Применение увеличенных концентраций кислорода у пациентов без признаков гипоксемии спорно и может ухудшить их состояние [77].

Вентиляционная поддержка без интубации трахеи (неинвазивная вентиляция)

Используются два метода неинвазивной вентиляционной поддержки с созданием положительного давления в дыхательных путях: СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) и РЕЕР (положительное давление в конце выдоха). Неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением в дыхательных путях — метод обеспечения механической вентиляции легких у пациентов, не нуждающихся в интубации трахеи. Есть строгие рекомендации — один из этих двух методов должен использоваться до интубации трахеи (ИТ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Использование неинвазивных методов вентиляции резко уменьшает потребность в проведении ИТ, ИВЛ и позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений.

Объяснение

Применение СРАР предотвращает и расправляет ателектазы, увеличивает легочные объемы, уменьшает вентиляционно-перфузионный дисбаланс, внутрилегочный шунтовой кровоток, улучшает комплайнс легких, снижает трансдиафрагмальное давление и снижает диафрагмальную активность, а также повышает оксигенацию. НВЛ с положительным давлением предусматривает доставку больному некоторого объема кислорода / смешанного воздуха от респиратора в заданном режиме давления через носовую или лицевую маску.

Показания для проведения НВЛ с положительным давлением при левожелудочковой недостаточности

Было проведено пять рандомизированных исследований [78, 82] и выполнен мета-анализ [83], в которых сравнили эффективность СРАР со стандартной терапией у больных с кардиогенным отеком легких. Эти исследования убедительно подтвердили, что НВЛ уменьшает потребность в проведении ИТ и ИВЛ, снижает внутрибольничную летальность. В настоящее время существует немного данных относительно долгосрочной перспективы проведения НВЛ.

СРАР у больных с СН улучшает оксигенацию, уменьшает симптомы и признаки ОСН и, в конечном итоге, снижает необходимость в интубации трахеи.

Исследование было относительно небольшим и поэтому не выявило статистически значимого снижения летальности. Однако недостаточно доказательств о вредном потенциале проведения СРАР.

Заключение

Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что проведение НВЛ (СРАР и РЕЕР) при остром кардиогенном отеке легких значительно сокращают потребность в проведении ИТ и ИВЛ.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности A

В настоящее время нет убедительных данных, доказывающих, что НВЛ значительно снижает летальность; однако наблюдается некоторая тенденция к ее уменьшению.

Искусственная вентиляция легких с интубацией трахеи при ОСН

ИВЛ с ИТ не должна проводиться для лечения гипоксемии, которая может быть восстановлена кислородотерапией, СРАР и НВЛ, а выполняется для изменения утомления дыхательной мускулатуры, индуцированной ОСН. Утомление дыхательной мускулатуры — самая частая причина эндотрахеальной интубации и ИВЛ и может быть следствием уменьшения доставки кислорода, связанной с гипоксемией (при отеке легких) и низким СВ. Утомление дыхательной мускулатуры может проявиться уменьшением ЧД, которая связана с гиперкапнией и спутанным сознанием. Интубация трахеи и ИВЛ необходимы для того, чтобы:

- 1) уменьшить респираторный дистресс-синдром (уменьшение работы дыхания);
- 2) защитить дыхательные пути от желудочной регургитации;
- 3) улучшить легочный газообмен, главным образом полностью изменить гиперкапнию и гипоксемию, если пациент без сознания позволяет проводить анестезию;
- 4) гарантировать бронхиальный лаваж и предотвратить бронхиальную закупорку и ателектаз.

Инвазивная искусственная вентиляция легких должна проводиться только в тех случаях, когда при ОДН нет эффекта от терапии вазодилататорами, кислородотерапией, СРАР или НВЛ. Таким образом, показаниями к ИВЛ являются остановка дыхания, выраженные нарушения сознания (сопор, кома), нестабильная гемодинамика (критерии шока), утомление дыхательных мышц.

Лечение

Морфин и его аналоги при ОСН

Общепринято назначать морфин на начальных этапах лечения тяжелой ОСН, особенно у больных с одышкой и психомоторным возбуждением.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности B

Морфин вызывает венодилатацию, дилатацию мелких артерий и урежает ЧСС [87]. В большинстве исследований применялось болюсное внутривенное (в/в) введение морфина в дозе 3 мг, что позволило уменьшить одышку и другие симптомы у больных с ХСН и ОСН. При необходимости такая дозировка морфина может быть повторена.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия показана при лечении ОКС с или без СН [42], а также при фибрилляции предсердий [44]. Имеется меньшая доказательность для введения нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) при ОСН. По данным крупного плацебо контролируемого исследования, лечение эноксипарином в дозе 40 г п/к у пациентов с ОСН не вызывает клинического улучшения, но снижает риск развития венозных тромбозов [88]. До настоящего времени не проводилось больших сравнительных исследований эффективности НФГ (в дозе 5 000 ЕД 2 или 3 раза в день) и низкомолекулярного гепарина. Обязателен тщательный контроль коагуляционной системы у пациентов с ОСН и сопутствующей печеночной недостаточностью. НМГ противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл / мин или должен применяться с чрезвычайной осторожностью под контролем уровня анти-Ха.

Сосудорасширяющие средства при лечении ОСН

Вазодилататоры показаны большинству пациентов с ОСН как препараты первой линии, при гипоперфузии, сопровождающейся адекватным уровнем АД и симптомами застойных явлений с низким диурезом, вазодилататоры улучшают периферическое кровообращение и снижают преднагрузку (табл. 6).

Нитраты

Нитраты уменьшают застойные явления в легких, существенно не влияя на ударный объем и не приводят к увеличению потребности миокарда в кислороде при острой недостаточности левого сердца, особенно у больных с ОКС. Небольшие дозы нитратов вызывают только венодилатацию и не влияют на тонус артери-

ол, но поскольку дозу нитратов постепенно увеличивают, то это приводит к дилатации артерий, включая коронарные. Соответствующие дозы нитратов вызывают сбалансированную дилатацию венозных и артериальных сосудов, уменьшая таким образом левожелудочковую пред- и постнагрузку, не ухудшая тканевой перфузии. Влияние нитратов на СВ зависит от предшествующего лечения постнагрузки и преднагрузки на сердце и от способности сердечного ответа на индуцированное барорецепторами повышение симпатического тонуса.

Первоначальное лечение можно начать с перорального приема нитратов, хотя при ОИМ при внутривенной инфузии нитратов также может развиваться толерантность, и со временем нитраты теряют свою вазодилатирующую активность. По результатам двух рандомизированных исследований при ОСН была доказана эффективность комбинации в/в нитратов с фуросемидом. Титрование самой высокой гемодинамически переносимой дозы нитратов с низкой дозой фуросемида превосходит монотерапию диуретиком в высокой дозе.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности В

Результаты рандомизированного исследования по тестированию болюсных инъекций фуросемида и изосорбида динитрата показали большую эффективность высокой дозы в/в нитратов по сравнению с фуросемидом при лечении тяжелого отека легких [89].

При практическом использовании, нитраты имеют эффект кривой U-формы. Если назначить недостаточные (субоптимальные) дозы вазодилататоров, можно получить ограниченный эффект в предупреждении рецидивов ОСН. Однако назначение больших доз нитратов может также снизить их эффективность. Недостатком нитратов является быстрое развитие толерантности, особенно при назначении высоких доз в/в, ограничивая их эффективность только 16–24 часами. Назначают нитраты в дозах, направленных на достижение оптимальной вазодилатации, увеличение сердечного индекса (СИ) и уменьшения ДЗЛК. Неадекватная вазодилатация может вызвать резкое снижение АД, которое приводит к нестабильности гемодинамики.

Таблица 6
Показания и дозы вазодилататоров при ОСН

Вазодилататоры	Показания	Дозировки	Основные побочные эффекты	Другое
Глицерил Тринитрат, 5-монострат	ОСН при адекватном уровне АД	Начальная доза 20 мг / мин, повышают до 200 мг / мин	Гипотония, головная боль	Толерантность при длительном использовании
Изосорбид динитрат	ОСН при адекватном уровне АД	Начальная доза 1 мг / ч, повышают до 10 мг / ч	Гипотония, головная боль	Толерантность при длительном использовании
Нитропруссид натрия	Гипертонический криз, кардиогенный шок в сочетании с инотропными средствами	0,3–5 мг / кг / мин	Гипотония, Интоксикация изоцианатами	Лекарственная фоточувствительность
Незиритид*	Острая декомпенсация СН	Болюсное введение 2 мг / кг + инфузия 0,015–0,03 мг / кг / мин	Гипотония	–

Примечание: * — ограниченная продажа по рекомендациям европейских стран.

Нитроглицерин применяется перорально, ингаляционно [глицерилнитрат спрей 400 мкг (2 вдоха каждые 5–10 мин)] или букально (изосорбид динитрат 1 или 3 мг) под контролем АД. В/в назначение и дозирование нитратов (начальная доза глицерилнитрата 20 мкг / мин и увеличение дозы до 200 мкг / мин или изосорбид динитрат 1–10 мг / ч) должно проводиться с чрезвычайной осторожностью при тщательном контроле АД. Нитраты применяют с осторожностью у больных с аортальным стенозом. Доза нитратов должна быть уменьшена, если систолическое АД ниже 90–100 мм рт. ст. и введение должно быть прекращено, если АД продолжает снижаться. С практической точки зрения необходимо достигнуть снижения АД в среднем на 10 мм рт. ст.

Нитропруссид натрия

Нитропруссид натрия (введение начинают с 0,3 мкг / кг / мин с последующим тщательным титрованием до 1 мкг / кг / мин или до 5 мкг / кг / мин) рекомендован больным с тяжелой СН с преобладающим увеличением постнагрузки (гипертоническое сердце, митральная регургитация).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Дозу нитропруссида натрия титруют с осторожностью, для чего обычно требуется инвазивный артериальный контроль и строгое наблюдение. Длительное назначение нитропруссида натрия может вызвать интоксикацию, что связано с токсичностью его метаболитов (тиоцианат и цианид). Интоксикация тиоцианатами часто наблюдается у больных с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. В настоящее время нет необходимого количества контролируемых исследований эффективности нитропруссида натрия при ОСН, применение нитропруссида натрия при ОИМ сомнительно [90]. Нитропруссид натрия имеет узкие показания к назначению в целях избежания действия его побочных отрицательных эффектов. При ОСН, вызванной ОКС, использование нитратов оправдано, но нитропруссид натрия следует назначать с осторожностью, поскольку он может вызвать "коронарный синдром обкрадывания" [91, 92].

Незиритид

Незиритид относится к новому классу вазодилаторов, который был сравнительно недавно разработан для лечения ОСН [52]. Незиритид — рекомбинантный человеческий мозговой пептид или BNP, идентичный эндогенному гормону, продуцируемому желудочком в ответ на перерастяжение стенки, гипертрофию и перегрузку объемом. Незиритид в равной степени расширяет вены, артерии и коронарные сосуды, уменьшает преднагрузку и постнагрузку, увеличивает СВ без прямого инотропного эффекта.

Системная инфузия незиритида у больных с застойной СН положительно влияет на гемодинамику в результате увеличения экскреции ионов натрия и

супрессии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [93]. Применение незиритида сопровождается субъективным уменьшением симптоматики, снижением одышки. Доказано, что незиритид в комбинации с в/в нитроглицерином более эффективно улучшает гемодинамику меньшим количеством нежелательных побочных эффектов [94]. Клинический эксперимент с незиритидом все еще ограничен. Незиритид может вызвать гипотонию, и у некоторых пациентов его применение неэффективно [94].

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция не рекомендованы для лечения ОСН. Дилтиазем, верапамил и дигидропиридин противопоказаны.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) при ОСН

Показания

Ингибиторы АПФ не применяют на начальном этапе лечения у стабильных пациентов с ОСН.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Но поскольку эти пациенты имеют высокий риск, ингибиторы АПФ играют определенную роль в раннем лечении пациентов с ОСН и ОИМ. Все еще ведутся дебаты по отбору пациентов и выбору времени инициирования терапии ингибиторами АПФ.

Эффекты и механизм действия

Гемодинамические эффекты ингибиторов АПФ определяются блокированием превращения ангиотензина I в ангиотензина II и увеличением содержания брадикинина, который в свою очередь уменьшает ОПСС, блокирует процессы ремодулирования ЛЖ и вызывает экскрецию натрия с мочой. Кратковременное лечение ингибиторами АПФ сопровождается уменьшением образования ангиотензина II и альдостерона, а также повышением содержания ангиотензина I и плазменной активности ренина.

Ингибиторы АПФ уменьшают почечное сосудистое сопротивление, увеличивают почечный кровоток и вызывают экскрецию натрия и воды. Гломерулярный уровень фильтрации остается неизменным или снижается незначительно и таким образом, снижается фильтрационная фракция. Это происходит вследствие преимущественной дилатации отводящей артериолы, что приводит к снижению гломерулярного капиллярного гидростатического давления и гломерулярной фильтрации. Преимущественная дилатация отводящей артериолы при лечении иАПФ имеет два механизма — ослабление вазоконстрикторного действия ангиотензина II, а также усиление вазодилатации брадикинином, который проявляет прямые тубулярные эффекты. Дилатация артериол канальцев сопровождается усилением экскреции натрия с мочой, которая происходит вследствие улучшения почечной гемодинамики и снижения образования альдостерона.

Таблица 7
Применение диуретиков при ОСН

Стартовая доза всегда подбирается индивидуально в зависимости от клинического состояния (см. табл. 8)
Доза титруется согласно клиническому ответу на терапию диуретиками
Снижается доза при контроле уровня жидкости
Мониторинг K^+ , Na^+ в сыворотке крови и почечной функции каждый день или через день, согласно диуретическому ответу
Возмещение K^+ и Mg^{2+}
В случае диуретической резистентности (см. табл. 10)

До сих пор не проведено исследование эффективности ингибиторов АПФ при ОСН. В основном при исследованиях эффективности ингибиторов АПФ у больных с ОСН после перенесенного ИМ оценивали отдаленные результаты [95, 96]. Недавно проведенный метаанализ зафиксировал уменьшение летальности в течение первых 30 дней на 7,6 % в группе плацебо и на 7,1 % в основной группе, где применялись иАПФ (относительное сокращение риска 7 %, $P < 0,004$).

Результаты многочисленных исследований подтвердили, что ингибиторы АПФ приводят к относительному и абсолютному снижению летальности у больных с высоким риском [97].

Практическое использование

Необходимо избегать в/в назначения ингибиторов АПФ. Начальная доза ингибиторов АПФ должна быть низкой и прогрессивно увеличиваться после ранней в пределах 48 ч стабилизации состояния больного под контролем уровня АД и функции почек. Длительность терапии ингибиторами АПФ после начала лечения составляет не менее 6 нед.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности A

Ингибиторы АПФ используют с осторожностью у больных с крайне низким СВ, поскольку они могут

значительно снижать гломерулярную фильтрацию. Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек), наличие двустороннего стеноза почечной артерии. Избегают назначения нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне лечения иАПФ.

Диуретики (мочегонные средства)

Показания

Назначение мочегонных средств показано больным с ОСН, декомпенсацией СН при наличии симптомов избыточной задержки жидкости.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности B

Доказанная симптоматическая эффективность и клиническое признание диуретиков мешали проведению формальной оценки их безопасности и профиля их эффективности и влияния на исход у больных с застойной СН в крупных масштабных рандомизированных клинических исследованиях [98, 99]. По тем же причинам, данные относительно эффективности и толерантности различных мочегонных препаратов недостаточны и в настоящее время поощряются дальнейшие клинические исследования с позиций "доказательной медицины".

Эффекты и механизмы действия

Мочегонные средства увеличивают диурез, усиливая экскрецию воды, хлорида натрия и других ионов, что приводит к уменьшению объема жидкости в русле и внеклеточных пространствах, уменьшению застойных явлений в легких и во всем организме. Диуретики снижают давление наполнения правого и левого желудочков [98, 99]. Внутривенные петлевые диуретики также вызывают вазодилатирующий эффект, проявляющийся ранним (5–30 мин) снижением

Таблица 8
Дозы диуретических препаратов

Выраженность задержки жидкости	Диуретики	Дозы, мг	Комментарии, пояснения
Умеренная	Фуросемид (<i>Furosemid</i>)	20–40	Р/о или в/в в зависимости от клинических симптомов
	или Буметанид (<i>Bumetanide</i>)	0,5–1,0	Титровать дозу в зависимости от клинического ответа
	или Торасемид (<i>Toraseמיד</i>)	10–20	Контроль содержания Na^+ , K^+ , креатинина и АД
Тяжелая	Фуросемид	40–100	в/в введение
	или инфузия Фуросемида	5–40 мг / ч	лучше очень высокие болюсные дозы
	Буметанид, или Торасемид	1–4 20–100	р/о или в/в р/о
Неподдающаяся петлевым диуретикам	Гидрохлоротиазид (<i>Hydrochlorothiazide</i>)	25–50 2 р. / сут.	Комбинация с петлевыми диуретиками лучше, чем монотерапия очень высокими дозами петлевых диуретиков
	или Метолазон (<i>Metolaxone</i>)	2,5–10 1 р. / сут.	Метолазон более эффективен при клиренсе креатинина < 30 мл / мин
	или Спиринолактон (<i>Spironolactone</i>)	25–50 1 р. / сут.	Спиринолактон лучше для пациентов с почечной недостаточностью и нормальным/или низким уровнем сывороточного K^+
Случаи алкалоза	Ацетазоламид (<i>Acetazolamide</i>)	0,5	в/в введение
Неподдающаяся петлевым диуретикам и тиазидным препаратам	Допамин (<i>Dopamine</i>) для почечной вазодилатации или Добутамин (<i>Dobutamine</i>) в качестве инотропного агента		Рекомендуется ультрафильтрация или гемодиализ при сопутствующей почечной недостаточности

ем давления в правом предсердии и ДЗЛК [100]. При назначении высоких болюсных доз (> 1 мг / кг) существует риск развития рефлекторной вазоконстрикции. В противоположность этому, постоянное применение мочегонных средств при тяжелой декомпенсированной СН нормализует состояние нагрузки и уменьшает нейрогормональную активацию в короткий срок [101]. При острых коронарных синдромах назначение малых доз диуретиков предпочтительнее вазодилатирующих средств [102].

Практическое использование

У больных с ОСН предпочтение отдается применению внутривенных петлевых диуретиков (фуросемид, буметанид, торасемид) с мощным мочегонным эффектом. Терапия диуретиками может быть начата на догоспитальном этапе [89, 102, 104], дозу титруют в соответствии с диуретическим ответом и уменьшением застойных явлений. Выявлено, что длительная инфузия фуросемида или торасемида более эффективна, чем болюсное введение препаратов [105, 110]. Тиазид [111, 113] и спиронолактон [114] могут использоваться в комбинации с петлевыми диуретиками. Сочетание малых доз препаратов более эффективно, чем монотерапия высокими дозами, и сопровождается снижением риска развития побочных эффектов [111, 114]. Комбинация петлевых диуретиков с добутамином, допамином [106] или нитратами [102] также является эффективна, вызывает меньше побочных эффектов, чем увеличение дозы диуретических средств [115].

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Диуретическая резистентность

Выделяют раннюю и позднюю резистентность к диуретикам [116]. Резистентность к мочегонным средствам у больных с ОСН связана с плохим прогнозом [117]. Часто развивается у больных с хронической тяжелой СН на фоне длительной терапии диуретиками, хотя есть сообщения, что резистентность может развиваться после острого уменьшения ОЦК внутривенными петлевыми диуретиками [118]. Резистентность к мочегонным препаратам является следствием многих факторов (табл. 9) [116, 118]. Исследуются различные терапевтические подходы для снижения резистентности к диуретическим средствам (табл. 10). Некоторые авторы отмечают, что непрерывное введение фуросемида вызывает больший клинический эффект, чем болюсное его введение [119].

Побочные эффекты

Хотя мочегонные средства успешно применяют у большинства пациентов, частые побочные эффекты могут быть жизнеугрожающими. Они заключаются в нейрогормональной активации, особенно ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [112]; гипокалиемии, снижении концентрации магния и хлора, алкалозе, которые

Таблица 9
Причины устойчивости к диуретикам

Уменьшение ОЦК
Нейрогормональная гиперактивация
Расстройство Na^+ после уменьшения ОЦК
Гипертрофия дистальных нефронов
Снижение клубочковой фильтрации (почечная недостаточность)
Снижение почечной перфузии (низкий выброс)
Замедление абсорбции в ЖКТ при приеме таблетированных диуретиков
Несоответствие между лекарствами или диетой (высокое потребление поваренной соли)

Таблица 10
Аспекты преодоления резистентности к диуретикам

Ограничение потребления натрия / H_2O и контроль концентрации электролитов [113]
Восполнение объема при гиповолемии [113]
Повышение дозы и / или кратности применения диуретиков [109, 116]
Применение в виде в/в болюсных введений (более эффективны, чем таблетированные) [113] или в/в инфузии (более эффективны, чем высокие дозы в/в болюсного введения) [103–107, 116]
Комбинация диуретиков: [108]
Фуросемид + гипохлортиазид [109],
Фуросемид + спиронолактон [111],
Метолазон + фуросемид (сочетание эффективно при почечной недостаточности) [110, 107]
Комбинация диуретиков с допамином [112] или добутамином [117]
Уменьшение дозы иАПФ [118] или использование очень малых доз иАПФ [118, 119]
Применение ультрафильтрации или диализа, если терапия неэффективна [120]

могут вести к тяжелым аритмиям [106]; нефротоксичности и усугублению почечной недостаточности [115, 120]. Чрезмерный диурез может снизить венозное давление, легочное давление заклинивания и диастолическое наполнение, ведя к сокращению ударного объема и СВ, особенно у больных с тяжелой СН, преобладающей диастолической недостаточностью или ишемической дисфункцией правого желудочка. Внутривенное назначение ацетазоламида (одна или две дозы) может быть полезным в коррекции алкалоза [121].

Новые диуретические средства

Исследуют некоторые новые препараты с мочегонными и другими эффектами, включая антагонисты рецептора вазопрессина V2, мозговой натрийуретический пептид и антагонисты аденозиновых рецепторов. Антагонисты рецептора вазопрессина V2 ингибируют действие вазопрессина в собирательных канальцевых протоках. Диуретический эффект этих препаратов независим от концентрации натрия, в связи с чем их можно применять при гипонатриемии. Антагонисты аденозиновых рецепторов проявляют эффект мочегонных средств, уменьшают проксимальную канальцевую реабсорбцию натрия и воды, не усиливая выведение калия с мочой.

β -блокаторы**Показания к назначению β -блокаторов**

До настоящего времени не исследована эффективность β -блокаторов при ОСН. До 1997 года ОСН рассматривали как противопоказание для применения β -блокаторов. Пациенты после перенесенного ОИМ с большим количеством хрипов в базальных отделах легких или с гипотонией были исключены из ранних исследований. У больных с ОИМ без явных признаков СН или гипотонии, β -блокаторы уменьшают размер ишемического очага, снижают риск развития жизнеугрожающих аритмий и уменьшают интенсивность болевого синдрома [43, 122, 124].

Можно назначать в/в β -блокаторы больным с ишемической загрудинной болью, рефрактерной к терапии опиатами, текущей ишемией, артериальной гипертензией, тахикардией и аритмией. Исследования последних лет показали, что применение в/в метопролола в ранние сроки после ОИМ с последующей пероральной терапией в течение 3 мес. приводит к уменьшению риска развития СН [125]. Комбинация метопролола и в/в фуросемида улучшает прогноз и выживаемость больных с застойными явлениями в легких [126]. Инвазивный гемодинамический контроль, проведенный в исследовании MIAAMI у пациентов с повышенным до 30 мм рт. ст. ДЗЛК показал, что метопролол уменьшает давление наполнения [128].

Практическое использование

У больных с явными признаками ОСН и большим количеством хрипов в базальных отделах легких β -блокаторы следует применять осторожно. Можно рекомендовать внутривенное использование метопролола у пациентов с продолжающейся ишемией и тахикардией.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Однако у больных с ОИМ, стабилизированных после развития ОСН, β -блокаторы назначают в ранние сроки.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности B

У больных с ОСН лечение β -блокаторами должно быть начато при стабилизации состояния после острого эпизода (обычно после 4 дней).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности A

Бисопролол, карведилол или метопролол в таблетированной форме назначают в малых дозах, постепенно увеличивая их до доз, рекомендуемых в больших клинических исследованиях. β -блокаторы могут чрезмерно уменьшить АД и ЧСС, максимальную их дозу определяют индивидуально у каждого пациента в зависимости от ответа на терапию. Как правило, пациенты, принимающие амбулаторно β -блокаторы и госпитализированные по поводу ухудшения СН, должны продолжать их прием, если нет необходимости в инотропной поддержке.

Инотропные препараты**Клинические показания**

Инотропные средства показаны при периферической гипоперфузии (гипотония, снижение почечной функции) с застойными явлениями или без, с отеком легких, рефрактерным к средним дозам диуретиков и вазодилаторов (рис. 6).

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности C

Использование инотропных препаратов потенциально вредно, поскольку увеличивает потребность в кислороде и нагрузку кальцием. Применение их требует осторожности [129].

У больных с декомпенсированной ХСН клинические симптомы и прогноз болезни напрямую зависят от состояния гемодинамики. То есть основной

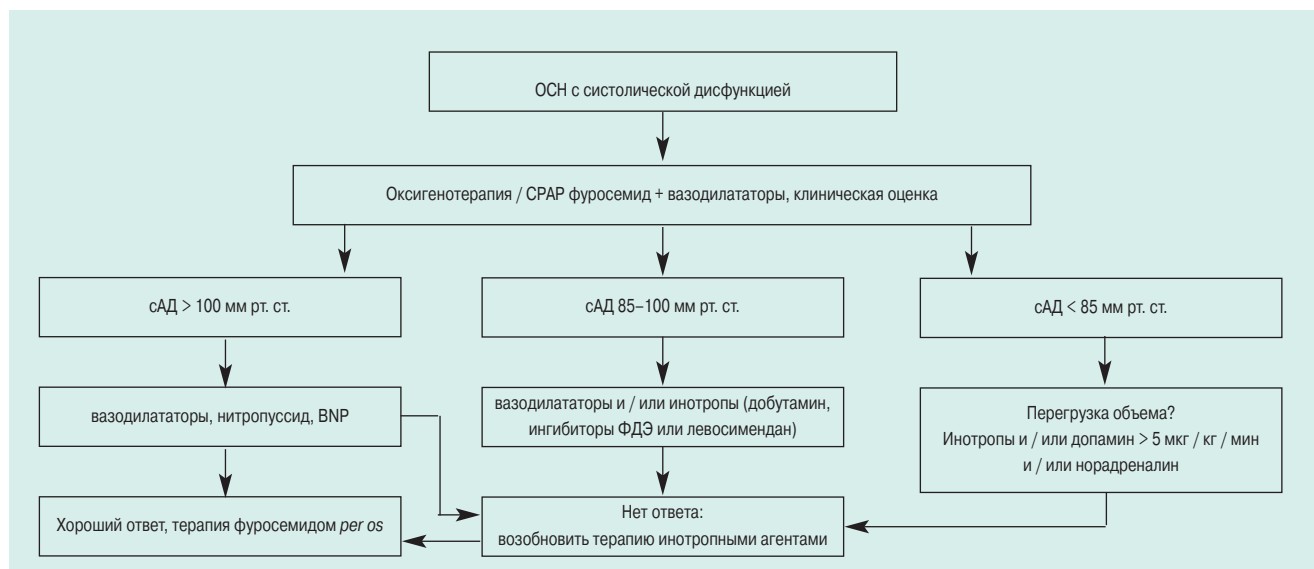


Рис. 6. Рекомендуемые инотропные препараты ОСН

целью терапии является улучшение гемодинамических параметров, и инотропные агенты могут быть полезны. Улучшению гемодинамических параметров частично препятствует увеличение риска развития аритмий и, в некоторых случаях, ишемия миокарда и возможная отдаленная прогрессия миокардиальной дисфункции, вызванной чрезмерным увеличением расхода энергии [129, 130]. Однако отношение пользы и потенциального риска не может быть одинаковым для всех инотропных агентов. Только применение инотропов, стимулирующих β_1 -адренергические рецепторы, увеличивает цитоплазматическую миокардиальную клеточную концентрацию кальция и сопряжено с большим риском [131, 132]. Было проведено несколько контролируемых исследований эффективности и безопасности инотропных препаратов у больных с ОН, и лишь в немногих оценена клиническая симптоматика и тяжесть СН, а также их отдаленный прогноз, определяемый терапией [132].

Допамин

Допамин — эндогенный катехоламин и предшественник норадреналина. Его эффекты дозо-зависимы, действие происходит через три группы рецепторов: допаминергические, β -адренергические и α -адренергические [133].

В низких дозах (< 2 мкг / кг / мин в/в) допамин действует только на периферические допаминергические рецепторы и понижает периферическое сопротивление как напрямую, так и косвенно. Преобладает вазодилатация почечных, висцеральных, коронарных и мозговых сосудов. В этой дозе допамин улучшает почечный кровоток, гломерулярную фильтрацию, диурез и экскрецию натрия, увеличивает ответ на диуретические средства у больных с почечной гипоперфузией и с почечной недостаточностью [133, 136].

В более высоких дозах (> 2 мкг / кг / мин в/в) допамин стимулирует β -адренергические рецепторы непосредственно и косвенно, с последовательным увеличением сокращений миокарда и сердечного выброса. В дозах > 5 мкг / кг / мин допамин действует на адренергические рецепторы с увеличением периферического сосудистого сопротивления [137].

Эффекты допамина у больных с ОН были изучены только в сравнительно небольшом исследовании [133, 135, 136], не было проведено контролируемых исследований пролонгированных эффектов на почечную функцию и выживание больных. Кроме того, не определено потенциальное неблагоприятное влияние допамина на функцию гипофиза, Т-лимфоцитарную реактивность, желудочно-кишечную перфузию, чувствительность хеморецепторов и вентиляцию [138, 139].

Добутамин

Добутамин — положительный инотропный агент, действующий главным образом через стимуляцию β_1 - и β_2 -рецепторов в отношении 3 : 1 [133, 137]. Его

клиническое действие — результат прямого дозо-зависимого положительного инотропного и хронотропного эффектов [140, 141] и вторичной адаптации к увеличенному СВ, уменьшение симпатического тонуса у пациентов с СН, которое ведет к снижению сосудистого сопротивления [17]. Благоприятные эффекты добутамина индивидуальны для каждого пациента. В малых дозах добутамин вызывает умеренную артериальную вазодилатацию и увеличение ударного объема путем уменьшения постнагрузки. В больших дозах добутамин вызывает вазоконстрикцию [91].

ЧСС обычно увеличивается в зависимости от дозы (добутамин вызывает меньшую, по сравнению с другими катехоламинами, дилатацию). Однако у больных с фибрилляцией предсердий ЧСС может увеличиться до нежелательной частоты вследствие предсердно-желудочкового проведения. Системное АД обычно увеличивается незначительно, но может оставаться стабильным или снижаться. Давление в ЛА и капиллярное давление заклинивания обычно уменьшаются, но могут остаться устойчивыми или даже увеличиться у некоторых больных с СН [133, 137, 142].

Увеличение диуреза, наблюдаемое на фоне введения добутамина у больных с ХСН — результат улучшения гемодинамики с увеличением почечного кровотока в ответ на улучшение СВ.

Практическое использование

Допамин может использоваться как инотроп (> 2 мкг / кг / мин в/в) при ОН с гипотонией. Инфузия малых доз допамина (≤ 2 – 3 мкг / кг / мин в/в) может использоваться для улучшения почечного кровотока и диуреза при декомпенсации СН с гипотонией и снижением диуреза. Однако если не отмечается никакой реакции на допамин, введение должно быть прекращено (табл. 11) [143].

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности С

Добутамин используется для увеличения СВ. Обычно начальная скорость инфузии — 2 – 3 мкг / кг / мин с насыщающей дозы. Скорость введения лекарственного средства может быть изменена в зависимости от симптомов, диуретического ответа или гемодинамического мониторинга. Гемодинамические эффекты добутамина пропорциональны его дозе, которая может быть увеличена до 20 мкг / кг / мин. Элиминация лекарственного средства происходит быстро после прекращения инфузии, что достаточно удобно в интенсивной терапии.

У больных, получающих β -блокаторы (метопролол), дозы добутамина увеличивают до 15 – 20 мкг / кг / мин для восстановления его инотропного эффекта [144]. Эффект добутамина отличается у больных, получающих карведилол: возможно увеличение легочного сосудистого сопротивления в течение инфузии повышенной дозы добутамина (5 – 20 мкг / кг / мин) [145].

Таблица 11
Использование положительных инотропных агентов

Препараты	Болюсное введение	Инфузия (в/в капельно)
Добутамин (<i>Dobutamine</i>)	–	2–20 мкг / кг / мин (β +)
Допамин (<i>Dopamine</i>)	–	< 3 мкг / кг / мин: почечный эффект (δ +) 3–5 мкг / кг / мин: инотропный (β +) > 5 мкг / кг / мин: (β +); вазопрессор (α +)
Милринон (<i>Milrinone</i>)	25–75 мкг / кг в течение 10–20 мин	0,375–0,75 мкг / кг / мин
Эноксимон (<i>Enoximone</i>)	0,25–0,75 мг / кг	1,25–7,5 мкг / кг / мин
Левосимендан (<i>Levosimendan</i>)	12–24 мкг / кг* в течение 10 мин	0,1 мкг / кг / мин и может быть снижен до 0,05 или увеличен до 0,2 мкг / кг / мин
Норадреналин (норэпинефрин) (<i>Norepinephrine</i>)	–	0,2–1,0 мкг / кг / мин
Адреналин (эпинефрин) (<i>Epinephrine</i>)	1 мг может быть введен в/в в отделении реанимации, можно повторить через 3–5 мин, эндотрахеальный путь не благоприятен	0,05–0,5 мкг / кг / мин

Примечание: * — современная рекомендуемая доза. У пациентов с гипотонией рекомендуют начинать терапию с таблетированных форм.

На основе отдельных гемодинамических данных, инотропный эффект добутамина совокупен эффекту ингибиторов фосфодиэстеразы (иФДЭ), комбинация иФДЭ и добутамина продуцирует положительный инотропный эффект в большей степени чем каждый лекарственный препарат в отдельности [145, 146].

Длительное введение добутамина (> 24–48 ч) приводит к развитию толерантности с частичной потерей гемодинамических эффектов [137]. При прекращении введения добутамина может возникнуть синдром отмены, что проявляется в рецидиве гипотонии, застойных явлений или почечной недостаточности. Для предотвращения "синдрома отмены" используют пошаговое снижение дозы добутамина (по 2 мкг / кг / мин через день) и оптимизируют пероральную сосудорасширяющую терапию, назначая гидралазин и / или ингибиторы АПФ [147].

Инфузия добутамина сопровождается увеличением риска развития предсердных и желудочковых аритмий. Этот эффект дозозависим [148, 149]. Также следует остерегаться выраженного повышения возбудимости миокарда у больных с гибернацией миокарда [150]. Фактором ограничения использования добутамина может быть тахикардия. У некоторых больных с коронарными заболеваниями введение добутамина может вызвать боль в груди. До настоящего времени не проведено контролируемых исследований оценки эффективности и безопасности применения добутамина у пациентов с ОСН. В ряде публикаций указано на увеличение количества сердечно-сосудистых осложнений [54, 131].

В настоящее время добутамин используется при признаках периферической гипоперфузии (гипотония, уменьшение почечной функции) с или без застойных явлений, при отеке легких, невосприимчивом к мочегонным препаратам и сосудорасширяющим средствам в стандартных дозах (табл. 11).

Класс Па рекомендаций, уровень доказательности С

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Тип III ингибиторов фосфодиэстеразы (иФДЭ) блокирует распад циклического аденозинмонофосфата

(цАМФ) в АМФ. Милринон и эноксимон — ингибиторы ФДЭ, используемые в клинической практике. У пациентов с СН применение иФДЭ увеличивает СВ и ударный объем с сопутствующим уменьшением давления в ЛА, ДЗЛА, системного и легочного сосудистого сопротивления [137, 151]. Гемодинамический профиль является промежуточным между вазодилататорами (нитропруссид) и инотропными препаратами (добутамин) [142]. Эти эффекты иФДЭ могут сохраняться даже при сопутствующей терапией β -блокаторами [136, 144, 152].

Тип III иФДЭ показаны при признаках периферической гипоперфузии с застойными явлениями или без застоя, рефрактерных к мочегонным средствам и средним дозам сосудорасширяющих средств при сохраненном уровне АД.

Класс Па рекомендаций, уровень доказательности С

Ингибиторы ФДЭ могут рассматриваться как альтернатива добутамина у больных, получающих β -блокаторы и / или при неадекватной реакции на добутамин.

Класс Пб рекомендаций, уровень доказательности С

В практике милринон применяется болюсно в дозе 25 мкг / кг в течение 10–20 мин с последующим непрерывным введением 0,375–0,75 мкг / кг / мин. Лечение эноксимоном также начинают с болюсного введения 0,25–0,75 мг / кг с последующей непрерывной инфузией 1,25–7,5 мкг / кг / мин [148] (табл. 11). Гипотония, вызванная чрезмерной периферической венодилатацией, — неблагоприятный эффект иФДЭ, наблюдаемый главным образом у пациентов с низким давлением наполнения. Начало постоянной инфузии без предварительного болюсного введения в ряде случаев может предотвратить развитие гипотонии. При длительной инфузии амринона возможна тромбоцитопения, относительно редко тромбоцитопению вызывают милринон (в 0,4 % случаев) и эноксимон.

Милринон или эноксимон используют для лечения ОСН в ожидании благоприятных гемодинами-

ческих эффектов. Доступной информации об их эффективности при СН нет. Данные относительно различий эффектов от способа назначения ИФДЭ на исходы у пациентов с ОСН недостаточны, но поднимают беспокойства о безопасности, особенно у больных с ишемической СН [63, 132, 153].

Левосимендан (Levosimendan)

Левосимендан относится к группе "сенситизаторов" кардиомиоцитов к ионам кальция. Предполагают, что левосимендан по механизму действия может совпадать с ингибиторами ФДЭ. Период полураспада левосимендана около 80 ч, что, вероятно, объясняет его длительные, продолжающиеся в течение 24 ч после инфузии, гемодинамические эффекты [154, 155].

Левосимендан показан больным с симптомами СН, вызванной низким СВ, вторичной к систолической дисфункции сердца без тяжелой гипотонии (табл. 11).

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности В

Левосимендан обычно назначают, начиная с насыщающей дозы 12–24 мкг / кг, а в дальнейшем вводят по 0,05–0,1 мкг / кг / мин в течение 10 мин [54, 156, 158]. Гемодинамические эффекты препарата дозозависимы, скорость введения лекарственного средства может быть увеличена до максимальной — 0,2 мкг / кг / мин [155, 157, 159]. Большинство клинических данных были получены при в/в инфузии длительностью от 6 [158] до 24 ч [54, 157], однако гемодинамический эффект сохраняется в течение более > 48 ч после прекращения инфузии [154, 159].

Инфузия Левосимендана у больных с острой декомпенсацией СН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ, вызывает дозозависимое увеличение СВ и ударного объема; падение ДЗЛА, системного сосудистого сопротивления и легочного сосудистого сопротивления; и сопровождается небольшим увеличением ЧСС и уменьшением АД [54, 159]. Рандомизированные исследования последних лет подтвердили уменьшение одышек и усталости [54]. Отличия гемодинамического эффекта левосимендана и добутамина более значимы у больных, получающих β -блокаторы [54].

При инфузии больших доз левосимендана могут развиваться тахикардия и гипотония [54], в настоящее время левосимендан не рекомендован к применению у больных с систолическим АД < 85 мм рт. ст. [159]. Левосимендан не вызывает увеличения частоты злокачественных аритмий в сравнительных исследованиях как с плацебо [157, 158], так и с добутамином [54]. Снижение гематокрита, гемоглобина и калия в плазме, вероятно, являются эффектом вторичной вазодилатации и вторичной нейрогормональной активации [54, 159] и являются дозозависимым [159].

Вазопрессорная терапия при кардиогенном шоке

Начальное лечение направлено на поддержание АД, СВ и перфузии миокарда путем введения жидкостей,

инотропных агентов и вазопрессоров, которые также используются при критических состояниях для поддержания жизни и перфузии, для купирования артериальной гипотензии. Все вазопрессорные препараты используются с предостережением и только краткосрочно для предотвращения увеличения постнагрузки, СН и предотвращения дальнейшего уменьшения кровоснабжения жизненно-важных органов.

Адреналин

Адреналин — катехоламин с высокой афинностью к β_1 -, β_2 - и α -рецепторам. Адреналин используют обычно инфузионно в дозах 0,05–0,5 мкг / кг / мин при низком АД и невосприимчивости к добутамину. При использовании адреналина требуется постоянный контроль за уровнем АД и мониторинг гемодинамического ответа при катетеризации ЛА (табл. 11).

Норэпинефрин

Норадреналин — катехоламин, действующий на α -рецепторы, обычно использующийся для увеличения системного сосудистого сопротивления. Индуцированное норэпинефрином учащение ЧСС, меньше по сравнению с адреналином. Дозирование норадреналина сходно эпинефрину. Выбор между адреналином и норадреналином зависит от клинической ситуации. Норадреналин (0,2–1 мкг / кг / мин) показан в ситуациях с низким АД, вызванным снижением системного сосудистого сопротивления, (септический шок). Норадреналин часто комбинируют с добутамином для улучшения гемодинамики [160]. Норадреналин может уменьшить перфузию жизненно важных органов.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды (СГ) ингибируют миокардиальную Na^+ / K^+ АТФ-азу, и, увеличивая обмен $\text{Ca}^{++} / \text{Na}^+$, индуцируют положительный инотропный эффект. Для СГ характерны три основных механизма действия — положительный инотропный, отрицательный хронотропный и нейромодуляторный [160, 161]. При ХСН СГ уменьшают выраженность симптомов и улучшают клинический статус, уменьшая риск повторных госпитализаций, но не влияют на выживаемость [162]. При ОСН СГ потенцируют незначительное увеличение СВ [163] и снижение давления наполнения [164]. У больных с тяжелой СН СГ эффективны и снижают частоту эпизодов острой декомпенсации [165]. Предикторами успеха лечения СГ у больных с ОСН являются третий сердечный тон, обширная дилатация ЛЖ и вздутие яремных вен.

Однако исследование *AIRE* показало, что применение СГ связано с ухудшением прогноза у больных с инфарктом миокарда с СН [166]. Кроме того, при ОИМ увеличение креатинкиназы было более явным у больных, получающих СГ [167]. Помимо этого, у пациентов с ОИМ и ОСН дигиталис был предиктором развития нарушений ритма сердца [168]. Поэтому

инотропную поддержку сердечными гликозидами нельзя рекомендовать при ОН, особенно с ОИМ.

Показанием для назначения СГ может быть ОН, индуцированная тахикардией (например, фибрилляция предсердий), учитывая способность СГ уменьшать ЧСС и замедлять АВ-проводимость. При назначении СГ в таких случаях, необходим строгий контроль за ЧСС [169]. Противопоказаниями к использованию СГ являются брадикардия, вторая и третья степень АВ-блокады, синдром слабости синусового узла, каротидный синусовый синдром, синдром WPW, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гипокалиемия и гиперкальциемия.

СН при различных заболеваниях

Выделяют несколько острых заболеваний, которые могут способствовать развитию ОН или вызвать декомпенсацию ХСН. Заболевания коронарных сосудов и ОКС — самые частые причины ОН. Экстракардиальные заболевания могут также значительно осложнять терапию ОН.

Болезни коронарных артерий

ОН, вызванная или осложненная болезнью коронарных артерий, может протекать как антеградная СН (включая кардиогенный шок) [170], левосердечная недостаточность (отек легких) или правосердечная недостаточность. Диагностика базируется на данных анамнеза (факторы риска и субъективные жалобы на боль в груди) и типичной картине ЭКГ с признаками ОИМ или динамическим изменением ST / T, подтверждающим ишемию миокарда.

ОКС (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда), осложненный ОН, выявляется при коронарной ангиографии (рис. 7). При ОИМ реперфузия может значительно улучшить или предотвратить развитие ОН [33, 34, 42, 43]. Проводят экстренную коронарную баллонную ангиопластику (БАП) или радикальную операцию на ранних стадиях, что позволяет увеличить продолжительность жизни больных с поражением коронарных артерий. Если проведение операции или БАП невозможно или отсрочено на длительный срок, рекомендуется проведение ранней фибринолитической терапии [42, 43].

В дальнейшем в план обследования включают эхокардиографию, которая позволяет оценить локальную и глобальную сократимость левого и правого желудочков, дисфункцию клапанов (чаще — митральную регургитацию), а также позволяет исключить другие заболевания (например, перикардит и миокардиты, кардиомиопатии и легочную эмболию). ЭхоКГ-исследование проводится всем пациентам с ОИМ с признаками и симптомами СН.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности C

Иногда для выявления признаков обратимой ишемии миокарда необходимо проведение специальных исследований.

При кардиогенном шоке, вызванным ОКС, коронарная ангиография и реваскуляризация должны быть выполнены как можно быстрее [171].

Класс I рекомендаций, уровень доказательности A

Временная стабилизация состояния пациента может быть достигнута адекватным замещением жидкостей, внутриаортальной баллонной контрпульсацией, фармакологической инотропной поддержкой, нитратами и искусственной вентиляцией. Проводятся исследования повторных проб крови для мониторинга концентрации электролитов, глюкозы, почечной функции и газового состава артериальной крови, особенно у больных диабетом.

При ОИМ не рекомендуется метаболическая поддержка высокими дозами глюкозы, инсулином и калием (кроме пациентов с диабетом), т. к. нет доступных результатов крупных исследований, оценивающих их эффективность [172].

Класс II рекомендаций, уровень доказательности A

Если гемодинамически состояние больного остается нестабильным в течение нескольких часов, решается вопрос о катетеризации ЛА. Повторные измерения насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO₂), полученные при катетеризации ЛА, могут быть очень ценными.

Класс II рекомендаций, уровень доказательности B

При левосердечной недостаточности / отеке легкого, неотложная помощь сходна с лечением отека легких, вызванного другими причинами. Инотропные средства могут быть вредны. Проводится внутриаортальная баллонная контрпульсация [171, 173, 174].

Отдаленная стратегия ведения больных с левожелудочковой недостаточностью должна включать адекватную коронарную реваскуляризацию и, при наличии признаков снижения сократительной функции ЛЖ, должно проводиться длительное лечение антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) и β-блокаторами.

Острая правосердечная недостаточность обычно связана с острой ишемией ПЖ при ОКС, особенно ИМ правого желудочка с характерной ЭКГ (подъем ST в правых грудных отведениях) и ЭхоКГ изменениями. Рекомендуется ранняя реваскуляризация правой коронарной артерии и ее желудочковых ветвей. Как правило, проводят инотропную поддержку и инфузию жидкостей.

Болезни клапанов

ОН может быть вызвана заболеваниями клапанов, не связанными с ОКС, таких, как острая недостаточность митрального или аортального клапанов (вследствие эндокардита или травмы), аортального или митрального стеноза, тромбоза протезированного клапана или расслаивания аорты.

У больных с эндокардитом проводится терапия антибиотиками с одновременным лечением ОН.

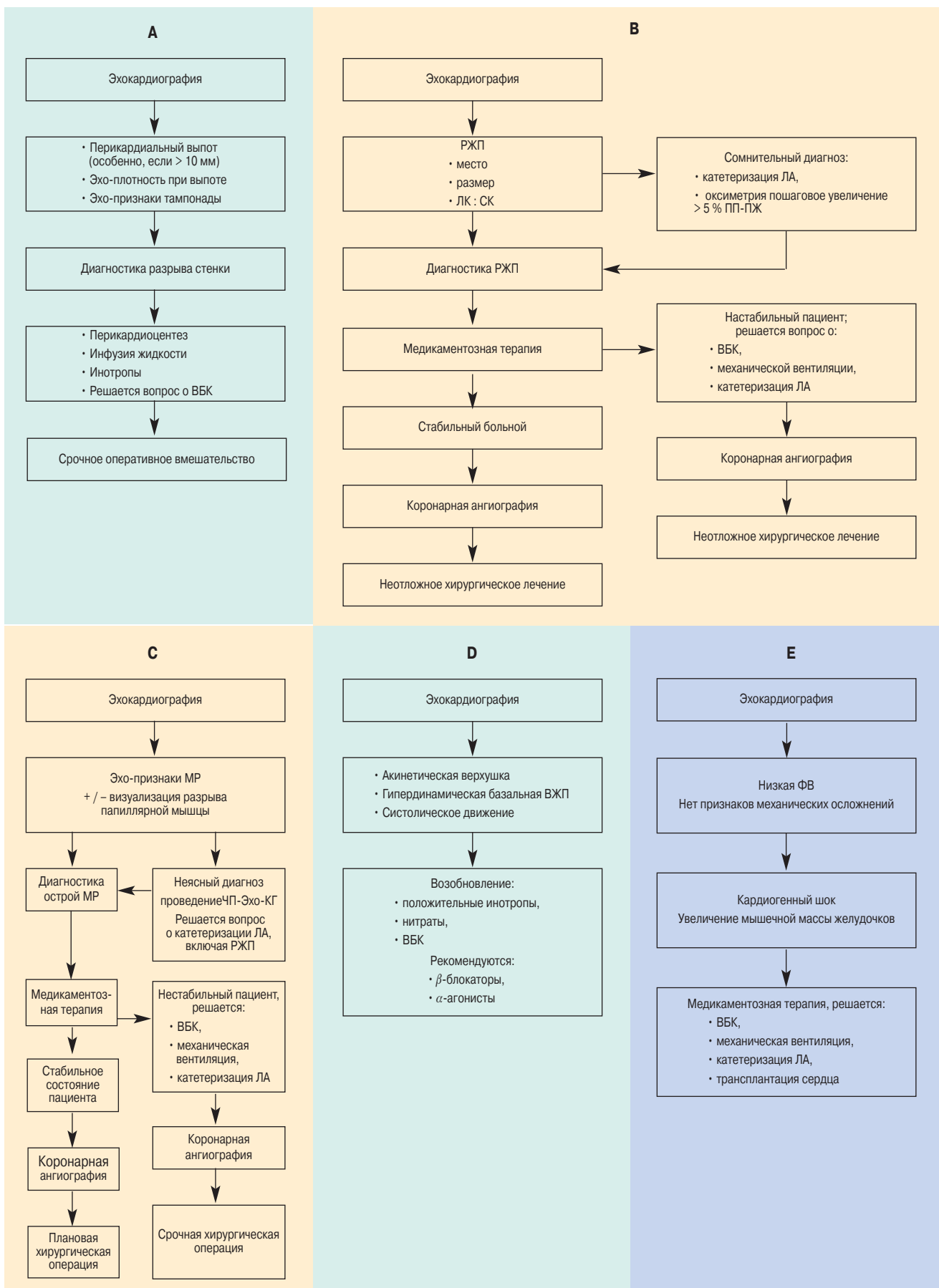


Рис. 7. Алгоритм: ОЧН у пациентов с ОИМ

Кардиальная дисфункция может усугубляться миокардитом. Однако острая клапанная недостаточность — самая частая причина ОСН у больных с инфекционным эндокардитом. Лечение СН проводится в короткие сроки. Необходима быстрая диагностика и принятие решения о терапевтической тактике, а также консультация кардиохирургов. Срочное хирургическое лечение показано при тяжелой острой аортальной и митральной недостаточности.

Обычно при длительной острой митральной регургитации, снижении сердечного индекса $< 1,5 \text{ л / мин} / \text{м}^2$ и фракции выброса $< 35 \%$ срочное хирургическое вмешательство не улучшает прогноз. Проведение внутриаортальной баллонной контрпульсации более ценно для стабилизации состояния больного.

Неотложное хирургическое лечение показано больным с тяжелой острой аортальной регургитацией и бактериальным эндокардитом [175, 179].

ОСН вследствие тромбоза протезированного клапана

ОСН вследствие тромбоза протезированного клапана связана с высокой летальностью [180, 183]. Всем пациентам с симптомами СН и подозрением на тромбоз протезированного клапана должны быть сделаны рентгеноскопия грудной клетки и ЭхоКГ исследование (чресроракальное и / или чреспищеводное, если визуализация области протезированного клапана недостаточна).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности В

До сих пор принципы и тактика лечения остаются спорными. Тромболизис используется при правосторонних протезированных клапанах и при высоком риске у кандидатов на хирургические вмешательства. Операции предпочтительны при тромбозе протезированных клапанов в левом отделе.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности В

Хирургическая летальность высока при экстренных операциях у пациентов с критической нестабильной гемодинамикой (класс III / IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), отек легких, гипотония). Однако эффект тромболитической терапии наступает через несколько часов и эта задержка может вести к дальнейшему ухудшению состояния пациента, резко увеличивая риск повторной операции.

У пациентов с СН (I / II класс, NYHA) или с obstructивным тромбом хирургическая летальность ниже. Результаты недавно проведенного нерандомизированного исследования показали, что длительно проводимая антитромботическая и / или тромболитическая терапия может быть одинаково эффективна у этих пациентов [180, 184].

У больных с очень большим и / или подвижным тромбом тромболитическая терапия связана с более высоким риском развития обширной эмболии и шока. У всех этих пациентов хирургическое вмешательство

рассматривается как альтернативное. Рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ с целью исключения раппус (прорастания внутрь) или структурных дефектов в протезном клапане [185].

ЭхоКГ проводится у всех пациентов после тромболитической терапии.

Хирургическое вмешательство проводится при обструкции, неразрешенной тромболизисом, хотя альтернативой являются повторные инфузии тромболитических препаратов [182, 84].

Используемые тромболитики: rtPA в/в болюсно 10 мг с последующей инфузией 90 мг в течение 90 мин; стрептокиназа 250 — 500 000 IU в течение 20 мин с последующей инфузией 1—1,5 млн IU в течение более чем 10 ч. После тромболизиса НФГ должен применяться инфузионно в/в всем пациентам (активизированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) должно превышать контрольное в 1,5—2,0 раза). Урокиназу применяют дозе 4 400 IU / кг / ч в течение 12 ч без гепарина или 2000 IU / кг / ч 2000 с гепарином в течение 24 ч.

Расслаивание аорты

Острое расслаивание аорты (особенно тип I) может протекать с симптомами СН с или без боли [186]. Во время болевого периода СН может стать основным симптомом [186]. ОСН обычно связана с гипертоническим кризом, острой недостаточностью аортального клапана или ишемией миокарда. Оправдана немедленная диагностика и хирургическая консультация. Чрезпищеводная ЭхоКГ — лучшая техника для оценки морфологии и функции клапанов [186]. Неотложное хирургическое вмешательство обычно жизненно необходимо при остром расслаивании аорты.

ОСН и артериальная гипертензия

ОСН — одно из частых осложнений гипертонического криза. Последний определен как ситуация, которая требует немедленного снижения АД (не обязательно до нормального уровня) для предотвращения или ограничения повреждения органов, включая энцефалопатию, расслаивание аорты или острый отек легких. Патофизиология гипертонического криза многофакторна и хорошо описана в других рекомендациях [187]. Эпидемиология отека легких, индуцированного артериальной гипертензией показывает, что обычно отек легких развивается у больных старших возрастных групп (особенно у женщин в возрасте > 65 лет) с длительным анамнезом артериальной гипертензии, гипертрофией ЛЖ (имеется более чем у половины пациентов) и неадекватным лечением [188, 189]. Клинические признаки ОСН, связанные с гипертоническим кризом, — почти исключительно симптомы застойных явлений в легких. Застой в легких может быть умеренным или очень тяжелым с острым отеком легких. Его называют "молниеносным отеком легких" из-за его быстрого начала. Требуется быстрое лечение с определенными вмешательствами.

Систолическая функция у стационарных больных с отеком легких и артериальной гипертензией часто сохранена (больше половины больных имеет фракцию выброса ЛЖ $> 45\%$). Напротив, часто выявляются диастолические отклонения со сниженным комплайнсом ЛЖ [190, 191].

Целью лечения острого отека легких с артериальной гипертензией является снижение преднагрузки ЛЖ и постнагрузки, уменьшение ишемии миокарда и проведение адекватной вентиляционной поддержки. Лечение начинают немедленно: O_2 -терапия, СРАР или НВЛ и при необходимости — инвазивная механическая вентиляция легких обычно в течение очень короткого промежутка времени, а также внутривенное введение гипотензивных средств.

Начальная гипотензивная терапия направлена на быстрое (в течение нескольких мин) снижение уровня систолического и диастолического АД на 30 мм рт. ст., с последующим снижением АД до рабочего уровня. Лечение может продолжаться несколько часов. Не рекомендуется восстановление нормальных значений АД, поскольку это может вызвать ухудшение перфузии органов. Начальное быстрое снижение АД может быть достигнуто монопрепаратами или комбинированными лекарственными средствами:

- 1) в/в петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с перегрузкой жидкостью с длительным анамнезом ХСН;
- 2) в/в нитроглицерином или нитропруссидом для уменьшения венозной преднагрузки и артериальной постнагрузки, а также увеличения коронарного кровотока;
- 3) блокаторами кальциевых каналов (никардипин), поскольку подобные пациенты обычно имеют диастолическую дисфункцию с увеличением постнагрузки. Никардипин имеет спектр действия, подобный нитратам, но может вызывать адренергическую активацию (тахикардия), увеличение внутрилегочного шунта (гипоксемия) и осложнения со стороны центральной нервной системы.

β -блокаторы не рекомендованы при лечении гипертензивного криза в случаях сопутствующего отека легких. Однако в некоторых случаях, особенно при гипертоническом кризе, связанном с феохромоцитомой, использование лабеталола в/в болюсно 10 мг под контролем ЧСС и АД и с последующим вливанием 50–200 мг / ч может быть эффективно. Острый отек легких, связанный с артериальной гипертензией при отсутствии других осложнений, часто лечится легко и не требует госпитализации больных в блок интенсивной терапии.

Почечная недостаточность

СН и почечная недостаточность (ПН) часто сосуществуют и любое из этих патологических состояний может быть причиной развития другого. СН вызывает почечную гипоперфузию как напрямую, так и через активацию нейрогуморальных механизмов [192].

Сопутствующая терапия (например, мочегонные средства и иАПФ через дилатированную эфферентную гломерулярную артерию, НПВП через ингибирование дилатации афферентной гломерулярной артерии) также способствует развитию ПН. Изначально саморегуляция почечного кровотока и сужение отводящей гломерулярной артерии могут компенсировать почечную гипоперфузию, но в более поздних стадиях почечная функция становится критически зависящей от приводящего гломерулярного потока, поэтому у больных с тяжелой ОСН часто выявляется ПН и олигурия [192, 196].

Моча может изменяться в зависимости от причины ПН. Когда ПН связана с гипоперфузией, отношение натрия / калия в моче < 1 . Острый клубочковый некроз может быть диагностирован на основе увеличения концентрации натрия, уменьшения концентрации азота в моче и типичного мочевого осадка.

Среднетяжелое ухудшение почечной функции бессимптомно и хорошо переносится. Однако при среднетяжелой стадии ПН увеличение серологического креатинина и / или уменьшение GFR ухудшает прогноз [195, 196].

Острая ПН требует пристального внимания и лечения. Анемии, электролитные отклонения и метаболический ацидоз очень часто выявляются у больных с сопутствующей ПН. Лечение должно быть направлено на коррекцию электролитных нарушений (гипо- и гиперкалиемия, гипо- и гипермагниемия) и метаболического ацидоза, т. к. они могут являться причиной аритмий, уменьшения ответа на лечение и ухудшают прогноз [197].

ПН также влияет на ответ и толерантность к лекарственным препаратам при лечении СН, например, к дигоксину и ингибиторам АПФ, антагонистам ангиотензиновых рецепторов и спиронолактону. Также должны быть оценены преренальный артериальный стеноз и постренальная обструкция. Назначение ингибиторов АПФ ведет к утяжелению ПН и гиперкалиемии у больных с сопутствующей ПН. Увеличение креатинина в сыворотке больше чем на 25–30 % и/или достижение уровня $> 3,5$ мг / дл (> 266 ммоль / л) являются относительными противопоказаниями к продолжению лечения ингибиторами АПФ.

Среднетяжелая ПН (т. е. сывороточный креатинин $> 2,5$ –3 мг / дл (> 190 –226 ммоль / л)) также связана со снижением ответа на диуретики, что является значительным предиктором летальности у пациентов с СН [117]. У таких пациентов необходимо увеличение дозы петлевых диуретиков и / или добавление мочегонных средств с другим механизмом действия (например, метозалона). Однако это может привести к гипокалиемии и дальнейшему снижению GFR.

У больных с тяжелой почечной дисфункцией и рефрактерной задержкой жидкости может стать необходимым проведение постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГ). Применение ПВВГ, наряду с положительным инотропным средством, может

увеличить почечный кровоток, улучшить почечную функцию и восстановить диуретическую эффективность. Это связано с увеличением диуреза, снижением давления наполнения в левом и правом желудочках и симпатической стимуляции, а также с улучшением механической легочной функции, лабораторных показателей (уровень натрия) и ответом на диуретическую терапию [198, 199]. При значительном ухудшении почечной функции, особенно при гипонатриемии, ацидозе и неконтролируемой задержке жидкости, показан диализ. Выбор между перитонеальным диализом, гемодиализом или ультра- и гемофильтрацией обычно зависит от технической оснащенности и от базового АД [199].

У пациентов с СН наиболее высок риск почечного повреждения после использования контрастирующих препаратов. Это связано с уменьшением почечной перфузии и непосредственным повреждением почечных клубочков, вызванных контрастным веществом. Наиболее эффективная профилактическая гидратация, а также осмотическая перегрузка и перегрузка объемом рентгенконтрастного материала могут благоприятствовать развитию отека легких. К другим мерам, позволяющим уменьшить риск рентгенконтрастной ПН, относятся: использование наименьших количеств изо / осмотических контрастных веществ, исключение назначения нефротоксических препаратов, подобных НПВП, а также предварительное лечение N-ацетилцистеином [200, 201] и / или фенолдопамом [202]. Пери-процедуральный гемодиализ эффективен для предотвращения нефропатии у больных с тяжелой почечной дисфункцией [203]. Эффективность всех этих процедур оценивали только в небольших исследованиях и необходимо проведение крупных исследований для большей доказательности их эффективности.

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности В

Болезни легких и бронхоспазм

При бронхоспазме у больных с ОСН должны использоваться бронхолитические средства. Бронхоспазм имеет место у больных с сопутствующими проблемами легкого, например астма, хронический обструктивный бронхит [204] и легочные инфекции. Бронхолитические средства могут улучшить сердечную функцию. Обычно начальное лечение состоит из ингаляции 2,5 мг альбутерола (сальбутамола) через небулайзер в течение 20 мин. Ингаляции могут быть повторены каждые 4 часа в течение первых нескольких часов терапии, затем лечение подбирается индивидуально в зависимости от состояния больного.

Аритмия и ОСН

Нет никаких сообщений относительно распространенности аритмий как фактора причины декомпенсации ОСН или как фактора осложнения при декомпенсации ОСН. В Европейском центре по СН, фибрилляция предсердий как причина госпитализации была выявлена у 9 % пациентов, и 42 % больных

имели в анамнезе постоянную или пароксизмальную фибрилляцию предсердий. Распространенность всех предсердных тахикардий составила 44 %. Жизнеугрожающие желудочковые аритмии как показатель для госпитализации были выявлены у 2 % и в исследованиях целой популяции были выявлены у 8 % пациентов [8].

Брадикардии

Брадикардия у больных с ОСН встречается наиболее часто при ОИМ с окклюзией правой коронарной артерии.

Лечение брадикардий обычно начинается с в/в введения атропина в дозе 0,25–0,5 мг. При необходимости введение повторяют. Можно использовать изопроterenол 2–20 мкг / мин инфузионно в случаях АВ диссоциации с низким желудочковым ответом, но при ишемических состояниях следует избегать его применения. Замедленный вентрикулярный ритм при фибрилляции предсердий может быть улучшен болюсным или инфузионным в/в введением теofilлина 0,2–0,4 мг / кг / ч. Решение о постановке временного кардиостимулятора принимают при неэффективности медикаментозной терапии [206], лечение ишемии должно начаться как можно раньше до или после постановки кардиостимулятора (табл. 12) [207–210].

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности С

Наджелудочковая тахикардия

Наджелудочковые тахикардии могут осложнить течение или стать причиной ОСН [203, 211]. В редких случаях персистирующая предсердная тахикардия может вызвать декомпенсацию СН, требующую госпитализации. Фибрилляция предсердий с быстрым вентрикулярным ответом может быть причиной дилатационной кардиомиопатии и ОСН.

В обзоре 123 пожилых пациентов с отеком легких фибрилляция предсердий отмечалась у 24,3 % больных, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий была выявлена у 14,6, % [212]. Пароксизмальную фибрилляцию предсердий чаще диагностировали у больных с нормальной или почти нормальной ФВ, чем у пациентов с низкой ФВ (21,3 против 9,7 %) [212]. При ХСН или ухудшении ОСН хроническая фибрилляция предсердий отмечается у 10–30 % пациентов, самая высокая распространенность ФП регистрируется при быстро прогрессирующей СН. Суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание и пароксизмальная тахикардия наблюдаются при ОИМ. Позднее начало (> 12 ч) обычно связано с более тяжелой СН (60 % ОСН III или IV класса Killip) .

Рекомендации по лечению суправентрикулярной тахикардии (СВТ) при ОСН

Контроль желудочкового ритма важен у больных с фибрилляцией предсердий и ОСН, особенно у больных с диастолической дисфункцией [44].

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности А

Таблица 12
Лечение аритмий при ОСН

Фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия	Дефибриллятор с током 200–300–360 Дж (предпочтителен бифазический дефибриллятор с максимальным током 200 Дж). При неэффективности и начинающемся шоке — ввести адреналин 1 мг, или вазопрессин 40 IU, и / или амиодарон 150–300 мг в виде инъекции.
Желудочковая тахикардия	Медикаментозную кардиоверсию проводят амиодароном и лидокаином.
Синусовая тахикардия или суправентрикулярная тахикардия	Используются β -адреноблокаторы при клинической и гемодинамической толерантности: метопролол 5 мг в/в (можно повторить при необходимости), аденозин может быть использован при замедлении AV-проводимости или кардиоверсии при повторяющейся тахикардии. Частые причины: эсмолол 0,5–1,0 мг / кг в течение 1 мин, следующая инфузия 50–300 мг / кг / мин, или лабеталол 1–2 мг болюсно, следующая инфузия 1–2 мг / мин (общая доза 50–200 мг). Лабеталол также показан при ОСН с гипертоническим кризом или феохромоцитомой 10 мг болюсно, общая доза до 300 мг.
Мерцание или трепетание предсердий	Возможна кардиоверсия. Дигоксин 0,125–0,25 мг в/в, или β -адреноблокатор, или амиодарон могут быть использованы при замедлении AV-проводимости. Амиодарон может индуцировать медикаментозную кардиоверсию без опасности для левожелудочковой гемодинамики. Пациенты должны получать гепарин.
Брадикардия	Атропин 0,25–0,5 мг в/в, общая доза до 1–2 мг. Изопроterenол 1 мг в 100 мл NaCl, инфузия до максимальной до 75 мл / ч (2–12 мкг / мин). Теofilлин может быть использован у пациентов с ОИМ и брадикардией, резистентной к атропину болюсом до 0,25–0,5 мг / кг с последующей инфузией 0,2–0,4 мг / кг / ч.

Состояние пациентов с рестриктивной физиологией или тампонадой может внезапно ухудшиться с быстрым урежением ЧСС. Должны проводиться быстрая оценка ЧСС или кардиоверсия при клинической потребности (табл. 12). Лечение фибрилляции предсердий зависит от продолжительности этого состояния [44].

У пациентов с ОСН и фибрилляцией предсердий должна проводиться антикоагулянтная терапия. При пароксизмальной фибрилляции предсердий вопрос о проведении медикаментозной или электрической кардиоверсии решается сразу же после начального обследования и стабилизации состояния пациента. Если продолжительность фибрилляции предсердий больше 48 ч, назначаются антикоагулянты и оптимальный медикаментозный контроль достигается в течение 3 нед. до кардиоверсии. У больных с нестабильной гемодинамикой обязательна экстренная кардиоверсия после исключения при транспищеводной ЭхоКГ предсердного тромба [44].

Использования верапамила и дилтиазема избегают при острой фибрилляции предсердий, поскольку они могут ухудшить СН и вызвать AV блокаду третьей степени. Амиодарон и β -блокаторы успешно используют при фибрилляции предсердий для контроля ритма и профилактики рецидива.

Рекомендация класса I, уровень доказательности A

Рассматривают быструю дигитализацию и особенно, если фибрилляция предсердий вторична к ОСН. Верапамил используют при лечении фибрилляции предсердий или сложной суправентрикулярной тахикардии только у больных с незначительным снижением систолической функции желудочков.

Антиаритмические препараты I класса не назначают больным с низкой ФВ и особенно больным, которые имеют широкий QRS комплекс. Дофетилд — новое лекарственное средство с эффектами, сравнимыми с медикаментозной кардиоверсией

(59 % кардиоверсия дофетилдом против 34 % — в группе плацебо) и используется для профилактики пароксизма фибрилляции предсердий, но требуется проведение дальнейших исследований для оценки его безопасности и эффективности при ОСН.

β -блокаторы используют при толерантной наджелудочковой тахикардии. Внутривенный аденозин можно использовать при сложной тахикардии. Электрическая кардиоверсия с седацией при суправентрикулярной тахикардии проводится при ОСН с гипотонией.

Должны быть нормализованы плазменные уровни калия и магния, особенно у больных с желудочковыми аритмиями [197].

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности B

Лечение жизнеугрожающих аритмий

Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков требуют экстренной незамедлительной кардиоверсии. При необходимости проводится вентилиационная поддержка и седация в случае, если больной находится в сознании (табл. 12).

Амиодарон и β -блокаторы могут предотвратить возникновение этих аритмий [197].

Рекомендация класса I, уровень доказательности A

В случае текущей желудочковой аритмии и гемодинамической нестабильности необходимо немедленно провести ангиографическое исследование и электрофизиологические тесты. В случаях локализованного аритмического субстрата радиочастотная абляция может устранить тенденцию к возникновению аритмии, хотя при длительном сроке не может быть установлена (табл. 12).

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности C

Послеоперационная ОСН

ОСН в послеоперационном периоде обычно связана с ишемией миокарда и усиливает эту проблему тен-

денция к старению общей популяции населения за последние десятилетия. Послеоперационные кардиальные осложнения включают инфаркт миокарда и смерть и выявляются приблизительно у 5 % больных с наличием, по крайней мере, одного из следующих сердечно-сосудистых факторов риска: возраст старше 70 лет, стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда, застойная СН, желудочковые аритмии, диабет, гиперлипидемия и курение. Пик развития осложнений приходится на первые 3 дня после операции. Важно, что послеоперационная нестабильность заболеваний коронарных артерий обычно протекает незаметно и часто без болевого синдрома.

Хирургические методы лечения ОСН

ОСН — это тяжелое осложнение многих сердечных нарушений. При некоторых из них немедленное хирургическое лечение улучшает прогноз (табл. 13). Хирургические методы лечения включают коронарную реваскуляризацию, коррекцию анатомических поражений, протезирование клапанов или реконструкцию, а также временную поддержку кровообращения посредством вспомогательных аппаратов (устройств). При этом ЭхоКГ является важным диагностическим исследованием (см. рис. 3).

ОСН, связанная с осложнениями ОИМ

Разрыв свободной стенки

Разрыв свободной стенки встречается у 0,8–6,2 % пациентов при ОИМ [225]. Обычно внезапная смерть наступает в течение нескольких минут вследствие

тампонады сердца и электромеханической диссоциации. До смерти пациента диагностируется редко. Однако в некоторых случаях разрыв стенки протекает подостро (тромб или спайки ограничивают разрыв), что дает возможность проведения оперативного вмешательства данного осложнения. Большинство пациентов имеют симптомы кардиогенного шока, внезапную гипотензию и /или потерю сознания. У некоторых больных разрыву предшествует боль в груди, тошнота, рвота, новая элевация сегмента ST или изменения T-волны. Таким пациентам немедленно проводится ЭхоКГ исследование (рис. 7А).

Клиническая картина, данные ЭхоКГ (перикардальный выпот глубиной > 1 см и эхо-плотность выпота) подтверждают диагноз. При проведении перикардиоцентеза, инфузионной терапии и применении положительных инотропных препаратов может быть достигнута временная стабилизация гемодинамики у больных. Пациенты с разрывом стенки ЛЖ должны быть немедленно перемещены в операционные блоки без любого дальнейшего обследования. Разрыв был также описан как редкое осложнение стрессового теса с добутином у больных с ОИМ при ЭхоКГ.

Постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки

Разрыв желудочковой перегородки (РЖП) встречается у 1–2 % пациентов с ОИМ. По данным недавно проведенных исследований, предполагают более низкую частоту случаев РЖП и более раннее возникновение в эру тромболитической терапии. Разрыв межжелудочковой перегородки обычно развивается в течение первых 5 дней инфаркта миокарда. Первый признак РЖП — пансистолический шум, обычно выслушиваемый слева ниже стеральной границы у пациентов с резким ухудшением состояния и признаками ОСН / кардиогенного шока при ОИМ (см. рис. 7А).

ЭхоКГ подтверждает диагноз и позволяет исследовать желудочковую функцию, определяет участок РЖП, величину шунта слева направо и сосуществование митральной недостаточности (рис. 7Б).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности С

Оксиметрия при катетеризации ЛА с увеличением O_2 позволяет оценить отношение легочного кровотока к системному (обычно 2 или более).

Класс III рекомендаций, уровень доказательности С, если катетеризация ЛА и Эхо-КГ выполняются с диагностической целью

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности С, при катетеризации ЛА для мониторингирования

Гемодинамически скомпрометированным пациентам должна проводиться внутриаортальная баллонная контрпульсация, вводятся сосудорасширяющие средства, инотропные препараты и при необходимости проводится вспомогательная вентиляция легких.

Таблица 13
Кардиальные нарушения и ОСН, требующие хирургического лечения

1	Кардиогенный шок при ОИМ у больных с ишемическими заболеваниями сердца
2	Постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки
3	Разрыв свободной стенки
4	Острая декомпенсация ранее существовавшего клапанного заболевания сердца
5	Несостоятельность или тромбоз протезированных клапанов
6	Аневризма аорты или расслоение аорты и разрыв в полость перикарда
7	Острая митральная регургитация при: • разрыве ишемизированной папиллярной мышцы; • дисфункции ишемизированной папиллярной мышцы; • разрыве миксоматозной хорды; • эндокардите; • травме
8	Острая аортальная регургитация при: • эндокардитах; • расслоении аорты; • закрытой грудной травме
9	Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы
10	Острая декомпенсация хронической кардиомиопатии, требующая использования устройств механической поддержки кровообращения

Обычно проводится коронарная ангиография, согласно данным небольшого ретроспективного исследования, сопутствующая реваскуляризация позволяет улучшить поздний функциональный статус и прогноз у данной категории больных.

Фактически все пациенты, леченные медикаментозно, умирают. Операция должна быть сделана незамедлительно после диагностики РЖП. Госпитальная летальность составляет 20–60 % у больных после операции. По данным ряда недавно проведенных исследований улучшение техники хирургических операций и защита миокарда позволили улучшить исход у оперированных больных с РЖП.

Согласно имеющемуся разработанному консенсусу, хирургическая операция должна быть проведена незамедлительно при подтверждении диагноза, так как разрыв может резко расшириться и привести к кардиогенному шоку, что является важным детерминантом неблагоприятного исхода. Пациентов с РЖП необходимо срочно оперировать при стабильном гемодинамическом состоянии и немедленно, если у больных развился кардиогенный шок.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности С

Для стабилизации больных в критическом состоянии может использоваться специальный катетер для окклюзии РЖП с хорошими результатами, но прежде чем его можно будет рекомендовать необходимо провести большое количество экспериментальных исследований [43].

У некоторых пациентов с апикальным передним инфарктом миокарда недавно была описана обструкция тракта левожелудочкового оттока с компенсаторным гиперкинезом базального сегмента сердца как причина нового систолического шума и кардиогенного шока. Это сохраняется, пока адекватная терапия не уменьшает обструкцию левожелудочкового тракта оттока (рис. 7D).

Острая регургитация крови при недостаточности митрального клапана

Острая тяжелая митральная регургитация (МР) является приблизительно у 10 % пациентов с кардиогенным шоком после перенесенного ОИМ [234]. Сомнительна распространенность МР в общей популяции пациентов с ОИМ. Развивается на 1–14 дни (обычно 2–7 дни) после инфаркта. При острой МР вследствие полного разрыва папиллярной мышцы большинство не прооперированных пациентов умирает в первые 24 ч.

Частичный разрыв одной или более голов папиллярной мышцы более распространен, чем полный разрыв, и имеет лучший прогноз. У большинства больных острая МР чаще является следствием дисфункции папиллярной мышцы, чем разрыва. Эндокардит может также быть причиной тяжелой МР и требует операционного вмешательства.

Острая тяжелая МР проявляется отеком легких и / или кардиогенным шоком. Характерный систо-

лический шум на верхушке сердца может отсутствовать у больных с тяжелой МР вследствие резкого и тяжелого повышения давления в левом предсердии. При рентгенограмме легких выявляется легочный застой (может быть односторонним). ЭхоКГ выявляет наличие тяжелой МР и позволяет исследовать функцию ЛЖ. Обычно полость левого предсердия маленькая или увеличена незначительно. Некоторым больным проводится чрезпищеводная ЭхоКГ для подтверждения диагноза.

Катетеризация ЛА может использоваться для исключения РЖП; мониторинг уровня давления заклинивания в легочных капиллярах может показать большие V-волны регургитации. Давление наполнения желудочков может использоваться для ведения больных (рис. 7C).

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности С

Большинство пациентов нуждаются в проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации для стабилизации перед катетеризацией сердца и ангиографии. Если у пациента развивается острая МР, хирургическая операция должна быть сделана в ранние сроки, так как состояние большинства пациентов резко ухудшается или развиваются другие угрожающие осложнения. Больным с острой тяжелой МР, с отеком легких или кардиогенным шоком необходимо проведение экстренной хирургической операции (рис. 7E).

Класс I рекомендаций, уровень доказательности С

Устройства механической поддержки и трансплантация сердца

Показания

Временная механическая поддержка кровообращения может быть обозначена у больных с ОШН, которые не отвечают на обычную терапию, где есть потенциал для восстановления миокарда, или является мостом для подготовки к трансплантации сердца или другим вмешательствам, которые могут привести к значительному улучшению сердечной деятельности (рис. 8).

Класс IIb рекомендаций, уровень доказательности В

Внутриаортальная баллонная контрпульсация

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВБК) является стандартным компонентом в лечении больных с кардиогенным шоком или тяжелой острой левожелудочковой недостаточностью: 1) при резистентности к инфузионной терапии, вазодилаторам и инотропным препаратам; 2) при осложненной значительной МР или разрывом межжелудочковой перегородки, ВБК проводят для достижения стабилизации гемодинамики для проведения диагностических исследований и дальнейшего хирургического лечения; 3) сопровождающейся тяжелой ишемией миокарда ВБК проводят для подготовки к коронарной ангиографии и реваскуляризации.

Синхронизированная ВБК осуществляется с помощью балонного насоса, который через бедренную артерию чрезкожно проводится в грудную аорту. Инфляция баллона кровью в объеме 30–50 мл в диастоле увеличивает аортальное диастолическое давление и улучшает коронарный кровоток, в то время как дефляция в течение систолы уменьшает постнагрузку и способствует освобождению ЛЖ. ВБК может привести к резкому улучшению гемодинамики, но все же его использование должно быть ограничено пациентами, состояние которых может быть скорректировано (например, выполнением коронарной реваскуляризации, протезирование клапанов или трансплантация сердца) или может восстановиться спонтанно (например, “оглушенный миокард” в очень ранние сроки ОИМ или операции на открытом сердце, миокардиты). Проведение ВБК противопоказано у больных с расслоением аорты или тяжелой недостаточностью аортального клапана, а также у больных с тяжелыми заболеваниями периферических сосудов, при неустраиваемых причинах СН и при полиорганной недостаточности.

Класс I рекомендаций, уровень доказательности В

Устройства поддержки насосной функции желудочков

Устройства поддержки желудочков — механические насосы, которые частично заменяют механическую работу желудочков (табл. 14). Они разгружают желудочек, таким образом уменьшая работу миокарда, и накачивая кровь в артериальную систему, увеличивая доставку на периферию и к органам. Некоторые устройства включают систему для экстракорпоральной

ной оксигенации. Новые устройства, предназначенные для лечения хронической недостаточности, ограничивают прогрессирование дилатации желудочков. В последнее время было разработано множество устройств кратковременной механической поддержки кровообращения у больных с острой СН или с острой декомпенсацией СН. Некоторые устройства требуют выполнения срединной стернотомии и сложных хирургических операций. У некоторых пациентов использование устройств механической поддержки желудочков может быть эффективным и достигается гемодинамическая и клиническая стабилизация состояния.

Применение устройств механической поддержки насосной функции желудочков недопустимо при неустраиваемых причинах ОСН или при невозможности выполнения трансплантации сердца. Согласно данным рандомизированного клинического исследования, использование устройств поддержки левого желудочка в лечении больных с терминальной стадией СН улучшает прогноз по сравнению с обычной терапией, но является дорогостоящим и сопровождается частыми случаями инфекционных и тромботических осложнений. Табл. 14 суммирует наиболее часто используемые системы и основные показания к их применению.

Класс IIa рекомендаций, уровень доказательности В

Тромбоэмболия, кровотечение и инфекция — самые распространенные осложнения, связанные с использованием устройств поддержки желудочков. Гемолиз и дисфункции устройств являются также частыми осложнениями.

Таблица 14
Механические вспомогательные устройства

Устройства	Системы	Основные показания	Примечания
Экстракорпоральные:			
Насос с постоянным потоком	Несколько	Кратковременная поддержка	Наиболее простые в использовании и наиболее дешевые
Центрифужный насос	Несколько		Большой опыт использования
			Могут иметь в составе экстракорпоральные мембранные оксигенаторы
			Необходимость непрерывного мониторингования
			Лежачие больные
С пульсирующим режимом	Thoratec	Кратковременная поддержка	Простые в использовании, недорогие.
	Abiomed	После кардиотомии	Необходимость непрерывного мониторингования
		Дисфункция левого и правого желудочков	Пациент слабый, бессильный, прикован к постели
		Ожидание трансплантации сердца	Лежачие больные
Интракорпоральные:			
Имплантированный, с пульсирующим режимом	Heart Mate	Возможно длительное использование	Дорогостоящие
	Novacor	Ожидание трансплантации сердца	Пациент может передвигаться и проходить реабилитацию
		Восстановительный период	
Искусственное сердце		Восстановление функции сердца не ожидается	Экспериментальные модели
		Пациент не является кандидатом на трансплантацию	Опыт использования ограничен
		Альтернатива трансплантации сердца	

Выбор кандидатов для проведения временной поддержки

В качестве потенциальных кандидатов на механическую поддержку должны рассматриваться пациенты с тяжелой СН, не отвечающие на традиционную терапию ОСН, включающую адекватное введение жидкостей, мочегонных средств, внутривенных инотропных и вазодилатирующих препаратов; ВБК и возможную механическую вентиляцию. Хотя временная стабилизация гемодинамики и клиническое улучшение может наступать во многих случаях, кратковременная поддержка желудочков обеспечивается только в тех ситуациях, где есть потенциал для восстановления кардиальной функции, например: 1) острая ишемия миокарда или инфаркт; 2) шок после операции на сердце; 3) острые миокардиты; 4) острые клапанные дисфункции (особенно при отсутствии предшествующей ХСН, если ожидается улучшение функции желудочков в результате спонтанного восстановления или после адекватных вмешательств, таких как реваскуляризация или протезирование клапана); 5) кандидаты на трансплантацию сердца (рис. 8).

Пациентам с хроническими заболеваниями, включая тяжелые системные болезни, тяжелую ПН, заболевания легких, печеночную дисфункцию или повреждения ЦНС нельзя проводить механическую поддержку кровообращения.

Выбор определенного устройства зависит от определенной кардиальной патологии, пригодности устройства и подготовки хирургического персонала.

Трансплантация сердца

Трансплантация сердца рассматривается при тяжелой ОСН и плохом прогнозе. Она показана при тяжелом остром миокардите, послеродовой кардиомиопатии, обширном инфаркте миокарда с первоначально слабым результатом после реваскуляризации. Однако проведение трансплантации сердца невозможно без стабилизации состояния пациента при помощи вспомогательных устройств и искусственных насосов.

Итоговые комментарии

В данном руководстве детализированы существенные принципы ведения, диагностики и лечения больных с ОСН.

Клинический синдром ОСН может представляться как острая впервые возникшая СН или декомпенсация ХСН с преобладанием антеградной недостаточности (*forward failure*), ретроградной недостаточности левого или правого сердца (*backward failure*) или их комбинация.

Пациентам с ОСН требуется немедленное проведение диагностических исследований и оказание медицинской помощи, зачастую реанимационных мероприятий.

Начальное диагностическое обследование включает историю заболевания, клиническую оценку, ЭКГ, рентгенографию ОГК, плазменный BNP / NT-proBNP и другие лабораторные исследования. Всем пациентам проводится ЭхоКГ в кратчайшие сроки.

Начальное клиническое исследование должно включать оценку преднагрузки, постнагрузки, наличие митральной регургитации и других тяжелых нарушений (включая другие клапанные поражения, аритмию, сопутствующие заболевания, такие как, инфекция, сахарный диабет, дыхательная недостаточность или болезни почек). Острый коронарный синдром — это частая причина ОСН и требуется выполнение экстренной коронарной ангиографии.

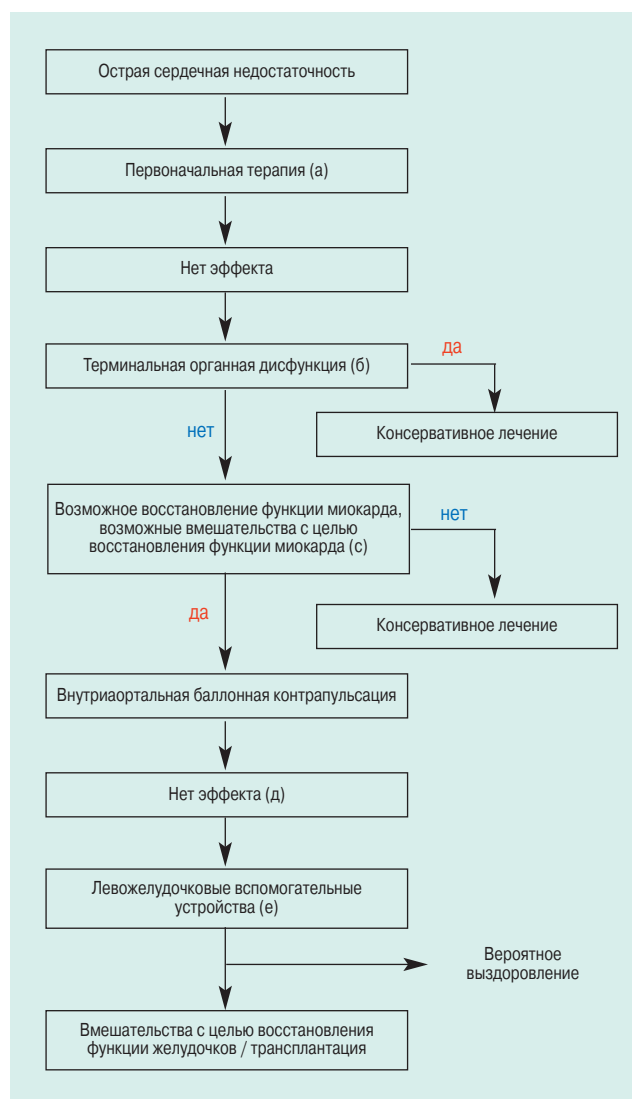


Рис. 8. Отбор кандидатов для механической поддержки левого желудочка. (а): отсутствие эффекта от традиционной терапии острой сердечной недостаточности (ОСН), включая адекватное назначение диуретиков и жидкостей, внутривенных инотропных препаратов и вазодилаторов. (б): терминальная органная дисфункция, включая тяжелые системные заболевания, тяжелую почечную недостаточность, легочные заболевания, нарушение функции печени, патологию центральной нервной системы. (с): возможное восстановление функции миокарда или сердца в целом, например, при острой ишемии миокарда, посткардиотомическом шоке, остром миокардите, острой патологии клапанного аппарата сердца либо кандидаты на трансплантацию сердца. (д): отсутствие клинического улучшения после внутриаортальной баллонной контрапульсации и механической вентиляции. (е): окончательные показания зависят от возможностей аппарата и опыта врачей

Во время первоначального обследования должен быть установлен венозный катетер, а также начато мониторирование физикальных признаков, ЭКГ и SpO₂. Артериальный катетер должен быть установлен при необходимости.

Начальное лечение ОСН включает:

- оксигенацию через лицевую маску или СРАР (SpO₂ в пределах 94–96 %);
- вазодилатацию нитратами или нитропруссидом натрия;
- диуретическая терапия фуросемидом или другими петлевыми мочегонными препаратами (первоначально внутривенно болюсно, при необходимости с последующим непрерывным внутривенным вливанием);
- морфин для облегчения физического и психологического дистресса (истощение, недомогание, утомление) и улучшения гемодинамики;
- внутривенная инфузия жидкости, если клиническое состояние обусловлено изменением преднагрузки и если имеются признаки низкого давления наполнения. Можно ввести пробное определенное количество жидкости;
- лечение других осложнений, метаболических нарушений, сопутствующей патологии;
- пациентам с острым коронарным синдромом или другими заболеваниями сердца проводятся катетеризация сердца и ангиография с целью инвазивного вмешательства, включая хирургическую операцию;
- адекватное лечение β -блокаторами и другая медикаментозная терапия должны быть начаты согласно рекомендациям, описанным в данном руководстве.

Дальнейшая терапия (рис. 5–7) должна применяться у больных на основании клинических и гемодинамических параметров при отсутствии ответа на проводимую терапию и включать в себя инотропные средства при тяжелой декомпенсации СН или инотропные агенты при кардиогенном шоке. Целью терапии ОСН является коррекция гипоксии и состояния сердечной функции, увеличение почечной перфузии, экскреции натрия и диуреза. Могут применяться внутривенно аминофиллин или β_2 -агонисты для бронходилатации, при невосприимчивой СН проводятся ультрафильтрация или диализ.

Пациентов с рефрактерной ОСН и терминальной стадией СН необходимо рассматривать как кандидатов для проведения вспомогательной поддержки (рис. 7 и 8), включающей: ВБК, искусственную вентиляцию легких, устройства поддержки кровообращения в качестве временной меры или как моста для трансплантации сердца.

Прогноз у больных с ОСН зависит от этиологических факторов и основных патофизиологических процессов. Больные с ОСН нуждаются в длительном лечении в специализированных отделениях высококвалифицированным медицинским персоналом.

Литература

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Cur Heart J* 2001; 22: 1527–1560.
2. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Available at <http://www.escardio.org>.
3. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417–1424.
4. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60–69.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Cur Heart J* 2003; 24: 442–463.
6. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Cur Heart J* 2001; 22: 228–236.
7. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749–753.
8. Berry C, Murdoch OR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Fur J Heart Fail* 2001; 3: 283–291.
9. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Cur Heart J* 1997; 18: 736–753.
10. Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: S204–S215.
11. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 1116–1110.
12. Stevenson R, Ranjadayan K, Wilkinson P et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *Br Med J* 1993; 307: 349–353.
13. Roguin A, Behar D, Ben Ami H et al. Long-term prognosis of acute pulmonary oedema—an ominous outcome. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 137–144.
14. Krumholz MH, P, EM, Tu N et al. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(Suppl. 2): S7–S12.
15. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE et al. Admission to hospitals with on-site cardiac catheterization facilities: impact on long-term costs and outcomes. *Circulation* 1998; 98: 2010–2016.
16. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Cur Heart J* 1997; 18: 208–225.
17. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK et al. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 378–384.
18. Krumholz HM, Vaccarino V, Ellerbeck EF et al. Determinants of appropriate use of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in persons $\geq$ 65 years of age. *Am J Cardiol* 1997; 79: 581–586.
19. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly

- patients with congestive heart failure. *N Cngl J Med* 1995; 333: 1190–1195.
20. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797–1804.
 21. *Grady KL, Dracub K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Svensson LW.* AHA Scientific Statement: Team management of patients with heart failure: a statement of health care professional from the cardiovascular nursing council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 1002: 2443–2456.
 22. *Nohria A, Lewis E, Stevenson LW.* Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628–640.
 23. *Killip T, 3rd, Kimball JT.* Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–464.
 24. *Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ.* Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137–145.
 25. *Arnold JM, Braunwald E, Sandor T et al.* Inotropic stimulation of reperfused myocardium with dopamine: effects on infarct size and myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1026–1034.
 26. *Bolli R.* Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 477–516.
 27. *Wijns W, Vatner SF, Camici PG.* Hibernating myocardium. *N Cngl J Med* 1998; 339: 173–181.
 28. *Marban E.* Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681–688.
 29. *Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al.* Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Curr Heart J* 2002; 23: 1809–1840.
 30. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Curr Heart J* 2003; 24: 28–66.
 31. *Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Curr Heart J* 2001; 22: 1852–1923.
 32. *Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–167.
 33. *Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379–385.
 34. *Cowie MR, Jourdain P, Maisel A et al.* Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Curr Heart J* 2003; 24: 1710–1718.
 35. *Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C et al.* Dobutamine and nitroglycerin infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J* 1997; 134: 1089–1098.
 36. *Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD.* The use of transesophageal echo-cardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 351–355.
 37. *Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA.* Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1256–1262.
 38. *Nishimura RA, Tajik AJ.* Determination of left-sided pressure gradients by utilizing Doppler aortic and mitral regurgitant signals: validation by simultaneous dual catheter and Doppler studies. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 317–321.
 39. *Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–1374.
 40. *Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al.* Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 246–253.
 41. *Torre-Amione G, Young JB, Durand J et al.* Hemodynamic effects of tezocentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 973–980.
 42. *Follath F, Cleland JG, Just H et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
 43. *Steimle AE, Stevenson LW, Chelmsky-Fallick C et al.* Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1165–1172.
 44. *Gottlieb SS, Brater DC, Thomas L et al.* BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348–1353.
 45. *Shah MR, Stinnett SS, McNulty SE et al.* Hemodynamics as surrogate end points for survival in advanced heart failure: an analysis from FIRST. *Am Heart J* 2001; 141: 908–914.
 46. *Boyd O, Grounds RM, Bennett ED.* A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270: 2699–2707.
 47. *Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al.* A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14.
 48. *Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ et al.* A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intens Care Med* 2002; 28: 256–264.
 49. *Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB et al.* ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 840–864.

50. *van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
51. *Rawles JM, Kenmure AC.* Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976; 1: 1121–1123.
52. *Packer PM.* Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 176–182.
53. *Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH et al.* Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417–2423.
54. *Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr. et al.* Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.
55. *Silver MA, Norton DP, Ghali JK et al.* Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798–803.
56. *Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA et al.* Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725–732.
57. *Marik PE.* Pulmonary artery catheterization and esophageal doppler monitoring in the ICU. *Chest* 1999; 116: 1085–1091.
58. *Jardin F, Valtier B, Beauchet A et al.* Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intens Care Med* 1994; 20: 550–554.
59. *Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH et al.* A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1987; 92: 721–727.
60. *Zion MM, Balkin J, Rosenmann D et al.* Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5,841 patients in the SPRINT Registry. SPRINT Study Group. *Chest* 1990; 98: 1331–1335.
61. *Connors AF Jr., Speroff T, Dawson NV et al.* The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276: 889–897.
62. *Ivanov R, Alien J, Calvin JE.* The incidence of major morbidity in critically ill patients managed with pulmonary artery catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2000; 28: 615–619.
63. *Wilson J, Woods I, Fawcett J et al.* Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Br Med J* 1999; 318: 1099–1103.
64. *Rasanen J, Heikkila J, Downs J et al.* Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55: 296–300.
65. *Bersten AD, Holt AW, Vedig AE et al.* Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825–1830.
66. *Lin M, Yang YF, Chiang HT et al.* Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995; 107: 1379–1386.
67. *Takeda S, Nejima J, Takano T et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553–558.
68. *Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA et al.* Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J* 2002; 23: 1379–1386.
69. *Pang D, Keenan SP, Cook DJ et al.* The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114: 1185–1192.
70. *Masip J, Betbese AJ, Paez J et al.* Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126–2132.
71. *Sharon A, Shpirer I, Kaluski E et al.* High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832–837.
72. *Mehta S, Jay GO, Woolard RH et al.* Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620–628.
73. *Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA et al.* Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976; 60: 949–955.
74. *Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
75. *Cotter G, Metzger E, Kaluski E et al.* Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389–393.
76. *Cohn JN, Franciosa JA.* Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). *N Engl J Med* 1977; 297: 254–258.
77. *Jain P, Massie BM, Gattis WA et al.* Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003; 145: S3–S17.
78. *Reves JG, Erdmann W, Mardis M et al.* Evidence for existence of intramyocardial steal. *Adv Exp Med Biol* 1977; 94: 755–760.
79. *Colucci WS.* Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiac Fail* 2001; 7: 92–100.
80. *Swedberg K, Held P, Kjeksus J et al.* Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678–684.
81. *Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B.* The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–85.
82. *Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al.* Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence

- and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1801–1807.
83. *Follath F*. Do diuretics differ in terms of clinical outcome in congestive heart failure? *Euro Heart J* 1998; 19 (Suppl. P): P5–P8.
 84. *Brater DC*. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–395.
 85. *Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB et al*. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981; 70: 234–239.
 86. *Lohnson W, Omiand T, Hall C et al*. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623–1629.
 87. *Brater DC*. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs* 1985; 30: 427–443.
 88. *Cotter G, Metzko E, Kaluski E et al*. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema [see comments]. *Lancet* 1998; 351: 389–393.
 89. *Gardman M, Waagstein L, Karlsson T et al*. Has an intensified treatment in the ambulance of patients with acute severe left heart failure improved the outcome? *Eur J Emery Meet* 2000; 7: 15–24.
 90. *Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME et al*. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *Am J Emery Med* 1999; 17: 571–574.
 91. *Kramer WG, Smith WB, Ferguson J et al*. Pharmacodynamics of torsemide administered as an intravenous injection and as a continuous infusion to patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 265–270.
 92. *Lahav M, Regev A, Ra'anani P et al*. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 725–731.
 93. *Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S et al*. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 121–128.
 94. *van Meyel J.J, Smits P., Dormans T et al*. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 329–334.
 95. *Chanter K.S, McLean K.A, Lawson-Matthew P. et al*. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br. Heart. J.* 1994; 71: 146–150.
 96. *Dormans TP, Gerlag PG, Russel FG et al*. Combination diuretic therapy in severe congestive heart failure. *Drugs* 1998; 55: 165–172.
 97. *Ellison DH*. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132–143.
 98. *Kiyngi A, Field MJ, Pawsey CC et al*. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990; 335: 29–31.
 99. *van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ et al*. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993; 71: 21A–28A.
 100. *Cotter G, Weissgarten J, Metzko E et al*. Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 187–193.
 101. *Kramer BK, Schweda F, Riegger GA*. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90–96.
 102. *Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM et al*. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002; 144: 31–38.
 103. *Wakelkamp M., Alvan G., Gabrielsson J. et al*. Pharmacodynamic modeling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 75–88.
 104. *Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG et al*. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 376–382.
 105. *Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP*. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 125–10.
 106. *Marik PE, Kussman BD, Lipman J et al*. Acetazolamide in the treatment of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Heart Lung* 1991; 20: 455–459.
 107. *Sharpe N*. Beta-blockers in heart failure. Future directions. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl. B): 39–42.
 108. *Furberg CD*. Overview of completed sudden death trials: US experience. *Cardiology* 1987; 74 (Suppl. 2): 24–31.
 109. *Yusuf S, Peto R, Lewis J et al*. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–371.
 110. *Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J et al*. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: 40J–44J.
 111. *Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A et al*. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1282–1288.
 112. *Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N et al*. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELI-CARD Group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1467–1471.
 113. *Held PH, Corbeij HM, Dunselman P et al*. Hemodynamic effects of metoprolol in acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled multicenter study *Am J Cardiol* 1985; 56: 47G–54G.
 114. *Katz AM*. Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 111184–11190.
 115. *Packer M*. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119A–126A.
 116. *O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF et al*. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78–86.
 117. *Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N et al*. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. 2002; 4: 515–529.
 118. *Goldberg LI, McDonald RH, Jr., Zimmerman AM*. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963; 269: 1060–1064.

119. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 1. N Engl J Med 1986; 314: 290–299.
120. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B et al. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril in patients with heart failure. Circulation 1985; 72: 846–852.
121. Metra M, Missale C, Spano PF et al. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 732–740.
122. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41: 207–224.
123. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL et al. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. Circulation 1986; 74: 1290–1302.
124. Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. Circulation 1987; 75: 331–339.
125. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF et al. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. Dose-response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition. J Clin Invest 1988; 81: 1103–1110.
126. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE et al. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. Circulation 1986; 73: 11175–11183.
127. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? Lancet 2000; 356: 2112–2113.
128. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. Int J Cardiol 2001; 81: 141–149.
129. Metra M, Nodari S, D'Aloia A et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1248–1258.
130. Gilbert EM, Hersberger RE, Wiechmann RJ et al. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. Chest 1995; 108: 1524–1532.
131. Levine TB, Levine AB, Elliott WG et al. Dobutamine as bridge to angiotensin-converting enzyme inhibitor-nitrate therapy in end-stage heart failure. Clin Cardiol 2001; 24: 231–236.
132. Caldicott LD, Hawley K, Heppell R et al. Intravenous enoximone or dobutamine for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. Eur Heart J 1993; 14: 696–700.
133. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel Tet al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. Am Heart J 2002; 144: 1102–1108.
134. Schuit R, Rose J, Martin C et al. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. Circulation 1993; 88: 684–695.
135. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. N Engl J Med 1986; 314: 349–358.
136. Bohm M, Deutsch HJ, Hartmann D et al. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 992–996.
137. Loh E, Elkayam U, Cody R et al. A randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous milrinone and intravenous nitroglycerin in patients with advanced heart failure. J Card Fail 2001; 7: 114–121.
138. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation 2003; 107: 81–86.
139. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: A review of its use in the management of acute decompensated heart failure. Drugs 2003; 63: 2651–2671.
140. Nieminen MS, Lilleberg J, Leikola-Pelto T et al. Dose related responses of a new calcium-sensitizer, simendan, in man. Eur Heart J 1992; 13: P1440.
141. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G et al. Hemodynamic and neuro-humoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1903–1912.
142. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation 2000; 102: 2222–2227.
143. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? Curr Opin Cardiol 2002; 17: 257–265.
144. Bohm M, Beuckelmann D, Brown L et al. Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. Eur Heart J. 1988; 9: 844–852.
145. Bohm M, La Rosee K, Schmidt U et al. Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the nonfailing and failing human myocardium; implications for the medical treatment of heart failure. Clin Invest 1992; 70: 421–425.
146. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. New Engl J Med 1997; 336: 525–533.
147. Hood WBJr, DansAL, Guyatt GH et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4.
148. Ratshin RA, Rackley CE, Russell RO. Jr. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction. Circulation 1972; 45: 127–139.
149. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med 1982; 306: 699–705.
150. Rahimtoola SH, Sinno MZ, Chuquimia R et al. Effects of ouabain on impaired left ventricular function in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1972; 287: 527–531.
151. Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 354: 391–392.

152. Varonkov Y, Shell WE, Smirnov V et al. Augmentation of serum CPK activity by digitalis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1977; 55: 719–727.
153. McClement BM AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculopathy, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419–1427.
154. Khand AL, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614–632.
155. Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA et al. Angiographic findings and clinical correlates in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1077–1083.
156. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
157. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063–1070.
158. Menon V, Slater JN, White HD et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000; 108: 374–380.
159. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 273–282.
160. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 235–251.
161. Houpikian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 207–217.
162. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 197–205.
163. Conti CR. Endocarditis prophylaxis yes: endocarditis prophylaxis no. *Clin Cardiol* 2003; 26: 255–256.
164. Lengyel M, Fuster V, Keltai M et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521–1526.
165. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 672–707.
166. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve: current recommendations based on evidence from the literature. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 659–660.
167. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1881–1889.
168. Hering O, Piper C, Horstkotte D. Management of prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (suppl. Q.): Q22–Q26.
169. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 653–658.
170. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001; 22: 1642–1681.
171. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 659–663.
172. Burkhardt D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107: 656–658.
173. Dalrymple-Hay MJ, Monro JL, Livesey SA et al. Postinfarction ventricular septal rupture: the Wessex experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 111–116.
174. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 101: 27–32.
175. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery; Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865–1873.
176. Anand IS, Chugh SS. Mechanisms and management of renal dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 251–258.
177. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 285–290.
178. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210.
179. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128: 564–574.
180. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzeria P et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 793–798.
181. Sharma A, Hermann DD, Mehta RL. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in acute heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 144–154.
182. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radio-graphic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.
183. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298–303.
184. Chu VL, Cheng JW. Fenoldopam in the prevention of contrast media-induced acute renal failure. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1278–1282.
185. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.

186. *Kindman LA, Vagelos RH, Willson K et al.* Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide. *Am J Cardiol* 1994; 73: 258–262.
187. *Kitchen JB, 3rd, Kastor JA.* Pacing in acute myocardial infarction-indications, methods, hazards, and results. *Cardiovasc Clin* 1975; 7: 219–243.
188. *Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology *Europace* 2002; 4: 3–18.
189. *Monsieurs KG, Handley AJ, Bossaert LL.* European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Automated External Defibrillation. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group(1) and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 207–209.
190. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 3: adult basic life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 122–159.
191. *Mathew J, Hunsberger S, Fleg J et al.* Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914–922.
192. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/ XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
193. *Pedersen OD, Bagger H, Keller N et al.* Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292–296.
194. *Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al.* ACC/AHA/ ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1493–1531.
195. *Hebbar AK, Hueston WJ.* Management of common arrhythmias: Part I. Supraventricular arrhythmias. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2479–2486.
196. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the The European Society of Cardiology and The European Resuscitation Council, *Eur Heart J* 1998; 19: 1140–1164.
197. *Ellison KE, Stevenson WG, Sweeney MO et al.* Catheter ablation for hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 41–44.
198. *Pohjola-Sintonen S, Muller JE, Stone PH et al.* Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Am Heart J* 1989; 117: 809–818.
199. *London RE LS.* The electrocardiographic signs of acute hemopericardium. *Circulation* 1962; 25: 780–786.
200. *Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E et al.* Diagnosis of sub-acute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1145–1153.
201. *Zamorano J, Moreno R, Almeria C et al.* Left ventricular free wall rupture during dobutamine stress echocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 312–314.
202. *Deja MA, Szostek J, Widenka K et al.* Post infarction ventricular septal defect-can we do better? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 194–201.
203. *Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al.* 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016–1030.
204. *Haley JH, Sinak LJ, Tajik AJ et al.* Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes: an important cause of new systolic murmur and cardiogenic shock. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 901–906.
205. *Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA et al.* Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? –Mm Coll Cardiol 2000; 36: 1104–1109.
206. *Tavakoli R, Weber A, Brunner-La Rocca H et al.* Results of surgery for irreversible moderate to severe mitral valve regurgitation secondary to myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 818–824.
207. *Waksman R, Weiss AT, Gotsman MS et al.* Intra-aortic balloon counterpulsation improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 71–74.
208. *Stevenson LW, Kormos RL.* Mechanical Cardiac Support 2000: Current applications and future trial design. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 418–424.
209. *Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA.* Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 339: 1522–1533.
210. *Delgado DH, Rao V, Ross HJ et al.* Mechanical circulatory assistance: state of art. *Circulation* 2002; 106: 2046–2050.
211. *Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR et al.* Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 2000; 283: 904–908.
212. *Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al.* Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–1443.

Поступила 06.02.2006
УДК 616.12-008.46-036.11

Н.К.Дюсембаева, Р.И.Семенова, К.М.Турланов

Иммункоррекция в лечении бронхиальной астмы: глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия, интерфероны и цитокины

Павлодарский филиал Семипалатинской государственной медицинской академии

N.K.Dyusembaeva, R.I.Semenova, K.M.Turlanov

Immune correction in asthma treatment: steroids, systemic enzyme therapy, interferons and cytokines

Summary

The purpose of the study was to determine the influence of therapy with steroids, systemic enzymes and interferon inducers on cytokine blood levels in asthma patients. The study involved 116 patients with moderate to severe asthma. Blood levels of IL-2, IL-6 and IL-10 were measured. The systemic enzyme drug Flogenzim and the low-molecular inductor of interferon production Cicloferon were used as immune modulators. Therapy with inhaled steroids, Flogenzim and Cicloferon improved the Interleukin blood levels.

Резюме

Цель исследования: определение влияния глюкокортикостероидной терапии, препарата системной энзимотерапии и индуктора интерферона на содержание цитокинов у больных бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы: проведено обследование 116 больных БА средней степени тяжести и тяжелого течения. Осуществлено исследование содержания в крови интерлейкинов-2, -6 и -10. С целью иммунотерапии назначали: препарат из группы системных энзимов Флогэнзим; низкомолекулярный индуктор интерферона Циклоферон. Применение терапии ингаляционными глюкокортикостероидными (иГКС) препаратами, Флогэнзимом и Циклофероном оказывало позитивное влияние на содержание интерлейкинов в крови, что проявлялось достоверной динамикой к его нормализации.

До настоящего времени обсуждается вопрос целесообразности применения методов неспецифической иммунотропной терапии при бронхиальной астме (БА) [1]. Наличие у больных значительных изменений в различных звеньях иммунной системы свидетельствует, по крайней мере, о теоретической возможности влияния на течение заболевания с помощью использования тех или иных иммунотропных препаратов [2, 3]. В связи с этим исследование иммунологических и клинических эффектов этих препаратов у больных БА может представлять определенный интерес.

Вместе с тем, при наличии клинически апробированных методик иммунотерапии в лечении БА, сохраняется интерес к их влиянию на различные аспекты иммунной реактивности организма больных [4].

Цель исследования — определить влияние терапии глюкокортикостероидами (ГКС), препарата системной энзимотерапии (СЭТ) и индуктора интерферона на содержание цитокинов у больных БА.

Материалы и методы

Были обследованы 116 больных БА средней степени тяжести и тяжелого течения, из них 76 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст — $30,2 \pm 1,3$ года).

Проведено исследование содержания в крови интерлейкинов (IL) IL-2, IL-6 и IL-10 спектрофотометрическим методом с использованием

тест-систем ТОО "Протеиновый контур" (Россия, Санкт-Петербург).

С целью иммунотерапии назначали:

- препарат из группы системных энзимов Флогэнзим (*Mucos Pharma*, Германия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 сут;
- низкомолекулярный индуктор интерферонов Циклоферон (ООО "Полисан", Россия) 1 раз в сут. 12,5 % раствор внутримышечно по рекомендованной производителем схеме.

Повторные исследования содержания интерлейкинов осуществлялись через 30 сут. проводимой терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10 в крови больных БА представлены в табл. 1.

Содержание провоспалительных цитокинов (IL-2 и IL-6) у обследованных больных достоверно превы-

Таблица 1
Особенности содержания интерлейкинов в крови больных БА

Группа обследованных	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	$8,6 \pm 0,6$	$1,33 \pm 0,15$	$8,7 \pm 1,4$
Больные БА, n = 116	$19,1 \pm 1,5^{***}$	$7,46 \pm 0,82^{***}$	$4,6 \pm 0,3^*$

Примечание: * — различия с контрольной группой достоверны, * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$.

шало показатели контрольной группы. Так, содержание IL-2 в крови пациентов превышало результаты, полученные в контрольной группе, на 122,1 % ($p < 0,001$), а IL-6 — на 460,9 % ($p < 0,001$).

Из полученных данных следует, что интенсивность влияний регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия у больных хроническими заболеваниями легких, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции, неоднородна. На фоне выраженного повышения содержания провоспалительных цитокинов, у больных БА было отмечено относительное превышение активности противовоспалительных регуляторных механизмов.

Результаты сравнительного анализа содержания интерлейкинов в крови больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в табл. 2.

Содержание IL в крови обследованных больных достоверно зависело от тяжести течения.

У больных персистирующей БА средней степени тяжести отмечено достоверное превышение содержания в крови провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой.

Как и следовало ожидать, наиболее значительные нарушения гуморальной регуляции системы иммунитета были выявлены у больных с БА тяжелого течения. Содержание всех исследованных интерлейкинов у них высокодостоверно отличалось от контрольного уровня. Превышение содержания IL-2 над контрольной группой составило 320,9 % ($p < 0,001$), а IL-6 — 1509,0 % ($p < 0,001$). В то же время, содержание IL-10 оказалось сниженным на 79,3 % ($p < 0,01$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных БА существуют четкая связь степени нарушений регуляторных процессов иммунной системы и тяжести клинического течения. Это четко подтверждает целесообразность оценки динамики гуморальных механизмов иммунорегуляции в ходе лечения для выявления наиболее адекватных методов терапии.

Данные, характеризующие динамику содержания интерлейкинов в крови больных БА средней степени тяжести в зависимости от клинической группы, представлены в табл. 3.

При анализе интерлейкинового метаболизма у больных БА средней степени тяжести, получавших

лечение без использования ГКС, через 2 мес. наблюдения были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии достоверных влияний проводимой терапии, сохранении высокодостоверных различий с контрольной группой.

Во вторую сравниваемую группу были включены больные, обследованные на фоне впервые назначенных ингаляционных ГКС (иГКС). В группе наблюдались значительные и достоверные в отношении исходных показателей и группы сравнения тенденции к нормализации содержания в крови провоспалительных цитокинов. Однако существенного эффекта в отношении противовоспалительных механизмов у больных выявлено не было.

Наиболее выраженное улучшение исследованных показателей было выявлено в группе больных, получавших иГКС в сочетании с Флогэнзимом. Была достигнута практически полная нормализация содержания IL-2 и IL-10, достоверное превышение значений контрольной группы сохранялось только у IL-6 (на 53,4 %, $p < 0,05$).

Значительный положительный эффект был достигнут также в группе пациентов, получавших иГКС в сочетании с Циклофероном. У них было выявлено высокодостоверное снижение содержания в крови IL-6 на фоне умеренного повышения IL-10.

У больных БА тяжелого течения сравнили изменения содержания IL на фоне базисной терапии системными и иГКС, сочетания базисной терапии с Флогэнзимом и базисной терапии с Флогэнзимом и Циклофероном.

При этом системные ГКС в группе сравнения применяли в течение длительного времени, а иГКС у 50 % больных были назначены для постоянного применения впервые.

Таблица 3
Показатели содержания интерлейкинов в крови больных БА средней тяжести в зависимости от проводимой терапии

Группа и срок обследования	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
Больные БА средней тяжести			
Исходный уровень, n = 72	17,5 ± 1,2***	6,98 ± 0,55***	4,5 ± 0,6*
Лечение без применения системных иГКС, n = 16	16,9 ± 1,4**	7,03 ± 0,49***	4,4 ± 0,3*
Лечение с применением иГКС, n = 22	11,7 ± 0,9**^	3,25 ± 0,37***^^	4,9 ± 0,5*
Лечение с применением иГКС и Флогэнзима, n = 18	9,9 ± 0,7**^	2,04 ± 0,20***^^	6,8 ± 0,5^
Лечение с применением иГКС и циклоферона, n = 16	10,4 ± 0,7**^	2,47 ± 0,21***^^	5,3 ± 0,4*

Примечание: * — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; # — различия с исходным уровнем достоверны $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$; ^ — различия с лечением без применения системных иГКС достоверны, ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$.

Таблица 2
Содержание интерлейкинов в крови больных БА в зависимости от степени тяжести БА

Группа обследованных	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
Больные БА средней тяжести, n = 72	17,5 ± 1,2***	6,98 ± 0,55***	4,5 ± 0,6*
Больные БА тяжелого течения, n = 44	36,2 ± 2,7***	21,40 ± 1,72***	1,8 ± 0,2**

Примечание: * — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 4
Показатели содержания интерлейкинов в крови у больных БА тяжелого течения
в зависимости от проводимой терапии

Группа и срок обследования	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
Больные БА тяжелого течения			
Исходный уровень, n = 44	36,2 ± 2,7***	21,40 ± 1,72***	1,8 ± 0,2**
Лечение с применением системных ИГКС, n = 15	32,7 ± 2,5***	16,2 ± 1,31***#	2,0 ± 0,2**
Лечение с применением ИГКС и Флогэнзима, n = 13	21,5 ± 1,6***#^	11,8 ± 0,85***#^	3,3 ± 0,2***^
Лечение с применением ИГКС, Флогэнзима и Циклоферона, n = 16	15,6 ± 1,1***** ^^	8,7 ± 0,42 ***** ^^	4,7 ± 0,3 ***** ^^

Примечание: * — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; # — различия с исходным уровнем достоверны $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; ^ — различия с лечением без применения Флогэнзима и Циклоферона достоверны, $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$.

Сама по себе оптимизация гормональной терапии, произведенная в результате назначения всем обследованным больным БА тяжелого течения ИГКС для постоянного применения, обеспечила определенное улучшение показателей цитокинового метаболизма, т. е. к снижению содержания провоспалительных и повышению — противовоспалительных цитокинов. При этом достоверное улучшение было достигнуто в отношении IL-6 (на 24,3 %, $p < 0,05$). Однако сохранялись высокодостоверные различия с контрольной группой по всем исследованным показателям.

При дополнительном применении препарата СЭТ Флогэнзим было достигнуто более значительное улучшение исследованных показателей. Степень снижения содержания IL-2 достигла 40,6 % относительно исходного уровня ($p < 0,01$), IL-6 — 44,9 % ($p < 0,01$), в то время как концентрация IL-10 возросла на 83,3 % относительно исходной ($p < 0,01$), в результате чего степень достоверности различий последнего показателя с контрольной группой снизилась.

Наибольший эффект был достигнут при применении сочетания адекватной терапии системными и ИГКС с Флогэнзимом и Циклофероном. Уменьшение концентрации IL-2 в крови достигло 56,9 % ($p < 0,001$), причем наблюдались высокодостоверные ($p < 0,001$) различия с группой сравнения.

Содержание IL-6 снизилось на 59,3 % от исходного ($p < 0,001$). Различия исследованного показателя со значениями группы сравнения были достоверными ($p < 0,01$).

Повышение, по сравнению с исходной, концентрации IL-10 составило 161,1 % ($p < 0,001$). При этом было достигнуто более чем 2-кратное повышение уровня того же цитокина в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таким образом, терапия ИГКС, Флогэнзимом и Циклофероном способствовала нормализации содержания интерлейкинов в крови.

В целом полученные результаты свидетельствуют о дополнительном преимуществе применения ИГКС — более выраженном улучшении цитокинового метаболизма. Дополнительное применение Флогэнзима и Циклоферона увеличивало выраженность наблюдавшихся изменений.

Полученные данные могут быть основанием для использования предложенных методов иммунокоррекции для лечения больных БА средней тяжести и тяжелого течения.

Литература

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармаруспринт; 1998.
2. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунокорригирующей терапии при аллергических заболеваниях. Астма и аллергия 2002; 1: 37–41.
3. Чернушенко Е.Ф. Иммунокорригирующая терапия. Журн. практ. врача 2000; 1: 24–27.
4. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. М.; 1989.

Поступила 19.12.05
 © Коллектив авторов, 2006
УДК 616.248-085

Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

R.I.Pleshko, L.M.Ogorodova, I.V.Sukhodolo, E.A.Gereng

Severe asthma and gastroesophageal reflux: morphofunctional aspects of their association

Summary

We performed histological and morphometric investigations of 103 gastric biopsy samples and 30 bronchial biopsy samples and biochemical analysis of 16 induced sputum samples from patients with bronchial asthma, of them 48 patients had endoscopically verified gastroesophageal reflux (GER) and 55 ones did not.

As a result, the GER-positive asthma patients had more severe colonization with *Helicobacter pylori* (Hp) spreading to the fundus, higher inflammatory activity and greater density of the inflammatory infiltration of the mucous membrane including eosinophil infiltration; more frequent atrophy in the mucus membrane of the gastric corpus.

The close association between GER and severity of asthma was revealed ($\chi^2 = 15.05$; $p = 0.0005$). GER increased the risk of transformation of the asthma course to more severe pattern: from mild to severe in 9.1 times, from moderate to severe in 21.8 times. The GER development was due to the Hp-associated inflammation and atrophy in the stomach mucous membrane in mild to moderate asthma and to treatment with systemic steroids in severe asthma.

The patients with asthma and GER had the goblet cell hyperplasia, glandular hyperplasia and increased production of bronchial mucus with prominent gelling properties facilitating the occurrence of mucous obstructing plugs, night cough and asthma attacks.

Резюме

Проведено гистологическое и морфометрическое исследование гастробиоптатов (103) и бронхиоптатов (30), биохимический анализ индуцированной мокроты (16) больных бронхиальной астмой (БА) с эндоскопически верифицированным гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) (48) и без него (55).

Показано, что для ГЭР-положительных больных БА были характерны более высокая интенсивность колонизации *Helicobacter pylori* (Hp), распространяющейся на слизистую оболочку (СО) фундального отдела, повышенная активность воспаления и плотность воспалительной инфильтрации, в том числе, эозинофилами, высокая частота атрофии в СО тела желудка.

Выявлена высокая сопряженность ГЭР с тяжелой формой БА ($\chi^2 = 15,05$; $p = 0,0005$); наличие ГЭР увеличивает шанс перехода легкой БА в тяжелую в 9,1 раз, а среднетяжелой астмы в тяжелое течение — в 21,8 раз. В формировании ГЭР при нетяжелой БА определяющую роль играет Hp-ассоциированное воспаление и атрофические изменения в СО тела желудка, а при тяжелой БА помимо этого — использование системных кортикостероидов.

Для больных БА в сочетании с ГЭР характерна бокаловидноклеточная и железистая гиперплазия и усиленная продукция бронхиальной слизи с повышенными телеобразующими свойствами, что способствует формированию обтурирующих пробок и ночным приступам кашля и удушья.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Постоянный рост заболеваемости, увеличение количества тяжелых форм, резистентных к лечению, относительно стабильные, несмотря на достижения терапии, показатели смертности приводят к тому, что БА остается серьезной медицинской и социальной проблемой. Одной из важнейших задач современной пульмонологии является обеспечение контроля над БА, что особенно актуально при тяжелом течении заболевания [1–4]. Необходим не только этиопатогенетический подход к терапии, но и поиск факторов, способствующих развитию и прогрессированию болезни. Особую важность приобретает изучение сопутствующей патологии, оценка ее связи с основным заболеванием.

В последние годы повышенный интерес вызывает частое сочетание БА с деструктивно-воспалитель-

ными поражениями гастро-дуоденальной зоны и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) [3–8]. Бытует мнение, что изменения в пищеварительном тракте носят вторичный характер и связаны с развитием системного аллергического воспалительного процесса [9, 10] или ulcerогенным действием используемых при лечении БА препаратов [6]. В механизме сочетания астмы с ГЭР рассматривается как участие БА в формировании недостаточности кардиального сфинктера (дистрофические изменения диафрагмы, миопатический эффект антиастматических лечебных средств), так и триггерная роль ГЭР в индукции приступов удушья [5–8]. Сообщается о корреляционной связи между тяжестью течения БА и выраженностью рефлюкса [7, 11], частотой эпизодов ГЭР и длительностью заболевания БА [5].

Остается неизученной роль воспалительных изменений в слизистой оболочке (СО) желудка в формировании недостаточности нижнего пищеводного сфинк-

тера, не исследовано влияние на развитие этих нарушений инфицированности *Helicobacter pylori* (*Hp*), подтвержденной у 84–98 % больных БА [6]. Отсутствуют сведения об особенностях структурной организации и характере воспалительных изменений в СО бронхов у пациентов с признаками ГЭР, о механизмах бронхообструкции, возникающей преимущественно в ночное время и сопровождающейся кашлем.

Целью исследования стало изучение морфофункциональных аспектов сочетания и взаимного влияния БА и ГЭР и определение роли патоморфологических изменений СО желудка в прогрессировании БА.

Материал и методы

Были исследованы биоптаты фундального и антрального отделов желудка 103 больных БА, бронхобиоптаты — 30 и образцы индуцированной мокроты 16 пациентов, страдающих БА, в возрасте от 17 до 56 лет. В исследование не включали больных с тяжелой соматической патологией, в том числе другими бронхолегочными заболеваниями, которые могли бы симулировать или изменять изучаемые параметры. Диагноз БА и степень тяжести болезни (легкая, среднетяжелая, тяжелая) определяли согласно критериям *GINA* и в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10).

На основании наличия или отсутствия эндоскопических признаков ГЭР (недостаточность кардии, дистальный эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) больные были разделены на подгруппы ГЭР-позитивных — 48 случаев и ГЭР-негативных — 55. Было выполнено нерандомизированное одномоментное исследование с анализом связи морфологических показателей и варианта течения болезни.

Активность воспаления, степень атрофии и кишечной метаплазии (КМ) оценивали согласно модифицированной Сиднейской системе классификации гастритов на окрашенных гематоксилин-эозином срезах гастробиоптатов. Наличие в СО желудка *Hp* определяли на срезах, окрашенных азуран-эозином, и подтверждали проведением уреазного теста. Активность гастрита, инфицированность *Hp*, выраженность атрофии и КМ в СО желудка оценивали по визуально-аналоговой шкале с полуколичественной (0–3) оценкой [12]. В собственной пластинке СО подсчитывали суммарную плотность воспалительного инфильтрата и отдельных его клеточных составляющих (плазматиков, лимфоцитов, гистио-макрофагальных элементов, полинуклеаров).

При морфологическом исследовании СО бронхов оценивали клеточный инфильтрат на 1 мм² собственной пластинки с подсчетом клеточных элементов, измерением относительного объема желез и соединительной ткани, высоты эпителиального пласта, толщины базальной мембраны, объемной плотности всего покровного эпителия, реснитчатых, бокаловидных и базальных эпителиоцитов. Инфильтрацию эозинофилами и тучными клетками СО

бронхов и желудка оценивали на препаратах после сочетанной окраски основным коричневым и прочным зеленым [13] с определением количества низко- и высокогранулированных форм.

Биохимическое исследование индуцированной мокроты включало в себя определение концентрации белка и продуктов кислотного гидролиза углеводной части гликопротеинов (Гп) слизи — гексозаминов, галактозы, фукозы и сиаловых кислот [14].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ "*Statistica 7.0*", "*Statgraph*" v. 2.6, *SAS* v. 8, *SPSS* v. 11.5. Сравнительный анализ между группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису (*KW*). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для определения вида зависимости между признаками использовали нелинейный логистический метод регрессионного анализа. Сопряженность между полученными данными определяли посредством оценки коэффициентов корреляции рангов Спирмена и Кендалла (*r*), критерия χ^2 и точного критерия Фишера (ТКФ) [15].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили, что ГЭР у больных БА сочетается с определенными патоморфологическими изменениями в СО желудка. Так, среди ГЭР-позитивных пациентов была отмечена более интенсивная колонизация антрума *Hp* и частое, у 77 % обследованных, диссеминирование *Hp* на фундальную часть желудка (у ГЭР-негативных пациентов диссеминация была подтверждена в 61 % случаев). Было увеличено число больных с выраженной (3) и умеренной (2) активностью воспалительного процесса в СО антрального отдела (рис. 1), в собственной пластинке слизистой у этих больных

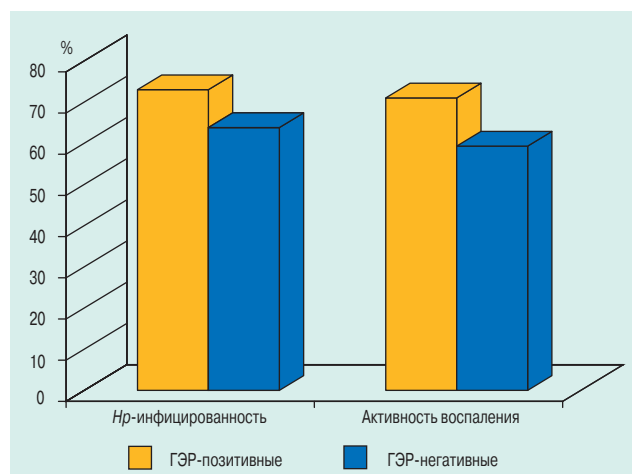


Рис. 1. Сравнительная характеристика встречаемости высокой степени (2–3) *Helicobacter pylori* (*Hp*) инфицированности и активности воспаления в СО антрального отдела желудка у больных БА в зависимости от наличия ГЭР (ГЭР-позитивные) или его отсутствия (ГЭР-негативные)

плотность воспалительных инфильтратов была большей ($KW = 2,28$; $p = 0,11$). У ГЭР-позитивных больных было отмечено увеличение плотности эозинофильной инфильтрации СО (рис. 2), в том числе низкогранулированными формами, отличающимися повышенной функциональной активностью. ГЭР-позитивных пациентов отличала высокая частота выявления атрофических изменений (в 31,7 % случаев против 20 % — при ГЭР-негативных состояниях), а также меньшее число случаев КМ в фундальном отделе желудка (25 и 44 % больных соответственно).

Эндоскопические признаки ГЭР были обнаружены у 46,2 % больных, в 62 % случаев — с тяжелым течением заболевания. Оценка связи ГЭР с БА, проведенная с использованием логрессионного анализа, подтвердила высокую степень сопряженности тяжелого течения заболевания с наличием желудочно-пищеводного заброса ($\chi^2 = 15,05$; $p = 0,0005$; ТКФ = 0,0005). Было показано, что формирование недостаточности кардиального сфинктера способствует утяжелению БА: вероятность перехода легкой формы БА в тяжелую при наличии ГЭР повышалась в 9,1 раза ($\chi^2 = 5,57$; $p = 0,02$), а вероятность трансформации среднетяжелой БА в тяжелую — в 21,8 раз ($\chi^2 = 6,61$; $p = 0,01$).

По-видимому, в развитии недостаточности кардиального сфинктера у больных БА участвуют разные механизмы: при нетяжелой БА определяющими являются воспалительные процессы, ассоциированные с инфекцией *Нр*, развивающиеся в антральном отделе и распространяющиеся на фундальную часть желудка, а по мере ухудшения течения заболевания — последствия интенсивной гормональной терапии.

Подтверждением стали данные корреляционного анализа, согласно которым ГЭР у пациентов с легкой БА сопровождался повышением клеточности СО антрума ($r = 0,583$; $p = 0,045$) и увеличением количества низкогранулированных эозинофилов, ин-

фильтрирующих слизистую фундальной части желудка ($r = 0,390$; $p = 0,002$).

При среднетяжелом течении БА недостаточность кардиального сфинктера сочеталась с увеличением количества *Нр* ($r = 0,343$; $p = 0,0001$) и плотности воспалительного инфильтрата ($r = 0,713$; $p = 0,01$) в СО тела желудка.

Вероятно, все описанные механизмы присутствуют и при ГЭР у больных с тяжелым течением БА. Однако с прогрессированием болезни и усилением медикаментозной нагрузки, необходимой для контроля над симптомами БА, большую роль в формировании недостаточности кардиального сфинктера играет ятрогенный компонент. Стойкая несостоятельность кардии, сопутствующая тяжелому течению БА, может быть связана с миопатическим эффектом системных кортикостероидов [7, 8]. Подтверждением стали результаты проведенного логрессионного анализа: вероятность формирования ГЭР повышается в 2,4 раза у больных БА, в базисной терапии которых используются системные кортикостероиды ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,047$).

Для выяснения механизма индуцирования приступов удушья при ГЭР было изучено морфофункциональное состояние СО бронхов и биохимический состав индуцированной мокроты. Результаты морфометрических исследований показали, что для больных БА, отягощенной ГЭР, характерны признаки усиленной продукции бронхиального секрета, о чем свидетельствовало увеличение объемной плотности бокаловидных клеток в покровном эпителии ($p = 0,10$) и объема бронхиальных желез ($p = 0,001$) в подслизистом слое бронхиальной стенки (табл. 1). Гистологически это проявлялось в виде бокаловидноклеточной и железистой гиперплазии, расширении просветов слизистых желез, увеличением высоты эпителия в отделах бронхов с преимущественно серозным секретом и обструкцией.

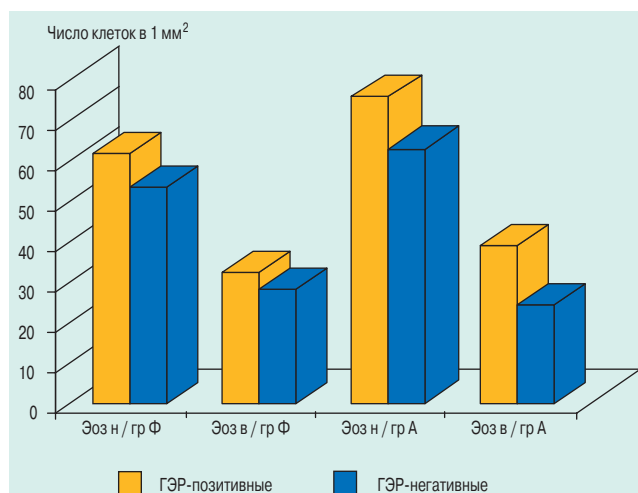


Рис. 2. Плотность распределения низкогранулированных (н / гр) и высокогранулированных (в / гр) эозинофилов (Эоз) в СО фундального (Ф) и антрального (А) отделов желудка у больных БА в сочетании с ГЭР и без него ($p > 0,05$)

Таблица 1
Морфометрическая характеристика
бронхиобиптатов у больных БА в сочетании
с ГЭР и без него ($M \pm m$)

Показатель	Больные БА с ГЭР, n = 17	Больные БА без ГЭР, n = 13
Объемная плотность покровного эпителия, мм ² / мм ²	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01*
Объемная плотность реснитчатых клеток, мм ² / мм ²	0,04 ± 0,01	0,025 ± 0,004*
Объемная плотность бокаловидных клеток, мм ² / мм ²	0,05 ± 0,008	0,04 ± 0,005
Относительный объем желез, %	15,8 ± 1,0	7,0 ± 0,7***
Относительный объем соединительной ткани, %	73,9 ± 3,9	83,6 ± 2,3
Высота эпителия, мм	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01
Толщина базальной мембраны, мм	0,05 ± 0,01	0,03 ± 0,004

Примечание: *, *** — знаки статистической значимости различий показателей между сравниваемыми группами ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Таблица 2
Биохимический состав индуцированной мокроты
больных БА в сочетании с ГЭР и без него ($M \pm m$)

Показатель	Больные БА с ГЭР, $n = 8$	Больные БА без ГЭР, $n = 8$
Гексозамины, мкмоль / мл	$22,2 \pm 1,6$	$17,5 \pm 2,7^*$
Фукоза, мкмоль / мл	$13,9 \pm 1,7$	$14,2 \pm 3,7$
Галактоза, мкмоль / мл	$69,3 \pm 9,3$	$48,8 \pm 5,6$
Сиаловые кислоты, мкмоль / мл	$2,81 \pm 0,54$	$1,76 \pm 0,26$
Сумма моносахаров, мкмоль / мл	$108,1 \pm 9,0$	$82,3 \pm 11,1^*$
Белок, мг / мл	$8,5 \pm 0,9$	$7,1 \pm 1,8$

Примечание: * — знак статистической значимости различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

Усиленное слизиобразование у больных с ГЭР сочеталось с продукцией высокогликозилированных гликопротеинов бронхиальной слизи, что подтверждалось более высоким содержанием гексозаминов и суммарной концентрации моносахаров в гидролизатах индуцированной мокроты (табл. 2). Между тем, именно длина гликозидных цепочек Гп определяет объем межмолекулярных взаимодействий и гелеобразующие свойства слизи [14].

Таким образом, можно предположить, что основой для формирования обтурирующих слизистых пробок и провоцирования симптомов удушья у ГЭР-позитивных больных является гиперпродукция glanduloцитами СО бронхов слизи с усиленными вязко-эластическими свойствами. При этом стимуляцию слизиобразования в бронхах можно рассматривать как результат раздражения рефлексогенных вагусных зон пищевода желудочным рефлюктом. Поскольку частота эпизодов ГЭР увеличивается в ночное время, а образующаяся бронхиальная слизь обладает раздражающим рецепторы действием, становится понятно, почему ГЭР-индуцированная БА часто проявляется ночными приступами удушья или кашля.

Результаты наших исследований показали, что состав воспалительного инфильтрата бронхиальной стенки у ГЭР-позитивных и ГЭР-негативных пациентов значимо не различался. Однако можно отметить большую плотность гранул в цитоплазме эозинофилов ($p = 0,01$) и уменьшение числа их низкогранулированных форм у ГЭР-позитивных больных БА ($p = 0,06$), что может стать косвенным свидетельством меньшего значения атопических механизмов при ГЭР-индуцированной астме.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой сопряженности тяжелой БА с ГЭР, который является прогностически неблагоприятным клиническим симптомом, т. к. повышает вероятность трансформации нетяжелой БА в тяжелую. Одним из факторов, способствующих развитию ГЭР у больных БА, является хроническое гиперергическое *Нр*-ассоциированное воспаление в фундальном отделе и кардии

желудка. Функциональные нарушения нижнего пищеводного сфинктера усугубляются при атрофических изменениях в слизистой оболочке желудка, а также при использовании системных кортикостероидов, что характерно для тяжелой формы БА. Одним из патогенетических аспектов развития приступов удушья при ГЭР является усиление продукции густой бронхиальной слизи, что способствует формированию обтурирующих пробок. Закрепление таких изменений в бронхах на структурно-функциональном уровне (гипертрофия слизиобразующего аппарата), вероятно, лежит в основе сопряженности ГЭР с тяжелой БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
2. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения. Пульмонология, 2003; 6: 108–113.
3. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Камалтынова Е.М. и др. Тяжелая бронхиальная астма у детей: факторы риска, течения. Пульмонология, 2002; 1: 68–71.
4. Stirling R.G., Chung K.F. Severe asthma: definition and mechanisms. Allergy 2001; 56: 825–840.
5. Барламов П.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме. Пульмонология, 2003; 2: 90–93.
6. Корabelьников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. Пульмонология 2002; 5: 87–92.
7. Field S.K. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle. Chest 2002; 121: 1024–1027.
8. Lazenby J.P., Guzzo M.R., Harding S.M. et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. Chest, 2002; 121: 625–634.
9. Денисов М.Ю., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Реактивность и функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с атопическим дерматитом. Аллергология. 1999; 2: 7–9.
10. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева И.М. и др. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме. Пульмонология, 1998; 2: 47–53.
11. Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. Chest 1999; 115 (3): 654–659.
12. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
13. Голофеевский В.Ю., Шербак С.Г. Сочетанная окраска цитологических срезов основным коричневым и прочным зеленым. Арх. анат. 1987; 92 (4): 101–102.
14. Кривова Н.А., Дамбаев Г.Ц., Хитрихеев В.Е. Надэпителиальный слизистый слой желудочно-кишечного тракта и его функциональное значение. Томск: МГП РАСКО; 2002.
15. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Изд-во Медиа Сфера; 2001.

Поступила 18.11.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]

Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции

ГОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития РФ, городская клиническая больница №3, Кемерово

*E.A.Vostrikova, O.V.Kuznetsova, I.T.Vetlugaeva, A.V.Tikhonova, G.V.Vavin, P.S.Razumov,
A.S.Razumov, A.K.Strelis*

Changes of peroxidation in bronchial obstruction

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an environmental disease. Its pathophysiologic basis is chronic inflammation in the lungs provided by the imbalance of pro- and antioxidative systems due to environmental hazards. The purpose of this study was to investigate general patterns of lipid peroxidation changes under the bronchial obstruction. We investigated 252 patients (201 males and 51 females) aged 20 to 70 years. The clinical and functional features of bronchial obstruction were associated with increase in the lipid peroxidation products level, lowering of the superoxide dismutase activity and growth of the chemoluminescence intensity. The patients with bronchial obstruction had the most severe disorders of the lipid peroxidation which were growth of the dien complexes levels and reduction in the blood antioxidative potential.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это экологически детерминированное заболевание, патофизиологической основой которого является хронический воспалительный процесс в легких, когда в ответ на действие повреждающих факторов внешней среды нарушается баланс между активностью про- и антиоксидантных систем организма. Цель работы — выявить общие закономерности изменений липопероксидационного статуса при формировании бронхообструктивной патологии. Обследовано 252 человека (201 мужчина и 51 женщина) в возрасте от 20 до 70 лет. Установлено, что клинико-инструментальные признаки бронхиальной обструкции сопряжены с увеличением содержания продуктов липопероксидации, снижением активности супероксиддисмутазы и увеличением интенсивности хемилюминесценции. Пациенты с бронхообструктивными заболеваниями имеют выраженные нарушения липопероксидационного статуса, характеризующиеся увеличением содержания диеновых конъюгатов и снижением антиоксидантного потенциала крови.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин смертности в промышленно развитых странах, особенно среди малоимущих слоев населения и лиц, занятых тяжелым физическим трудом в условиях холодного климата [1]. По расчетным данным с использованием результатов эпидемиологических исследований, в России ХОБЛ страдают более 11 млн человек [2]. Особую актуальность рассматриваемая проблема приобретает в связи с тем, что благодаря достижениям медицины, смертность от многих заболеваний в последнее время неуклонно снижается. Вместе с тем за период с 1960 по 1996 гг. смертность от ХОБЛ возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин [3, 4].

ХОБЛ — заболевание, возникновение и развитие которого детерминируется неблагоприятным воздействием природных и антропогенных факторов окружающей и производственной среды [5]. Согласно современной концепции ХОБЛ, патофизиологической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей является хронический воспалительный процесс в легких, когда в ответ на действие повреждающих факторов внешней среды нарушается баланс между активностью про- и антиоксидантных систем или между активностью протеолитических и антипротеолитических систем [1, 6, 7]. Принимая во

внимание то, что уменьшение антипротеолитического потенциала в большинстве случаев обусловлено генетически детерминированной недостаточностью α_1 -антитрипсина, возможности профилактического и терапевтического воздействия на этот фактор в настоящее время весьма ограничены. Представляется целесообразным оценить изменения липопероксидационного (ЛПО) статуса при формировании бронхообструктивной патологии.

Внешние факторы риска развития ХОБЛ, такие как сигаретный дым, ксенобиотики являются мощными инициаторами генерации активных форм кислорода (АФК), оказывающих повреждающее действие на основные структуры легких. Обилие в ткани легких липидных мембран, содержащих большое количество полиеновых жирных кислот, делает их наиболее вероятными мишенями свободнорадикальных процессов. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран приводит к нарушению их структурной целостности, ферментативной активности, рецепторной функции, ионного транспорта и т. д. [8].

Система защиты организма от АФК представлена антиоксидантными ферментами — супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, различными пероксидазами и низкомолекулярными соединениями, взаи-

модействующими с комплексами ионов металлов переменной валентности и со свободными радикалами с образованием малоактивных продуктов [9]. В норме существует баланс между активностью про- и антиоксидантных систем. При нарушении этого баланса под действием ксенобиотиков происходит неконтролируемая активация липопероксидации и образование продуктов ПОЛ, оказывающих при больших концентрациях цитотоксическое действие [10]. В результате возникает ситуация, которая в определенных условиях неизбежно приводит к реализации патогенетических факторов развития ХОБЛ.

Цель исследования — выявление общих закономерностей изменений липопероксидационного статуса при формировании бронхообструктивной патологии.

Материалы и методы

Обследовано 252 человека (201 мужчина и 51 женщина) в возрасте от 20 до 70 лет, проживающих в г. Кемерово. Средний возраст обследованных — $41,1 \pm 0,43$ г.

Исследование проходило в 3 этапа. На первом этапе проводился одномоментный скрининг, включающий опрос с выявлением респираторных жалоб, физикальное обследование, пикфлоуметрию (*Mini-Wright AIR Zone*), скрининговую спирометрию (*Micro DL Micro Medical*). Бронхиальная проходимость оценивалась по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), пиковой скорости выдоха (ПСВ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). За бронхиальную обструкцию принимались показатели ОФВ₁ и ПСВ < 80 % от должных величин, ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %.

На втором этапе для верификации диагноза лицам с подозрением на ХОБЛ проводилось дообследование: осмотр пульмонолога, бронходилатационный тест (БДТ) с использованием стационарного компьютерного спирографа *Master Screen Pneumo* ("Erich Jaeger", Германия).

На третьем этапе был исследован ЛПО статус — определяли супероксиддисмутазную активность плазмы крови, содержание в плазме продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап), диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК). Супе-

роксиддисмутазную активность определяли по степени блокирования восстановления нитросинего тетразолия, содержание ТБК-ап — по оптической плотности, измеренной на спектрофотометре СФ-46 в бутанольном экстракте при длине волны 535 нм, содержание ДК и ТК — спектрофотометрически в гептановом экстракте при 232 и 278 нм. Определяли показатели хемилюминесценции (ХЛ): интенсивность (max ХЛ) — амплитуда максимальной вспышки, соответствующая концентрации гидроперекисей, и период полужатухания, определяемый как время (с), в течение которого интенсивность ХЛ достигает полуамплитуды вспышки. Длительность периода полужатухания обратно пропорциональна содержанию антиоксидантов в исследуемой пробе.

Полученные данные были обработаны с помощью t-критерия Стьюдента после проверки на нормальность распределения в пакете программ *Microsoft Excel*. Сравнение частот проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 . Используемые статистические термины: *M* — выборочное среднее, *m* — ошибка среднего, *p* — достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Нами была выявлена связь между изменениями окислительного метаболизма и клиническими признаками бронхолегочной патологии (табл. 1).

У пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, были подтверждены значительные изменения ЛПО статуса: повышено содержание ДК и ТК, снижена активность СОД, увеличена интенсивность ХЛ. Изменения показателей ЛПО статуса оказались более выраженными у пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, по сравнению с больными, основной жалобой которых была одышка. При этом Т-ХЛ и содержание ТБК-ап достоверно не изменялись.

Однако такие клинические симптомы, как кашель и одышка, лишь косвенно отражают состояние бронхиальной проходимости. Более точной характеристикой являются спирометрические показатели, оценка которых подтвердила, что пациенты с инструментально подтвержденной бронхиальной

Таблица 1
Показатели ЛПО статуса в зависимости от респираторных жалоб ($M \pm m$)

Симптомы	n	Показатели липопероксидации					
		ДК, ед. оп. пл.	ТК ед. оп. пл.	ТБК-ап, нмоль / мл	СОД, усл. ед.	max ХЛ, усл. ед.	Т-ХЛ, с
Кашель	103	$0,42 \pm 0,008$	$0,042 \pm 0,0009$	$6,40 \pm 0,391$	$0,50 \pm 0,011$	$1,29 \pm 0,051$	$5,83 \pm 0,265$
Нет кашля	149	$0,40 \pm 0,006$	$0,040 \pm 0,0007$	$5,90 \pm 0,254$	$0,53 \pm 0,009$	$1,13 \pm 0,054$	$5,78 \pm 0,150$
p		0,014	0,045	> 0,05	0,005	0,008	> 0,05
Одышка	42	$0,41 \pm 0,010$	$0,04 \pm 0,001$	$6,90 \pm 0,71$	$0,48 \pm 0,017$	$1,34 \pm 0,066$	$5,62 \pm 0,445$
Нет одышки	210	$0,41 \pm 0,005$	$0,04 \pm 0,001$	$5,90 \pm 0,22$	$0,52 \pm 0,007$	$1,19 \pm 0,035$	$5,82 \pm 0,140$
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,009	0,028	> 0,05

Таблица 2

Показатели ЛПО статуса в зависимости от бронхиальной проходимости ($M \pm m$)

Показатель	n	ДК	ТК	ТБК-ап	СОД	max ХЛ	Т-ХЛ
50 % > ОФВ ₁	3	0,500 ± 0,067	0,0483 ± 0,0073	6,48 ± 2,630	0,425 ± 0,058	1,31 ± 0,053	6,74 ± 0,907
80 % > ОФВ ₁ > 50 %	26	0,439 ± 0,017	0,0466 ± 0,0019	6,07 ± 0,402	0,494 ± 0,024	1,08 ± 0,126	6,23 ± 0,298
ОФВ ₁ > 80 %	223	0,407 ± 0,005	0,0405 ± 0,0006	6,11 ± 0,240	0,521 ± 0,007	1,22 ± 0,034	5,57 ± 0,143
p		2-3 0,037	2-3 0,002	>0,05	>0,05	>0,05	2-3 0,047
50 % > ПСВ < 50 %	3	0,409 ± 0,024	0,0369 ± 0,0041	9,17 ± 0,060	0,443 ± 0,061	0,88 ± 0,380	6,80 ± 0,047
80 % > ПСВ > 50 %	14	0,502 ± 0,040	0,0520 ± 0,0032	6,15 ± 0,627	0,438 ± 0,045	1,24 ± 0,104	5,87 ± 0,411
ПСВ > 80 %	235	0,406 ± 0,004	0,0406 ± 0,0005	6,09 ± 0,229	0,523 ± 0,006	1,21 ± 0,033	5,77 ± 0,141
p		4-5 0,034 5-6 0,016	4-5 0,017 5-6 0,002	4-5 <0,001 4-6 <0,001	5-6 0,044	>0,05	4-5 0,034 4-6 <0,001

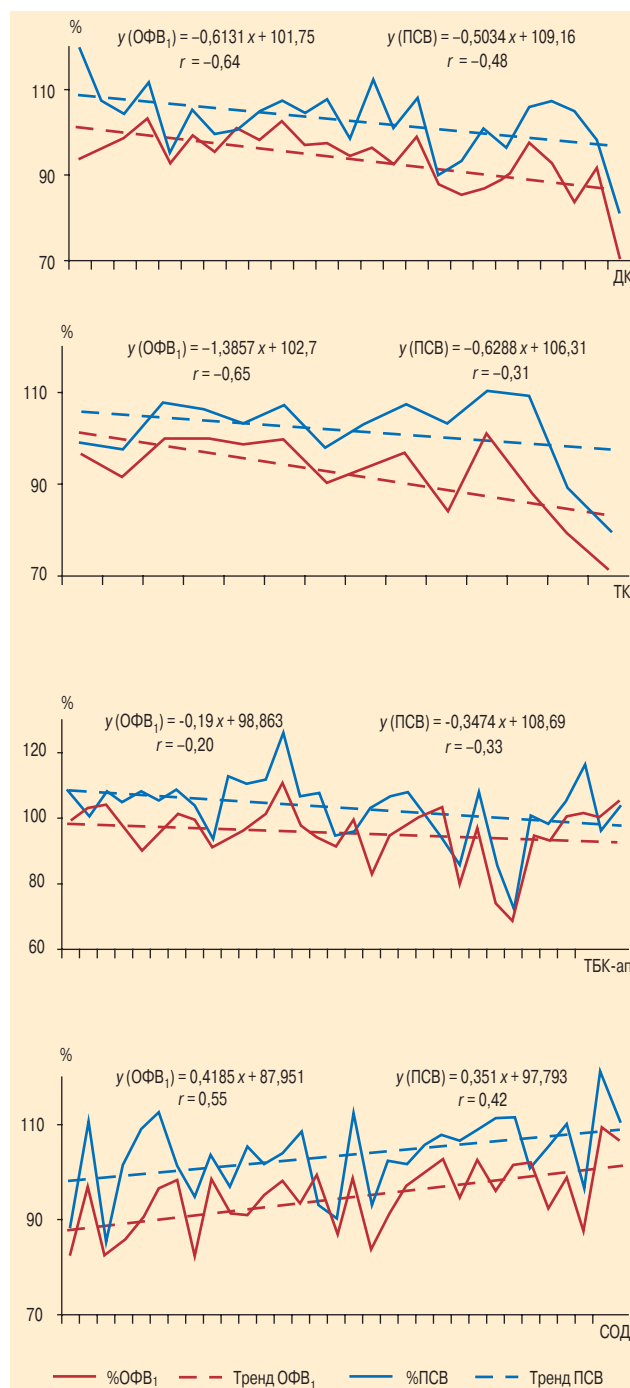
обструкцией (ОФВ₁ и ПСВ < 80 %) имеют существенные изменения показателей ЛПО статуса (табл. 2).

Свободнорадикальные процессы при бронхиальной обструкции характеризуются активацией липопероксидации (увеличение содержания ДК и ТК), истощением СОД-активности, снижением антиоксидантного потенциала (по Т-ХЛ). Содержание ТБК-ап повышается лишь при выраженном снижении бронхиальной проходимости. Не было выявлено различий только в отношении интенсивности ХЛ, что, по-видимому, связано с разнонаправленной динамикой этого показателя по мере прогрессирования бронхообструктивной патологии.

Для уточнения механизма связи метаболических и респираторных изменений был проведен анализ динамики ОФВ₁ и ПСВ в зависимости от показателей ЛПО статуса (рис. 1). Установлено снижение ОФВ₁ и ПСВ при увеличении ДК ($r = -0,64$ и $-0,48$ соответственно) и ТК ($r = -0,65$ и $-0,31$). Связь между спирометрическими показателями и ТБК-ап выражена несколько слабее: $r = -0,20$ для ОФВ₁ и $r = -0,33$ для ПСВ. Снижение активности СОД сопряжено с ухудшением бронхиальной проходимости ($r = 0,55$ и $0,42$ для ОФВ₁ и ПСВ).

По данным хемилюминесцентного анализа, бронхиальная обструкция сопровождается увеличением интенсивности ХЛ ($r = -0,36$ и $-0,20$ для ОФВ₁ и ПСВ) и с увеличением Т-ХЛ ($r = -0,66$ и $-0,19$ для ОФВ₁ и ПСВ), величина которого обратно пропорциональна антиоксидантному потенциалу крови.

Скрининговое определение респираторной функции, включающая анкетирование и спирометрию, как и любые диагностические тесты, допускает возможность ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Для оценки истинных показателей распространенности ХОБЛ было проведено дообследование лиц с подозрением на бронхообструктивную патологию (второй этап). Верификация диагноза ХОБЛ основывалась на анамнестических данных, оценке симптоматики и объективного статуса, результатах измерения ограничения воздушного потока [1]. Приоритетным критерием диагностики было снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %. Учитывали отсутствие улучшения или нормализации показателей бронхиальной проходимости после БДТ — постброн-

Рис. 1. Зависимость ОФВ₁ и ПСВ от показателей ЛПО статуса

ходилатационное снижение ОФВ₁ и / или ПСВ < 80 % от должных величин. У пациентов с жалобами на постоянный кашель и / или продукцию мокроты на протяжении двух и более лет, при наличии длительно существующих факторов риска и нормальных спирометрических показателях, диагностировали ХОБЛ 0-й ст., т. е. по принятой отечественной терминологии — хронический необструктивный бронхит.

Исследование параметров ЛПО статуса у пациентов с бронхообструктивной патологией (рис. 2) подтвердило, что при ХОБЛ и ХБ увеличено содержание ДК и ТК, снижена активность СОД и увеличением интенсивности ХЛ. У больных ХОБЛ было выявлено снижение концентрации ТБК-ап, интенсивности ХЛ и антиоксидантного потенциала крови (по Т-ХЛ). Повышение интенсивности ХЛ было обнаружено у пациентов с ХБ и БА.

Выводы

1. Респираторные жалобы и инструментальные признаки бронхиальной обструкции сопряжены с увеличением содержания продуктов липопероксидации, снижением активности СОД и увеличением интенсивности ХЛ.
2. Развитие и прогрессирование бронхообструктивной патологии сопряжены с дисбалансом про- и антиоксидантных процессов.
3. Нарушения ЛПО статуса наиболее выражены у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и характеризуются увеличением содержания продуктов липопероксидации и снижением активности СОД.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М; 2004.
3. Чучалин А.Г. Белая книга Пульмонология. Россия 2003. М; 2003.

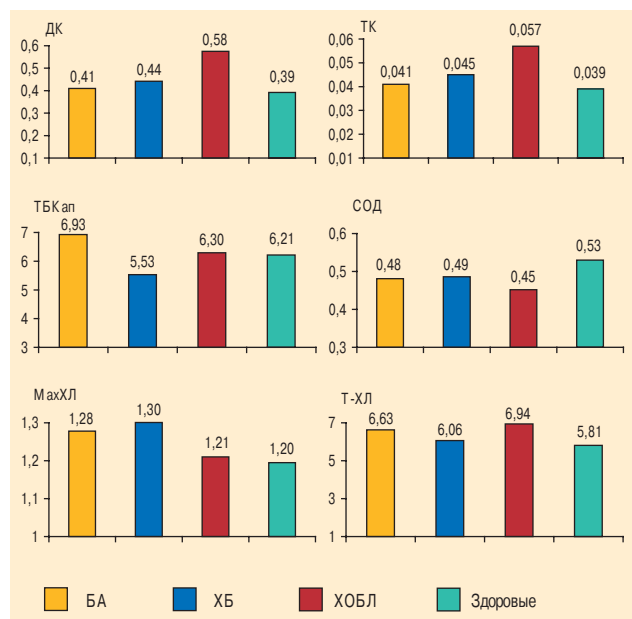


Рис. 2. Среднее значение показателей ЛПО статуса у пациентов с БА, ХБ, ХОБЛ и у здоровых

4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 2000.
5. Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 2: 5–9.
6. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 2000. 92–111.
7. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера, 2002; 1: 24–25.
8. Пол У. Иммунология. М.; 1989; т. 3: 22–27.
9. Владимиров Ю.А., Потанин А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. М.: Высшая школа; 1989. 170–179.
10. Гольденберг Ю.М., Кокосов А.Н., Мищенко В.П. и др. Свободно-радикальное окисление в генезе болезней органов дыхания. Пульмонология 1991; 4: 50–55.

Поступила 30.08.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.233-007.27107:616-008.939.15-074

Исследование полиморфизма гена рецептора витамина D при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе у больных тяжелой бронхиальной астмой

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 — ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

3 — СПбГУ, Санкт-Петербург;

4 — ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва;

5 — НИИ ревматологии РАМН, Москва

A.M.Putilin, M.V.Moskalenko, I.A.Baranova, M.V.Aseev, N.V.Demin, V.S.Baranov, A.G.Chuchalin

Investigation of polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with severe asthma and steroid-induced osteoporosis

Summary

Unwanted events of systemic steroids (SS) could be predicted by genetic testing for predisposition to the steroid-induced osteoporosis.

The current study was designed to investigate association between TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR), bone mineral density (BMD) and rate of vertebral and extravertebral fractures in patients with severe asthma and long-term steroid therapy.

The study involved 54 patients (15 males, 39 premenopausal females aged up to 50 years). BMD was measured at lumbar spine and proximal femur using dual X-ray absorptiometry (Hologic QDR-4500A). Frequencies of TT, Tt and tt genotypes, T and t alleles of the VDR gene (TaqI polymorphism) were analyzed by the RFLP method.

The patients with the tt genotype had lower BMD and higher frequency of fractures as compared to the carriers of TT or Tt genotypes ($p < 0.001$) independently on age, daily and cumulative steroid doses, and duration of SS treatment.

Testing for the VDR gene polymorphism is thought to allow detection patients at greater risk of steroid-induced osteoporosis.

Резюме

Для оценки прогноза нежелательного действия приема системных глюкокортикоидов (СГК) возможно проведение генетического тестирования предрасположенности к развитию глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Данная работа посвящена изучению ассоциации TaqI полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и развитием переломов осевого и периферического скелета у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих СГК. Анализ проводился у 54 больных БА (15 мужчин и 39 женщин в возрасте до 50 лет, женщины в пременопаузе). МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости измерена методом DXA на аппарате "Hologic QDR-4500A". Методом ПДРФ проанализированы частоты генотипов и аллелей гена VDR (TT-, Tt- и tt- генотипы, T и t аллели — Taq I полиморфизма).

Независимо от возраста, суточной и кумулятивной доз, длительности приема СГК пациенты с tt — генотипом имели более низкие показатели МПКТ и чаще переносили переломы, чем пациенты с TT — и Tt — генотипами ($p < 0,001$).

Тестирование полиморфизма гена VDR расширяет возможности раннего, досимптоматического выявления пациентов группы высокого риска развития глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Глюкокортикоид-индуцированный (ГИ) остеопороз является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений длительной терапии системными глюкокортикоидами (СГК). Характерные проявления остеопороза — снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, снижение прочности кости и повышенный риск переломов [1].

Изменения показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и склонность к развитию переломов у больных, принимающих СГК, весьма вариабельны. Индивидуальная чувствительность к глюкокортикоидам (ГК) хорошо известна, но ее механизмы до сих пор нуждаются в уточнении. Несмотря на длительный прием препаратов в больших дозах, значения МПКТ могут оставаться в пределах нормы, а на фоне относительно кратковременного

приема невысоких доз ГК может развиваться тяжелый остеопороз с переломами костей осевого и периферического скелета.

Попытки определить минимальную ("пороговую") дозу СГК, при превышении которой возрастает риск развития переломов и необходимы неотложные диагностические и лечебные мероприятия, не увенчались успехом. В большинстве опубликованных работ и рекомендаций такой "пороговой" считалась доза, превышающая 7,5 мг / сут. в преднизолоновом эквиваленте [2]. Однако было показано, что дозы меньше 7,5 мг / сут. также сопровождаются увеличением риска развития переломов [3, 4]. То есть можно утверждать, что "безопасных" доз СГК не существует. Оценка риска развития переломов стала обязательной для всех больных, принимающих ГК.

В последние годы появились данные о том, что применение ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) также сопровождается снижением МПКТ [4, 5]. По данным некоторых популяционных исследований "случай—контроль", у пациентов пожилого и старческого возраста, получавших ИГК, было отмечено увеличение относительного риска развития остеопоротических переломов [6, 7].

Известно, что низкие значения МПКТ являются одним из наиболее важных факторов риска развития остеопоротических переломов. Согласно рекомендациям ВОЗ, разработанным первоначально для постменопаузального, а в последующем экстраполированным на остеопороз другой этиологии, критическим уровнем, сигнализирующим о высоком риске развития переломов, является $-2,5$ стандартных отклонения (SD) по критерию Т [8]. Однако переломы при ГИ остеопорозе происходят при более высоких показателях МПКТ, чем при постменопаузальном. Учитывая это, в современных рекомендациях по ГИ остеопорозу пороговое значение МПКТ, требующее проведения лечебных мероприятий, увеличено до $-1,5 SD$ [3] и даже до $-1 SD$ [4]. При этом подчеркивается, что риск переломов при применении СГК значительно выше, чем можно было бы ожидать при оценке МПКТ [4].

Отсутствие четких рекомендаций для оценки риска развития переломов заставляет принимать во внимание совокупность многих факторов, включающих, помимо приема СГК и показателей МПКТ, возраст, наличие остеопоротических переломов в анамнезе у пациента и его ближайших родственников, характер питания, вредные привычки, уровень физической активности, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.

В последние годы для получения более четкого представления о причинах и условиях развития остеопороза, интенсивно исследуется генетическая компонента патогенеза заболевания [9, 10]. Выполнено большое число исследований по идентификации генов, определяющих метаболизм костной ткани [11–14], активно ведутся работы по выявлению возможной связи особенностей генотипа и реакции на факторы внешней среды (особенности питания, образ жизни) [12, 15]. В связи с этим актуально проведение генетических исследований для выявления группы высокого риска развития остеопороза среди больных, вынужденных длительно принимать СГК.

Целью настоящей работы стало изучение ассоциации аллелей гена рецептора витамина D (VDR) с показателями МПКТ и развитием переломов костей осевого и периферического скелета у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА), длительно принимающих СГК.

Материалы и методы

Группа обследованных больных. В исследование были включены пациенты в возрасте от 25 до 50 лет обоих

полов (женщины — в пременопаузе), страдающие тяжелой БА [16], принимавшие СГК не менее 6 мес. и не получавшие лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

Критериями исключения из исследования стали наличие у пациентов патологии органов дыхания, отличной от БА, заболеваний и состояний, вызывающих развитие вторичного остеопороза иной этиологии, беременность или лактация, нежелание участвовать в исследовании.

Анкетирование проводилось для отбора больных и оценки факторов, влияющих на МПКТ и риск развития переломов. Оценивали возраст, наличие сопутствующих заболеваний, гинекологический статус у женщин, курение и злоупотребление алкоголем, степень физической активности, возраст начала заболевания БА и ее длительность, возраст начала приема СГК и его длительность, суточную и кумулятивную дозы СГК, наличие переломов костей на фоне приема СГК. Учитывали только переломы, произошедшие без видимых причин или под действием минимальной нагрузки (падение с высоты, не превышающей собственный рост, неловкое движение). Измеряли рост и вес пациентов, оценивали индекс массы тела (ИМТ). Суточное потребление кальция с продуктами питания рассчитывали по дневнику пациента в соответствии с диетическими таблицами [17].

Измерение МПКТ. Использовали метод двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат "Hologic QDR-4500A"). Оценивали МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедра в целом и в 2-х его точках (шейка бедра и большой вертел). Согласно рекомендациям ВОЗ, снижение МПКТ на $1–2,5 SD$ от пиковой костной массы (Т-критерий) соответствует остеопении, более, чем на $2,5 SD$ — остеопорозу, наличие при этом одного и более переломов костей осевого или центрального скелета — тяжелому остеопорозу.

Рентгенография. Всем больным было выполнено классическое рентгенологическое исследование позвоночника в 2-х проекциях для обнаружения осложнений остеопороза и проведения дифференциальной диагностики остеопороза с различными патологическими состояниями, способными приводить к снижению содержания минеральных веществ в костной ткани.

Молекулярно-генетический анализ. Методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) был изучен Т→С полиморфизм в 9-м экзоне гена рецептора витамина D (VDR). Амплификацию изучаемого участка гена проводили согласно предложенным условиям [18]. Для амплификации использовали термоциклер фирмы "Perkin Elmer Cetus" (США). Качество амплификации оценивали по результатам электрофореза в 7 % полиакриламидном геле. Продукт амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции TaqI. Расщепление ДНК проводили по прописям, реко-

мендованным фирмой-изготовителем (ООО "СибЭнзим", Новосибирск). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7 % полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящих УФ лучах. На представленной электрофореграмме рестрикции амплифицированного фрагмента виден фрагмент размером 360 пар оснований, соответствующий Т-аллели гена VDR и фрагменты размером 248 и 112 пар оснований, соответствующие t-аллели гена VDR (рис. 1), при этом аллель t соответствует наличию сайта рестрикции для эндонуклеазы TaqI, аллель Т — его отсутствию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи методов непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6*. Описательная статистика представлена медианой, нижним и верхним квартилями. Сравнение 3 групп проводилось по методу *ANOVA* Краскела—Уоллиса, 2 групп — по U-критерию Манна—Уитни.

Результаты

Пациентам, соответствующим критериям включения и исключения из исследования, было предложено явиться в клинику для проведения анкетирования, взятия крови для последующего проведения генетического анализа и исследования МПКТ. Полностью были обследованы 54 пациента (15 мужчин и 39 женщин) в возрасте 42 года (35; 47). Возраст начала заболевания составил 24,5 года (14; 36), длительность заболевания — 14 лет (9; 23), возраст начала приема СГК — 34 года (24; 40), суточная доза СГК — 10 мг (5; 15), длительность приема СГК — 6 лет (4; 9), кумулятивная доза — 23,72 г (8,21; 47,45).

После проведения генетического анализа больные были распределены на группы в соответствии с генотипом: 21 пациент с генотипом ТТ, 23 — Тt и

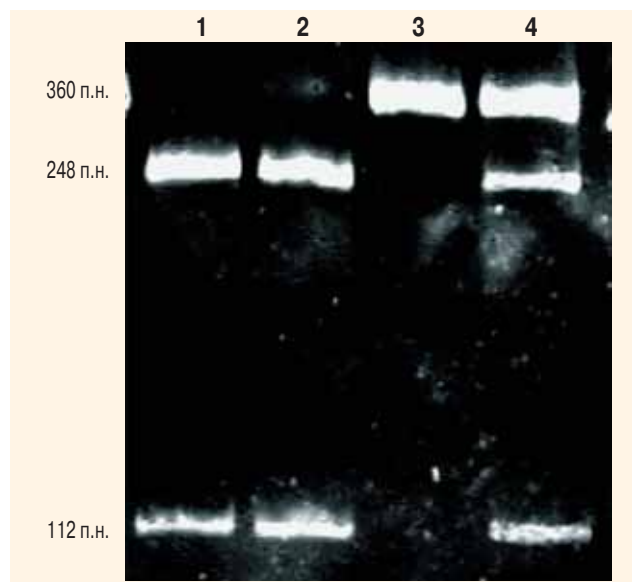


Рис. 1. Электрофореграмма, иллюстрирующая анализ TaqI полиморфизма гена VDR. Генотипы: 1, 2 — tt; 3 — TT; 4 — Tt

10 — tt. Эти группы оказались сопоставимы для последующего анализа по ИМТ, возрасту начала БА и ее длительности, возрасту начала приема СГК и его длительности, суточной и кумулятивной дозам СГК. Кумулятивная доза СГК была несколько ниже у носителей генотипа tt, однако разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$) (таблица).

В группе с генотипом ТТ у большинства больных значения МПКТ оставались в пределах нормы, у большинства больных с генотипом Тt была диагностирована остеопения, у большинства больных с генотипом tt — остеопороз (рис. 2).

При сравнении значений МПКТ поясничного отдела позвоночника (L1-L2), шейки бедра (*Neck*), области большого вертела (*Trochanter*) и проксимального отдела бедренной кости в целом (*Total*) по Т-критерию были выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,005$) (таблица).

Таблица
Характеристика пациентов носителей различных генотипов гена VDR

Показатель	ТТ (n = 21)	Tt (n = 23)	tt (n = 10)	Уровень p^*
Медиана (межквартильный размах)				
Возраст	42 (36; 46)	40 (34; 47)	42,5 (38; 47)	0,96
ИМТ	27,6 (23,7; 34,8)	27,3 (25,2; 32,7)	25,3 (23,8; 32,6)	0,61
Возраст начала заболевания	27 (20; 35)	20 (10; 37)	24 (12; 34)	0,79
Длительность заболевания	12 (9; 20)	15 (10; 25)	18 (9; 24)	0,47
Возраст начала приема СГК	36 (25; 40)	37 (27; 42)	32 (20; 34)	0,41
Суточная доза СГК	10 (7,5; 10)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	0,36
Длительность приема СГК	6 (5; 7)	4 (3; 9)	8,5 (3; 11)	0,56
Кумулятивная доза СГК	25,6 (11,0; 43,8)	14,6 (7,3; 36,5)	36,5 (14,6; 53,0)	0,38
МПКТ (по Т-критерию)				
L1-L4	-0,84 (-1,95; -0,47)	-1,90 (-1,89; 1,18)	-2,94 (-3,49; -2,15)	0,003
Neck	-0,52 (-1,13; -0,24)	-1,06 (-1,73; -0,20)	-2,55 (-3,17; -1,43)	0,0002
Trochanter	-0,04 (-0,80; 0,75)	-0,68 (-1,41; -0,23)	-1,77 (-2,68; -0,77)	0,003
Total	-0,01 (-0,74; 0,60)	-0,60 (-1,20; -0,10)	-1,8 (-2,4; -0,79)	0,002

Примечание: * — ANOVA (Краскелл—Уоллис).

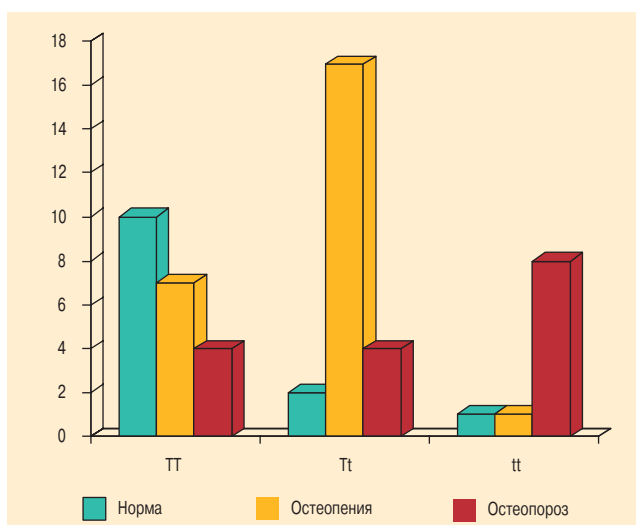


Рис. 2. Пластины с нормальной МПКТ, с остеопенией и остеопорозом в зависимости от их генотипа (ТТ, Тt или tt)

У пациентов с tt-генотипом МПКТ оказалась меньше, чем у носителей генотипов Tt (для поясничного отдела позвоночника $p = 0,019$, проксимального отдела бедренной кости в целом $p = 0,011$, шейки бедра $p = 0,0017$, области большого вертела $p = 0,013$) и ТТ ($p = 0,0018$; $0,0017$; $0,00031$; $0,0031$ соответственно). МПКТ больных с генотипами ТТ и Тt различалась только в шейке бедра ($p = 0,040$). Максимальное число случаев переломов костей осевого и периферического скелета наблюдалось у больных с генотипом tt, меньшее — с генотипом Tt. В группе носителей генотипа ТТ перелом был выявлен лишь в одном случае (рис. 3).

Обсуждение

Из множества генов, детерминирующих МПКТ, полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) изучен лучше всего. Это вполне объяснимо: витамин D — один из главных регуляторов кальциевого баланса и

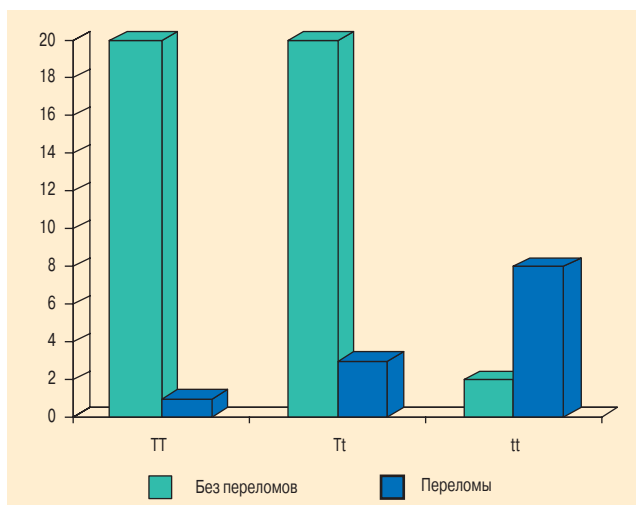


Рис. 3. Пациенты с переломами осевого и периферического скелета и без переломов в зависимости от их генотипа (ТТ, Тt или tt)

костного обмена, повышающий абсорбцию кальция в тонкой кишке, активность остеобластов и остеокластов, продукцию паратиреоидного гормона, а также образование собственного метаболита в почках.

Ген VDR расположен на коротком плече 12 хромосомы (12p12-q14), имеет размер 75 Кб и содержит 11 экзонов. В гене выделяют некодирующую и кодирующую области. Некодирующая область находится на 5'-конце гена и включает экзоны 1A, 1B и 1C. Последующие 8 экзонов (2–9) кодируют структурную часть белкового продукта гена VDR [19]. В промоторной области гена отсутствует TATA-бокс и имеется несколько сайтов узнавания для транскрипционного фактора Sp1. В результате альтернативного сплайсинга экзонов 1A и 1C в различных тканях образуется 3 уникальных мРНК.

Ген VDR характеризуется полиморфизмом, который может быть идентифицирован с помощью таких ферментов, как FokI [20], ApaI [21], BsmI [22] и TaqI [23]. Сайты полиморфизма BsmI и ApaI локализованы в 8-м интроне гена VDR. BsmI и ApaI полиморфные сайты находятся в неравновесном по сцеплению с TaqI полиморфизмом (при ТТ-генотипе почти в 100 % случаев наблюдаются bb- и aa-генотипы). Этот полиморфизм обусловлен заменой нуклеотида Т на С, что создает сайт рестрикции для эндонуклеазы TaqI в 9-м экзоне.

В 1994 г. *Morrisson et al.* впервые сообщили о связи BsmI полиморфизма VDR и значениями МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у взрослых здоровых людей австралийской когорты. Было обнаружено, что при BB-генотипе МПКТ ниже, чем при bb. После этой публикации началось широкое изучение связи полиморфизма VDR с МПКТ и костным обменом [22]. В работе *Spector et al.* была доказана связь генотипов VDR и изменением МПКТ у близнецов в постменопаузе. Частота выявления аллелей, полиморфных по TaqI, для генотипа tt составляла 19,5 %, Tt — 41,0 % и ТТ — 39,5 %. Выраженность зависимости МПКТ и различных генотипов VDR отличалась для разных отделов скелета, и оказалась наиболее достоверной для проксимального отдела бедра и лучевой кости [24]. Результаты дальнейших исследований как подтверждали, так и опровергали эту закономерность. Противоречивость полученных результатов, возможно, связана с различием влияния полиморфных продуктов гена VDR на механизм кальцификации костной ткани.

Терапия ГК препятствует нормальному остеогенезу. Значительную роль при этом играет нарушение абсорбции кальция в кишечнике, обусловленное как снижением образования в печени 25-(ОН)D3, так и замедленным превращением его в кальцитриол из-за торможения активности 1α-гидроксилазы почек [25]. ГК нарушают экспрессию рецепторов витамина D, связывание с ними кальцитриола и другие функции. Поскольку полиморфизм гена VDR может быть связан с изменением значений МПКТ и абсорбцией кальция в кишечнике, возникает вопрос, существует

ли связь генотипа VDR пациента с увеличением или уменьшением риска развития остеопороза.

Попытки изучения ассоциации генотипов VDR и показателей МПКТ у пациентов, получающих СГК, предпринимались и ранее. В 1999 г. *Ho Y.V. et al.* [26] опубликовали результаты обследования 193 женщин (150 — в пременопаузе и 43 — в постменопаузе) и 70 мужчин австралийской когорты, страдавших ревматоидным артритом, обструктивными заболеваниями легких и другими заболеваниями, в лечении которых используются СГК. Кумулятивная доза ГК у всех больных превысила 1,8 г / год в преднизолоновом эквиваленте. Авторами не было выявлено значительной разницы МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у больных с различными VDR-генотипами (варианты BsmI и TaqI-фрагментов рестрикции) ни до, ни после введения поправки на возраст, пол, ИМТ, основное заболевание, возраст начала и длительность заболевания, кумулятивную дозу СГК, статус курения и потребление кальция с продуктами питания. При повторном измерении МПКТ у 79 больных через 4–48 мес., статистически значимых различий между BsmI генотипами и скоростью потери костной массы получено не было.

Результаты второго исследования были опубликованы *Li Y. et al.* в 2002 г. [27]. Ассоциация BsmI VDR и МПКТ оценивалась у 71 больного ревматическими заболеваниями, длительно принимавшими СГК. У этих пациентов были определены 2 распространенных в Китае генотипа: Bb в 88,7 % случаев и bb — в 11,3 %. Группы пациентов не отличались по возрасту, полу, ИМТ, длительности и форме заболевания, длительности приема СГК и их кумулятивной дозе. Несмотря на то, что показатели МПКТ не были одинаковы у больных с различными генотипами, статистических различий выявлено не было.

Наше исследование, в отличие от представленных работ, было проведено со строгим ограничением возрастных рамок (больные до 50 лет, женщины в пременопаузе). У пациентов не было иных, кроме БА, заболеваний, которые могли бы привести к развитию вторичного остеопороза и повлиять на результаты исследования. Были обследованы пациенты обоих полов, поскольку развитию ГИ остеопороза подвержены как мужчины, так и женщины. При сравнении пациентов с различными генотипами оказалось, что у носителей генотипа tt МПКТ была меньше и переломы костей случались чаще, чем у больных с генотипами TT и Tt. Мы не смогли проследить изменения МПКТ в динамике, поскольку всем больным, принимавшим СГК, должны назначаться профилактические и лечебные мероприятия, безусловно, влияющие на значения МПКТ.

Полученные результаты значимы при идентификации пациентов высокого риска развития остеопороза не только среди принимающих СГК. В последние годы ГК принимаются при тяжелом течении БА как "терапия отчаяния". В связи с увеличением числа со-

общений о влиянии ИГК на МПКТ, исследование полиморфизма гена VDR, возможно, позволит выявить группу высокого риска среди больных, получающих ГК. Вероятно, что такие больные нуждаются не только в подборе рациональной терапии БА, но и в динамическом наблюдении и своевременном назначении препаратов, профилактирующих развитие остеопороза. Нет сомнений в том, что при проведении дальнейших молекулярно-генетических исследований для других генов метаболизма костной ткани, у пациентов с ГИ остеопорозом будут получены более объективные данные о природе и механизмах действия наследственных и экзогенных факторов, определяющих предрасположенность к остеопорозу.

Выводы

1. У больных, длительно получающих СГК по поводу тяжелой БА, выявлена достоверная связь VDR генотипов с изменением МПКТ и риском развития переломов.
2. У больных со значительным снижением МПКТ и высоким риском развития переломов выявлена связь с носительством функционально неполноценного генотипа tt и аллелем t гена VDR.

Литература

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993; 94: 646–650.
2. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines. *Arth. & Rheum.* 1996; 39 (11): 1791–1801.
3. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. 2002; 167 (10. suppl.): S1–S34. *Can. Med. Assoc. J.*
4. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians; 2002.
5. Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. Institute for clinical systems improvement. www.icsi.org, 2004.
6. *Hubbard R.B., Smith C.J.P., Smeeth L. et al.* Inhaled corticosteroids and hip fracture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1563–1566.
7. *Suissa S., Baltzan M., Kremer R., Ernst P.* Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (1): 83–88.
8. *Ralston S.H.* The genetics of osteoporosis. *Bone* 1999; 25 (1): 85–86.
9. *Ralston S.H.* Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (6): 2460–2466.
10. *Audi L., Garcia-Ramirez M., Carrascosa A.* Genetic determinants of bone mass. *Horm. Res.* 1999; 51(3): 105–123.
11. *Eisman J. A.* Genetics of osteoporosis. *Endocr. Rev.* 1999; 20 (6): 788–804.
12. *Gong G., Stern H.S., Cheng S.C. et al.* The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphism. *Osteoporos. Int.* 1999; 9 (1): 55–64.

13. *Efstathiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P.* Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16 (9): 1586–1592.
14. *Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al.* Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Quart J. Med.* 2001; 94 (11): 575–597.
15. *Покровский А.А. (ред.).* Химический состав пищевых продуктов. М.: Медицина; 1976.
16. *Москаленко М.В., Асеев М.В., Котова С.М., Баранов В.С.* Анализ ассоциации аллелей генов *Colla1*, *VDR* и *CALCR* с развитием остеопороза. *Экол. генетика* 2004; 2 (1): 38–43.
17. *Miyamoto K., Kesterson R.A., Yamamoto H. et al.* Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 1165–1179.
18. *Minamitani K., Takahashi Y., Minagawa M.* Exon 2 polymorphism in the human vitamin D receptor gene is a predictor of peak BMD. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11 (suppl.): 207.
19. *Faraco J.H., Morrison N.A., Baker A.S. et al.* ApaI dimorphism at human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res.* 1989; 17: 2150.
20. *Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–287.
21. *Hustmyer F.G., Deluca H.F., Peacock M.* ApaI, BsmI, EcoRV, and TaqI polymorphisms at human vitamin D receptor gene locus in Caucasians. Blacks and Asians. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 487.
22. *Spector T.D., Keen R.W., Arden N.K. et al.* Influence of vitamin receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women; a twin study in Britain. *Br. Med. J* 1995; 310 (6991): 1357–1360.
23. *Bowman A.R., Epstein S.* Drug and hormone effects on vitamin D metabolism. In: Fieldman D., Glorieux F.H., Pike J.W., eds. *Vitamin D*, San Diego: Academic Press; 1997. 797–829.
24. *Ho Y.V., Briganti E.M., Duan Y. et al.* Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1999; 9 (2): 134–138.
25. *Li Y., Xu L., Shen L., Chen L.* Relationship between glucocorticoid-induced osteoporosis and vitamin D receptor genotypes. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2002; 22 (4): 317–323.

Поступила 01.07.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.357+616.71-007.234-02

Беклазон Эко Легкое дыхание®

Легкость каждого вдоха!

100 и 250 мкг/1 доза

Беклометазона
дипропионат в бесфреоновом
аэрозольном ингаляторе,
активируемом вдохом
(200 доз)

Не требует
синхронизации вдоха
и нажатия на баллон

Аэрозольный
ингалятор
активируемый
вдохом —
ингалятор
для каждого!

Всегда
правильная
техника
ингаляции

Увеличение
легочной
депозиции¹

Оптимальный
контроль астмы²

Увеличение
комплаенса
больных²

Просто
использовать
всем
пациентам



IVAX

«Айвакс фармасыютикалс с.р.о.» (Чехия),
входит в состав IVAX Corporation (США).
103031 г. Москва, Дмитровский пер., 9,
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.
Телефон: (095) 234-97-13.
Факс: (095) 234-97-11.
e-mail: moscow_office@ivax-cz.com

¹ Leach, C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998. №12. P. 1346-1353.

² Price D.B., Pearce L., Powell S.H. et al. // J. Clin. Pract. 1998. 53(1). P. 31-38.

Инструкция по применению препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание®

Название (МНН)

Беклометазона дипропионат (Beclometasone)

100, 250 мкг /доза, 200 доз.

Беклазон Эко Легкое Дыхание® (Beclazone Eco Easi Breathe®)

Лекарственная форма

Аэрозоль дозированный для ингаляций, активируемый вдохом (Легкое Дыхание).

Состав

Активное вещество: Беклометазона дипропионат 100, 250 мкг — 1 доза

Вспомогательные вещества: Гидрофторалкан (HFA134a), этанол.

Фармакотерапевтическая группа

Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения.

Показания к применению

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С осторожностью применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, туберкулезе легких, циррозе печени, гипотиреозе, беременности, в период лактации.

Способ применения и дозы

Ингаляционно. Беклазон Эко Легкое Дыхание применяется регулярно (даже при отсутствии симптомов заболевания), дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом клинического эффекта в каждом конкретном случае.

Побочное действие

Охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель и чихание, редко — парадоксальный бронхоспазм, легко устранимый предварительным применением бронходилататоров; кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

Срок годности

2 года

Номер и дата регистрационного удостоверения

П №014096/01-2002

А.К.Куренкеева, Т.М.Сооронбаев, О.А.Пак, Б.Р.Учкempiрова, Н.А.Тарадина, С.Б.Шабыеева, А.Н.Бакирова,
А.К.Мырзаахматова, М.М.Миррахимов, А.А.Алдашев

Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

A.K.Kurenkeeva, T.M.Sooronbaev, O.A.Pak, B.R.Uchkempirova, N.A.Taradina, S.B.Shabykeeva, A.N.Bakirova,
A.K.Myrzaakhmatova, M.M.Mirrakhimov, A.A.Aldashev

Bronchial hyperreactivity and its relationship with β_2 -adreno-receptor genes polymorphism in Kyrgyz asthma patients

Summary

We studied the relationship of Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism with airway hyperreactivity, reversibility of bronchial obstruction and severity of asthma in Kyrgyz patients. No correlation was found between asthma severity, airways hiperreactivity and Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism. Association was revealed between Arg16Gly β_2 -adrenoreceptor gene polymorphism and bronchodilating response to a β_2 -agonist (salbutamol). The patients with Arg16Arg genotype had a greater increase in FEV₁ ($17 \pm 10.5\%$) compared to those with Gly16Gly genotype who had the FEV₁ growth of $11.8 \pm 1.9\%$ only ($p < 0.05$). There were no reliable difference in other genotypes.

Резюме

У больных бронхиальной астмой (БА) кыргызской национальности исследовали взаимосвязь гиперреактивности бронхов, обратимости бронхиальной обструкции и тяжести течения болезни с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов по 16 и 27 позициям. По полученным результатам не было выявлено взаимосвязи полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с гиперреактивностью бронхов и тяжестью течения заболевания, но обнаружена ассоциация между Gly16Gly полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора и способностью бронхиального дерева к бронходилатации под воздействием β_2 -агонистов. Так, больные БА кыргызской национальности, имеющие генотип Arg16Arg, на бронходилатацию β_2 -агонистом (сальбутамол) отвечают достоверно большим приростом ОФВ₁ — до $17 \pm 10,5\%$, чем лица, имеющие генотип Gly16Gly, где прирост ОФВ₁ составил лишь $11,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). По генотипам β_2 -адренорецептора в 27-й позиции достоверных различий не выявлено.

В настоящее время общепринято, что основным и обязательным звеном патогенеза бронхиальной астмы (БА) является повышенная реактивность бронхального дерева [1]. Гиперреактивность бронхов лежит в основе нестабильности дыхательных путей и является универсальным критерием, характеризующим тяжесть астматического процесса [2]. Существует ряд теорий и гипотез, объясняющих механизмы бронхиальной гиперреактивности (БГР). На сегодняшний день представлены достаточно убедительные доказательства уменьшения количества и функциональной активности β_2 -адренорецепторов при БА, что рассматривают как возможную причину гиперреактивности бронхов [3].

Последние десятилетия ознаменовались открытием генетических основ многих легочных заболеваний [4, 5], в том числе определяющих предрасположенность к БА [6]. Имеется ряд сообщений о роли в развитии астмы мутации кодирующего гена β_2 -адренергического рецептора [7–9]. Известны 9 типов полиморфизма, 4 из которых являются результатом замены аминокислот: аргинина в 16 позиции на глицин (Arg16Gly); глутамина в 27-й позиции на

глутаминовую кислоту (Gln27Glu); валина в 34-й позиции на метионин (Val34Met) и треонина в 164-й позиции на изолейцин (Thr164Ile) [7]. Хотя различий в распространенности этих изменений среди здоровых людей и больных БА не было выявлено, Arg16Gly чаще обнаруживается у пациентов с гормонально зависимой БА и у больных, нуждающихся в иммунотерапии [8]. Также Arg16Gly ассоциирован с ночной астмой [9], ответом на сальбутамол [10], тяжестью течения заболевания [11] и легочной функцией [12]. Более того, у гомозиготных по Gly16 пациентов уменьшение эффективности бронходилатации после длительной терапии β_2 -агонистами значительно более выражено, чем у больных, гомозиготных по Arg16 [13]. Имеются сообщения о связи Gln27Glu полиморфизма с тяжестью БА [14], БГР на метахолиновый тест [12, 14] и содержанием иммуноглобулина Е (IgE) при БА [12, 13].

Так как частота обнаружения "патологических" мутаций гена β_2 -адренергического рецептора практически не отличается в популяции и у больных БА, а у здоровых людей с фенотипами Gly16 и Glu27 сохранена нормальная легочная функция и нет призна-

ков БГР, маловероятно, что именно эти мутации являются непосредственной причиной развития БА [13]. Вместе с тем установлено, что Gly16-форма рецептора существенно быстрее деградирует под действием β_2 -агонистов, чем Arg16. Именно поэтому у больных БА, получающих β_2 -агонисты, достаточно быстро развивается резистентность к препаратам этой группы и возникает потребность в терапии кортикостероидами [15]. Сходные данные получены и для Glu27-формы рецептора, более устойчивого к действию β_2 -агонистов по сравнению с Gln27. Поэтому пациенты, гомозиготные по Glu27, отличаются пониженной гиперреактивностью бронхов [14].

Однако несмотря на то, что полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов вряд ли является важным генетическим predisposing фактором развития БА, нельзя исключить возможную связь различных его форм с симптомами и степенью тяжести заболевания, и результатами терапии β_2 -агонистами.

Можно предположить, что для такого сложного заболевания как БА, большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетания, "генетические ансамбли". Эти сочетания могут отличаться у представителей разных этнических групп, обуславливая различия в заболеваемости БА.

Целью исследования стало изучение связи гиперреактивности бронхов, обратимости бронхиальной обструкции и тяжести течения БА с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у представителей киргизской национальности.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 100 представителей коренной национальности — киргизов в 3-м поколении (опрос велся до 3-й степени родства), больных атопической БА, в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст $34,8 \pm 5,8$ года). В исследование были включены только лица мужского пола. Продолжительность заболевания в среднем составила $8,9 \pm 6,2$ лет. Отягощенный наследственный анамнез был подтвержден у 18 % пациентов, из них у 66,6 % по материнской и 33,3 % — по отцовской линии. Согласно современной классификации БА (GINA, 2003), легкое персистирующее течение болезни было диагностировано у 29, среднетяжелое — у 37 и тяжелое — у 34 больных.

Всем больным было проведено клиническое обследование (выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр с заполнением карт обследования); оценена — в баллах — тяжесть состояния на основании международных анкет по исследованию БА; выполнены лабораторные исследования (общие анализы крови и мокроты), рентгенологическое исследование органов грудной клетки; спирометрия с острым бронходилатационным тестом (БДТ) с β_2 -агонистом на бодиплетизмографе "Jaeger" (Германия). Реактивность бронхиального дерева определяли по модифицированному нами бронхопровокационному тесту с использованием портативного спирометра "Этон-01"

и компрессорного небулайзера. В качестве ирританта применяли β_2 -блокатор — обзидан. При помощи кожных скарификационных проб была оценена специфическая сенсibilизация к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам. Полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов по 27 и 16 позициям определяли с помощью анализа результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате "Biorad" (Великобритания).

Острый БДТ проводили по общепринятой методике: за 48 ч до проведения исследования отменяли антигистаминные и противовоспалительные препараты, за 12 ч — метилксантины, за 8 ч — β_2 -агонисты. После фиксирования исходных параметров спирометрии пациенту предлагали ингаляцию 2 доз β_2 -агониста короткого действия (сальбутамола). Затем через 10 и 30 мин повторно проводили спирометрию. Результаты пробы оценивали по объему форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Расчет проводился по формуле:

$$\text{ОФВ}_{1\text{долж.}} = \frac{((\text{ОФВ}_{1\text{дилат.}}(\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх.}}(\text{мл}))}{\text{ОФВ}_{1\text{долж.}}(\text{мл}) \times 100 \%},$$

где ОФВ_{1исх.} — исходные значения; ОФВ_{1дилат.} — значения после бронходилатационной пробы; ОФВ_{1долж.} — должные значения.

Реактивность бронхиального дерева исследовали, используя разработанную нами бронхопровокационную пробу с титруемыми дозами обзидана. После записи исходных параметров вентиляции каждому больному в течение 3 мин проводили ингаляцию физиологического раствора, использовавшегося также для разведения обзидана. При отсутствии повышенной чувствительности к физиологическому раствору проводили непосредственно пробу: последовательные 5-минутные ингаляции раствора обзидана в возрастающей концентрации (1, 3, 4, 5, 7, 8, 10 мг в 10 мл физиологического раствора) с интервалом 8–10 мин. Минимальную дозу обзидана, вызывающую снижение ОФВ₁ на 20 % и более учитывали как пороговую (ПД₂₀), характеризуя реактивность бронхов. Расчет проводили по формуле:

$$\frac{\text{ОФВ}_{1\text{до пробы}} - \text{ОФВ}_{1\text{до пробы}}}{\text{ОФВ}_{1\text{до пробы}} \times 100 \%},$$

Для определения полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях забирали 10 мл крови из локтевой вены. ДНК выделяли из клеток крови с использованием кита для экстракции ДНК Nucleon BACC 3 kit (Amersham Pharmacia Biotech, Швеция). Генотипирование по полиморфизму β_2 -адренорецепторов осуществляли путем анализа продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием структуры праймеров 492 sense AGCGCCTTCTTGCTGGCACCATAT, 462 sense CACCCAATAGAAGCCATGC и 463 antisense ACAGCACATCAATGGAAGTCC и соответствующих ферментов рестрикции. Полученные ПЦР-продукты разделяли с помощью горизонтального электро-

Таблица 1

ПД₂₀ обзидана и снижение ОФВ₁ (% от исходного) у больных БА разной степени тяжести

Показатель	Легкая, n = 21 1	Среднетяжелая, n = 15 2	Тяжелая, n = 11 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ОФВ ₁	20 ± 5,1	34,2 ± 2,3	51,5 ± 5,5	< 0,000	< 0,000	< 0,000
ПД ₂₀ обзидана	7,2 ± 5,2	4,13 ± 2,1	2,7 ± 1,8	< 0,02	< 0,001	н. д.

фореза в 3%-ном агарозном геле (6 г агарозы в 200 мл ТАЕ буфера) и окрашивали бромистым этидием (1 л ТАЕ буфера + 50 мл этидиума бромида 10 мг / мл). Сканирование геля, визуализацию и анализ результатов электрофореза проводили на имидж-денситометре *Fluor S MultiImager* (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев χ^2 и Z, а также параметрического t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты БДТ с обзиданом показали наличие БГР у всех обследованных больных.

Однако пороговая доза обзидана, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20 %, существенно различалась при БА разной степени тяжести (табл. 1). Наиболее высокие значения ПД₂₀ обзидана (7,2 ± 5,2 мг) переносили больные с легкой персистирующей БА, что свидетельствовало об умеренной степени БГР. Выраженная и значительная БГР была обнаружена у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, когда ПД₂₀ составляла 4,13 ± 2,1 мг и 2,7 ± 1,8 мг соответственно. Примечательно, что на фоне ингаляции малых доз обзидана, уменьшение ОФВ₁ было более выражено (51,5 ± 5,5 %, при ПД₂₀ 2,7 ± 1,8 мг), чем при эскалации доз обзидана до 7,2 ± 5,2 мг, когда ОФВ₁ уменьшалась на 20 ± 5,1 %. Полученные результаты демонстрируют связь БГР и тяжести БА, что подтверждено в ряде публикаций [1–3]. В группе контроля ингаляция даже 10 мг обзидана не вызывала достоверного уменьшения ОФВ₁.

Интересны результаты обзиданового бронхопровокационного теста в группе больных с легкой персистирующей БА: внутри группы, при одинаковых пороговых дозах обзидана, наблюдается разная реакция со стороны дыхательных путей (табл. 2).

На основе полученных нами данных больные легкой персистирующей астмой были распределены на 3 группы: 1-я группа — с умеренной степенью

БГР, критерием определена редукция значения ОФВ₁ до 30 % от исходного, при ПД₂₀ обзидана 6,2 ± 5,2 мг снижение показателя ОФВ₁ составило 22,3 ± 3,1 %; 2-я группа — с выраженной степенью БГР (критерий — редукция ОФВ₁ 30–40 %), при ПД₂₀ обзидана 5,13 ± 2,1 мг снижение показателя ОФВ₁ составило 34,8 ± 2,3 %; 3-я группа — значительная степень БГР (критерий — редукция ОФВ₁ > 40 %), где при дозах обзидана 4,7 ± 1,8 мг показатель ОФВ₁ снизился до 48,5 ± 3,5 %.

По степени выраженности БГР и и уменьшению ОФВ₁ (<30 %, 30–40 %, > 40 %) пациенты с легкой персистирующей БА были разделены на 3 группы: 1-я — с умеренной БГР: на фоне ингаляции 6,2 ± 5,2 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился на 22,3 ± 3,1 %; 2-я — с выраженной БГР: при ингаляции 5,13 ± 2,1 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился на 34,8 ± 2,3 %; 3-я — со значительной БГР: на фоне ингаляции 4,7 ± 1,8 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился до 48,5 ± 3,5 % от исходного.

Для оценки течения БА в выделенных группах больных нами был проведен проспективный анализ через 1 год по наиболее простым и информативным показателям, отражающим тяжесть болезни. Так, в 3-й группе больных через год участились дневные и ночные симптомы болезни, в частности общий клинический балл увеличился до 6,9 ± 1,3 в сравнении с исходным, равным 4,8 ± 1,4. Они же чаще стали использовать β_2 -агонисты — 12,6 ± 2,8 раза против 5,8 ± 1,9 в месяц ($p < 0,05$). Это сопровождалось повышением вариабельности МСВ до 28,8 ± 1,7 % ($p < 0,05$). Ниже нормальных значений оказались и показатели ОФВ₁. В 1-й и во 2-й группах наблюдаемых пациентов легкой персистирующей БА клинические проявления болезни и функциональные показатели не претерпевали существенных изменений. В литературе, в последние годы описывается вариант тяжелой БА, как нестабильная астма [2]. Этим термином обозначается такое течение болезни, когда при якобы хорошем состоянии больного или правильно подобранной терапии внезапно возникают тяжелые обострения. Такое развитие ситуации при БА может быть связано именно с гиперреактивностью бронхов.

Таблица 2

БГР у больных с легкой персистирующей БА

Показатель	Умеренная < 30 % n = 18 (1)	Выраженная 30–40 % n = 13 (2)	Значительная > 40 % n = 9 (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% уменьшения ОФВ ₁ , M ± m	22,3 ± 3,1	34,8 ± 2,3	48,5 ± 3,5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,000
ПД ₂₀ обзидана M ± m	6,2 ± 5,2	5,13 ± 2,1	4,7 ± 1,8	н. д.	н. д.	н. д.

Таким образом, применение БДТ с титруемыми дозами обзидана позволяет оценить БГР у больных БА. Степень ее выраженности зависит от степени тяжести болезни. У больных с легкой персистирующей БА при проведении пробы наблюдались разные по выраженности бронхоконстрикции ответы дыхательных путей, что может влиять на течение заболевания. Выявление значительной степени БГР является неблагоприятным прогностическим признаком, и при подборе базисной терапии необходимо учитывать не только степень тяжести заболевания, но и показатели БГР.

Обратимость бронхиальной обструкции изучали в острой пробе с β_2 -агонистом короткого действия салбутамолом. Полученные значения увеличения ОФВ₁ в сравниваемых группах достоверно отличались. Лучшая реакция на β_2 -агонист была выявлена в группе больных с легким персистирующим течением БА, когда увеличение ОФВ₁ при исходно нормальных показателях составило $18,9 \pm 5,97$ %. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА бронходилатирующий эффект салбутамола оказался менее выражен: $13,4 \pm 1,7$ % и $10,5 \pm 3,7$ % соответственно. Возможно, это связано с частичной десенситизацией β_2 -адренорецепции, наблюдаемой у больных с тяжелой БА на фоне интенсивной и длительной терапии β_2 -агонистами.

Мы оценили сравнительную частоту встречаемости аллелей и генотипов гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях у кыргызов, больных БА, и степень тяжести течения болезни (табл. 3). Ряд публикаций подтверждает связь выраженности симптомов БА и полиморфизма в генах-кандидатах. Было установлено, что аллель Gly16 достоверно ассоциирован у пациентов с ночной и стероидозависимой БА [8]. Однако неизвестно, что именно определяет данный генотип — недостаточную эффективность β_2 -агонистов, и как следствие, неудовлетворительный терапевтический контроль, или более тяжелое течение заболевания.

Как видно из таблицы, зависимости тяжести течения БА от полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях выявлено не было (табл. 3).

Неясна возможная связь БГР с полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора, подтвержденная рядом исследований. Было установлено, что аллель Gly16 достоверно преобладает у больных с ночной БА и БГР, а Glu27-форма рецептора определяет пониженную чувствительность дыхательных путей к метахолину [7, 8]. Гаплотип Gly16/Gln27 оказался также связан с БГР [9].

Таблица 3
Встречаемость генотипов гена β_2 -адренорецепторов
бронхов в 16 и 27 позициях у больных БА
разной степени тяжести

Генотип	Легкая и среднетяжелая БА		Тяжелая БА		P ₁₋₂
	%	абс.	%	абс.	
по 16-й позиции					
Arg 16Arg	23,8	15	20	7	н. д.
Arg 16Gly	73	46	74,3	26	н. д.
Gly 16Gly	3,2	2	5,7	2	н. д.
по 27-й позиции					
Gln 27Gln	52,3	34	60	21	н. д.
Glu 27Gln	38,5	25	34,3	12	н. д.
Glu 27Glu	9,2	6	5,7	2	н. д.

Нами не было получено достоверных доказательств связи БГР с полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора (табл. 4). В то же время обращает на себя внимание то, что пациенты с генотипом Arg16Arg на бронхопровокацию отвечают больше выраженным, по сравнению с носителями генотипа Arg16Gly, уменьшением ОФВ₁: $36,7 \pm 11$ % против $29,9 \pm 10,2$ % ($p < 0,02$). Больные с генотипом Glu27Glu, Gln27Gln и Gln27Glu на бронхопровокацию отвечают практически одинаково: уменьшение ОФВ₁ $33,3 \pm 2,2$ %, $34,3 \pm 11$ %, и $27,1 \pm 11,5$ % соответственно, но на фоне ингаляции разных доз обзидана $2,7 \pm 1,6$ мг (Glu27Glu) против $4,7 \pm 3,2$ мг (Gln27Gln), $p < 0,01$ и $2,7 \pm 1,6$ мг (Glu27Glu) против $6,06 \pm 4,5$ мг (Gln27Glu), $p < 0,001$.

Как следует из данных литературы, полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов влияет на бронходилататорный эффект β_2 -агонистов. У пациентов БА, носящих аллель Gly16, было показано развитие десенситизации β_2 -адренорецепторов, т. е. плохой ответ на терапию β_2 -агонистами [10, 11], хотя в ряде сообщений не указывается на связь между реакцией на β_2 -агонисты и генотипом [9].

Полученные нами результаты выявили, что больные БА, кыргызы, имеющие генотип Arg16Arg, на бронходилатацию β_2 -агонистом (салбутамолом) отвечают достоверно большим приростом ОФВ₁ (прирост составил $17 \pm 10,5$ %), чем лица, имеющие генотип Gly16Gly (прирост составил $11,8 \pm 1,9$ %), что подтверждает известные факты, полученные в других популяциях людей [8, 11]. По другим генотипам достоверных различий не выявлено (табл. 5).

Таким образом, по результатам наших исследований, полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов бронхов у больных БА астмой кыргызов влияет на

Таблица 4
Соотношение генотипов гена β_2 -адренорецепторов с БГР у кыргызов, больных БА

Показатель	По 16-й позиции		P ₁₋₂	По 27-й позиции			P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Arg16Arg, n = 14 1	Arg16Gly, n = 33 2		Gln27Gln, n = 29 1	Gln27Glu, n = 16 2	Glu27Glu, n = 4 3		
% уменьшения ОФВ ₁	$36,7 \pm 11,5$	$29,9 \pm 10,2$	$< 0,02$	$34,3 \pm 11$	$27,1 \pm 11,5$	$33,3 \pm 2,2$	н. д.	н. д.
ПД ₂₀ обзидана, мг	$4,8 \pm 2,6$	$5,2 \pm 3,9$	н. д.	$4,7 \pm 3,2$	$6,06 \pm 4,5$	$2,7 \pm 1,6$	$< 0,01$	$< 0,001$

Таблица 5

Связь генотипов гена β_2 -адренорецепторов в 16-й и 27-й позициях эффективности сальбутамола

Показатель	Arg16Arg, n = 22 1	Arg16Gly, n = 72 2	Gly16Gly, n = 4 3	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% прироста ОФВ ₁ по 16-й позиции	17 ± 10,5	16,9 ± 7,5	11,8 ± 1,9	< 0,05	< 0,001
	Gln27Gln, n = 55 1	Gln27Gln, n = 37 2	Glu27Glu, n = 8 3	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% прироста ОФВ ₁ по 27-й позиции	16,9 ± 7,9	16,09 ± 8,4	16,4 ± 6,6	н. д.	н. д.

бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов, в частности Gly16Gly полиморфизм снижает, а Arg16Arg и Arg16Gly полиморфизмы улучшают чувствительность β_2 -адренорецепторов к β_2 -агонистам. По генотипам β_2 -адренорецептора в 27-й позиции достоверных различий не выявлено.

Литература

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and Prevention. National Institute of Health, NHLBI. Revised, 2002.
2. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 3–9.
3. Минеев В.И., Синицина Т.М., Нестерович Н.И. и др. Особенности клеточной рецепции у больных БА с БГР на гиперосмолярную провокацию. Тер. арх. 2000; 1: 63–65.
4. Aldashev A.A., Borbugulov U.M., Davletov B.A., Mirrakhirov M.M. Human adrenoceptor system response to the development of high altitude pulmonary arterial hypertension. J. Mol. Cell. Cardiol. 1989; 21 (1): 175–179.
5. Aldashev A.A. High altitude pulmonary hypertension and signal transduction in cardiovascular system. In: Brody J., Center D., Tkachuk V., eds. Signal transduction in lung cells. New York: Marcel Dekker; 1993. 459–482.
6. Barnes K.C., Marsh D.G. The genetics and complexity of allergy and asthma. Immunol. Today 1998; 19: 325–332.
7. Liggett S.B. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 156–162.
8. Turki J., Pak J., Green S.A. et al. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly 16 correlated with the nocturnal phenotype. J. Clin. Invest. 1995; 95: 1635–1641.
9. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor and response to albuterol bronchodilator pharmacodynamics. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 65: 519–525.
10. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A. Association of β_2 -adrenoreceptor polymorphisms with severe asthma. Clin. Exp. Allergy 2000; 30: 1097–1103.
11. Summerhill E., Leavitt S.A., Gidley H. β_2 -adrenoreceptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma in the Hutterites. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 599–602.
12. Ulbrecht M., Hergeth M.K., Wist M. Association of β_2 -adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 469–474.
13. Reihnsaus E., Innis M., Liggett S.B. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenoreceptor in normal and asthmatic subjects. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1993; 8: 334–339.
14. Kim S.H., Oh H.B., Oh S.I. Association of β_2 -adrenoreceptor polymorphism with nocturnal cough among atopic subjects but not with atopy and nonspecific BHR. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 630–635.
15. Johnson M. β_2 -adrenoceptors: mechanisms of action of β_2 -agonists. Paediatr. Respir. Rev. 2001; 2: 57–62.

Поступила 16.12.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК 161.248-06:616.233-092

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев¹, Е.Н.Гайдар², Т.А.Гончарова³, О.А.Суточкинова¹, О.А.Цветкова⁴, Н.К.Черейская⁵

Роль Альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ.

Открытое Проспективное Мультицентровое Исследование

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 — ГУЗ РОКБ, Ростов;

3 — ГКБ № 3, Челябинск;

4 — ММА им И.М. Сеченова, Москва;

5 — МОНИКИ, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, E.N.Gaidar, T.A.Goncharova, O.A.Soutchnikova, O.A.Tsvetkova, N.K.Chereiskaya

A role of almitrine bismesylate in treatment of chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Open Prospective Multicentre Trial

Summary

Efficacy and safety of almitrine bismesylate was assessed in COPD patients in a 6-month open prospective multicentre trial. The study enrolled 598 COPD patients with moderate hypoxemia (males / females, 484 / 114, mean age, 60.7 $\pm$ 9.3 yrs; mean FEV₁, 46.1 $\pm$ 16.4 % pred, mean PaO₂, 55.7 $\pm$ 16.4 mmHg, mean SpO₂, 88.4 $\pm$ 4.7 %). We used an intermittent regime of almitrine administration: 1 mg / kg / day for 3 months, then a 1-month "window" and then active 2-month therapy again.

Almitrine therapy resulted in improvement of dyspnea on daily life activity (MRC score): from 3.5 $\pm$ 0.8 to 3.0 $\pm$ 0.8 (in 1 month), 2.5 $\pm$ 0.8 (in 3 months), 2.5 $\pm$ 0.7 (in 6 months) (p < 0.001). There was a significant increase in PaO₂: a rise to 59.9 $\pm$ 16.1 mmHg in 1 month, to 60.8 $\pm$ 15.9 mmHg in 3 months and to 61.5 $\pm$ 14.0 mmHg in 6 months (p < 0.001). The 6-minute walk distance increased from 290 $\pm$ 118 m to 328 $\pm$ 128 m in 3 months and to 333 $\pm$ 145 m in 6 months (p < 0.001). Eighty three (13.9 %) patients dropped out of the study for various reasons. The most common adverse effects were gastro-intestinal disorders (4.7 %) and peripheral polyneuropathy (3.8 %).

Conclusions: almitrine administration in COPD patients with moderate hypoxemia resulted in reducing dyspnea on daily life activity, increase in physical capacity, improvement of arterial oxygenation. Almitrine therapy was well tolerated by most the patients.

Резюме

Проведено открытое проспективное мультицентровое исследование по изучению безопасности и эффективности альмитрина при умеренной хронической дыхательной недостаточности (ХДН) у больных ХОБЛ. В исследование было включено 598 больных ХОБЛ (М : Ж — 484 : 114, средний возраст 60,7 $\pm$ 9,3 лет; ОФВ₁ 46,1 $\pm$ 16,4 %, PaO₂ 55,7 $\pm$ 16,4 mm Hg, SpO₂ 88,4 $\pm$ 4,7 %). Терапия альмитрином осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут. в течение 3 мес., затем перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме (всего 6 мес.).

Терапия альмитрином привела к уменьшению одышки (шкала MRC): исходно — 3,5 $\pm$ 0,8, через 1 мес. — 3,0 $\pm$ 0,8, через 3 мес. — до 2,5 $\pm$ 0,8, через 6 мес. — до 2,5 $\pm$ 0,7 баллов (p < 0,001). Отмечено повышение PaO₂: через 1 мес. — до 59,9 $\pm$ 16,1 mm Hg, через 3 мес. — до 60,8 $\pm$ 15,9 mm Hg, через 6 мес. — до 61,5 $\pm$ 14,0 mm Hg (p < 0,001). Терапия альмитрином привела к приросту дистанции во время 6-минутного теста: исходно — 290 $\pm$ 118 м, через 3 мес. — 328 $\pm$ 128 м, через 6 мес. — 333 $\pm$ 145 м (p < 0,001). По различным причинам из исследования выбыли 83 (13,9 %) больных ХОБЛ. Среди побочных явлений наиболее часто встречались расстройства ЖКТ (4,7 %), периферическая нейропатия (3,8 %) и др.

Выводы: у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин уменьшает одышку во время повседневной активности, повышает физическую работоспособность, улучшает оксигенацию артериальной крови, является относительно безопасным препаратом.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием частично обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [2]. В настоящее время ХОБЛ является единственной болезнью, при кото-

рой летальность продолжает увеличиваться. В период с 1990 по 2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 % и 6,9 %, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5 % [3].

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее частых и неблагоприятных осложнений ХОБЛ [4]. Методы терапии ХДН ограничены, единственным эффективным средством, способным улучшить выживаемость больных ХОБЛ, является кислород [5, 6]. Однако положительные эф-

факты О₂-терапии были показаны только при выраженной гипоксемии (PaO₂ < 55 мм рт. ст.), у больных с умеренной гипоксемией (70 мм рт. ст. > PaO₂ > 55 мм рт. ст.) кислород не имеет преимуществ перед плацебо [7].

Единственной альтернативой кислорода у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией на сегодняшний день является фармакологический препарат альмитрин (Арманор, Сервье). В основе механизма действия лекарственного средства лежит нормализация вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение альвеолярной вентиляции, вследствие чего происходит повышение PaO₂ на 5–10 мм рт. ст. [8, 9]. Эффективность альмитрина при ХДН у больных ХОБЛ была показана во многих крупных, хорошо спланированных исследованиях [9–11]. Однако ряд побочных эффектов, наблюдавшихся при терапии альмитрином, явился препятствием к широкому использованию препарата в клинической практике. Среди осложнений терапии альмитрином чаще всего упоминаются периферические нейропатии [8]. Как оказалось впоследствии, риск побочных эффектов в ранних клинических исследованиях был связан с использованием высоких доз альмитрина (100–200 мг в сутки постоянно) [8]. В недавно проведенных исследованиях было выявлено, что современные схемы назначения альмитрина (небольшие дозы — 1 мг / кг веса в сут., месячные перерывы) не приводят к развитию значимых побочных эффектов, в том числе и таких, как периферические нейропатии [11, 12].

Недавно были опубликованы первые российские результаты использования альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией, однако отечественный опыт терапии препаратом пока невелик [13]. В настоящем исследовании представлены данные проспективного мультицентрового исследования "Роль альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ (НАЧАЛО)", задачей которого стало изучение безопасности и эффективности альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с ХОБЛ, наблюдавшиеся в 27 пульмонологических центрах 14 городов России (см. приложение). Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картиной, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1].

Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст > 40 лет;
- ОФВ₁ < 60 % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- SpO₂ > 85 % и < 94 % (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения) или
- PaO₂ > 50 мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст. (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения).

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- эозинофилия периферической крови > 600 / мм³;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- пациенты с индексом массы тела (BMI) > 35 кг / м²;
- пациенты, получающие длительную терапию кислородом на дому;
- пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Во время исследования разрешался прием β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов, теофиллинов, таблетированных или ингаляционных кортикостероидов, коротких курсов антибиотикотерапии, коротких курсов кислородотерапии (менее 14 дней), вакцин.

Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, открытый несравнительный дизайн, длительность исследования составляла 7 мес. После вводного периода (*run-in*) в течение 1 мес., необходимого для достижения периода стабильного течения заболевания и подтверждения комплаенса больных к уже проводимой терапии, больным назначался альмитрин (Арманор). Терапия препаратом Арманор осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут., но не более 100 мг / сут. (1–2 таблетки в сут.) в два приема, во время еды, в течение 3-х мес., затем перерыв 1 мес., и вновь 2-месячный прием по той же схеме.

В начале вводного периода больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, электрокардиография, ФВД, пульсоксиметрия и / или газовый состав артериальной крови, рутинные биологические тесты. С момента назначения терапии больные приходили на осмотр через 1, 3, 4 и 6 мес. Во время визитов больных проводилась оценка клинических симптомов (модифицированная шкала *Paggiaro*: взвешенная балльная оценка кашля, одышки, продукции и цвета мокроты) [13, 14], одышки (шкала *MRC*) [15], пульсоксиметрия и / или газовый анализ артериальной крови, ФВД (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁)), тест с 6-минутной ходьбой [16].

Оценка осложнений проводилась при каждом визите больных. Особое внимание уделялось возникновению парестезий, усилению диспноэ, изменению веса больных. Также во время исследования всем пациентам-участникам исследования и врачам-исследователям предлагалось оценить эффек-

Таблица 1
Исходные функциональные и демографические показатели больных ХОБЛ (n = 598)

Параметры	Mean $\pm$ SD	Range
Возраст, лет	60,7 $\pm$ 9,3	41–86
Пол, мужчины / женщины:	484 / 114	
BMI, кг / м ²	25,6 $\pm$ 4,4	16–34
Длительность ХОБЛ, лет	15,2 $\pm$ 8,5	1–46
Стаж курения, пачко-лет	26,7 $\pm$ 18,3	0–100
Число обострений, год ⁻¹	2,8 $\pm$ 1,4	0–9
ОФВ ₁ , Л	1,6 $\pm$ 0,7	0,30–1,48
ОФВ ₁ , % долж.	46,1 $\pm$ 16,4	12–59
ФЖЕЛ, Л	2,6 $\pm$ 1,4	0,6–3,7
ФЖЕЛ, % долж.	61,6 $\pm$ 19,6	21–88
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,7 $\pm$ 16,4	51–70
SpO ₂ , %	88,4 $\pm$ 4,7	85–94
6 MWT, м	81,5 $\pm$ 9,9	35–560

Примечание: 6 MWT — тест с 6-минутной ходьбой.

тивность терапии и переносимость терапии (по 4-м категориям: отличная, хорошая, удовлетворительная и плохая).

Статистический анализ

Все численные данные были представлены как *mean* $\pm$ *SD*. Достоверность различий одноименных показателей определялась при помощи теста *ANOVA* и парного *t*-критерия *Student*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 7.0. StatSoft, Inc."

Результаты исследования

В исследование было включено 598 больных ХОБЛ (мужчин — 484, женщин — 114), удовлетворявших всем критериям включения и исключения. В основном, в исследовании приняли участие пациенты пожилого возраста (средний возраст 60,7 $\pm$ 9,3 лет), большинство из которых являлись бывшими или актуальными курильщиками (средний стаж курения

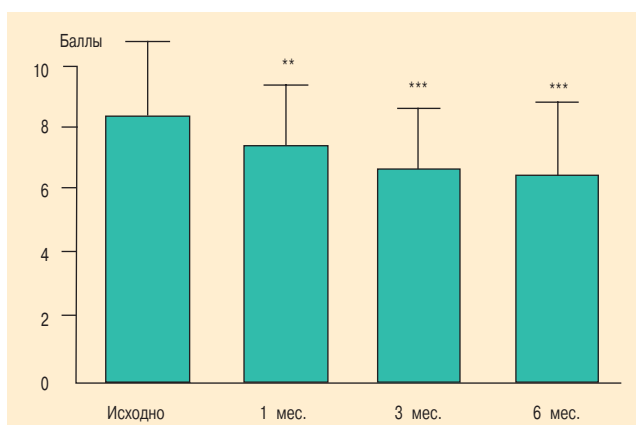


Рис. 1. Динамика симптомов заболевания (шкала Paggiaro)

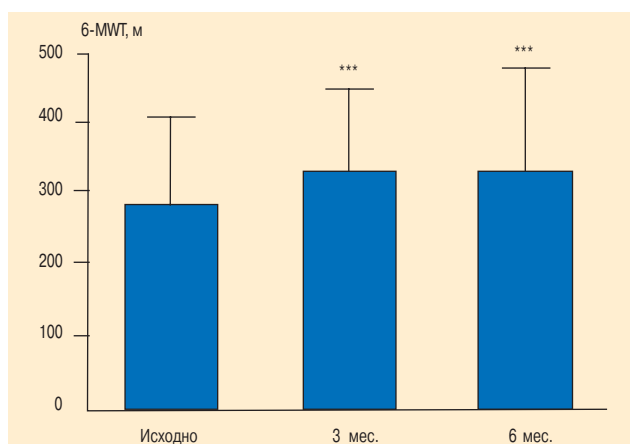


Рис. 2. Динамика дистанции во время теста с 6-минутной ходьбой

26,7 $\pm$ 18,3 пачко-лет) (табл. 1). Длительность заболевания на момент включения в исследование составила 15,2 $\pm$ 8,5 лет, в течение последнего года больные перенесли, в среднем 2,8 $\pm$ 1,4 обострений ХОБЛ. Большинство больных имели тяжелую и крайне тяжелую форму ХОБЛ по классификации GOLD (III и IV стадии): средний ОФВ₁ — 46,1 $\pm$ 16,4 %, средняя ФЖЕЛ — 61,6 $\pm$ 19,6 % (табл. 1). Все больные, согласно критериям включения, имели умеренную гипоксемию: средняя SpO₂ — 88,4 $\pm$ 4,7 %, среднее PaO₂ — 55,7 $\pm$ 16,4 %.

Исследование завершили 515 больных (86,1 %), выбыли из исследования 83 больных (13,9 %). Причинами выбывания пациентов из исследования стали: ухудшение состояния — 2 больных (0,3 %), отказ от участия в исследовании — 35 больных (5,9 %),

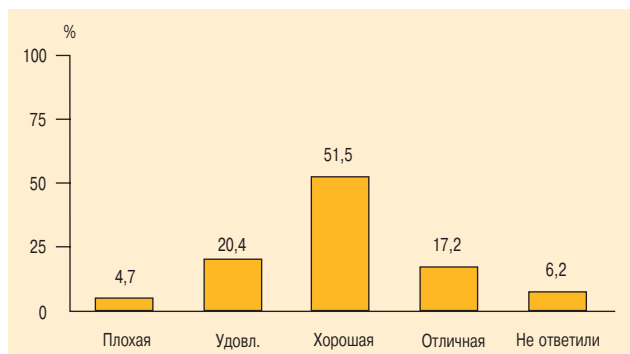


Рис. 3. Оценка переносимости терапии больным



Рис. 4. Оценка переносимости терапии врачом

Таблица 2
Динамика функциональных показателей больных ХОБЛ

Параметры	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,7 ± 16,4	59,9 ± 16,1***	60,8 ± 15,9***	61,5 ± 14,0***
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,4 ± 9,4	45,1 ± 9,6	43,3 ± 9,9*	42,1 ± 8,8**
pH	7,37 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,38 ± 0,05
SpO ₂ , %	88,4 ± 4,7	90,4 ± 4,5**	91,3 ± 4,3***	92,3 ± 4,0***
Диспное (MRC), баллы	3,5 ± 0,8	3,0 ± 0,8***	2,5 ± 0,8***	2,5 ± 0,7***
ЧД, мин ⁻¹	20,6 ± 3,3	19,7 ± 2,5*	19,3 ± 2,4*	19,4 ± 2,1*
ЧСС, мин ⁻¹	81,5 ± 9,9	80,2 ± 8,8	78,9 ± 8,1*	77,9 ± 7,6*

Примечание: развернутый газовый анализ крови был проведен у 124 больных, пульсоксиметрия — у 557 больных. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

серьезные побочные эффекты — 27 больных (4,5 %), несоблюдение протокола исследования — 3 больных (0,5 %), другие причины — 16 больных (2,7 %).

У больных, включенных в исследование, во время терапии Арманором было отмечено улучшение клинической картины заболевания: общее количество баллов по шкале симптомов ХОБЛ снизилось от $8,2 \pm 2,1$ (исходно) до $7,7 \pm 2,0$ (через 1 мес.), $6,5 \pm 1,9$ (через 3 мес.) и $6,4 \pm 2,1$ (через 6 мес.) баллов (для всех различий $p < 0,01$) (рис. 1). Значимые положительные изменения были выявлены при оценке одышки во время повседневной активности больных (шкала MRC): снижение одышки через 1 мес. терапии, в среднем на 0,5 балла, через 3 и 6 мес., в среднем на 1,0 балл (для всех различий $p < 0,001$) (табл. 2). Толерантность к физическим нагрузкам у больных достоверно увеличилась — дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой возросла от 290 ± 118 м (исходно) до 328 ± 128 м (через 3 мес.) и до 333 ± 145 м (через 6 мес.) (для всех различий $p < 0,001$) (рис. 2). В ходе исследования были также отмечены небольшие, но статистически достоверные изменения показателей пульса и частоты дыхания (табл. 2).

Во время исследования у больных ХОБЛ отмечалось улучшение показателей оксигенации: PaO₂ через 1 мес. терапии увеличился до $59,9 \pm 16,1$ мм рт. ст., через 3 мес. — до $60,8 \pm 15,9$ мм рт. ст., через

6 мес. — до $61,5 \pm 14,0$ мм рт. ст. (для всех различий $p < 0,001$) (табл. 2). Изменения SpO₂ были также достоверны: через 1 мес. — $90,4 \pm 4,5$ % ($p < 0,01$), через 3 мес. — $91,3 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$), через 6 мес. — $92,3 \pm 4,0$ % ($p < 0,001$). Изменения PaCO₂ были небольшими, однако статистически достоверными: снижение через 3 мес. — до $43,3 \pm 9,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), через 6 мес. — до $42,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($p = 0,01$) (табл. 2).

Параметры ФВД больных к концу исследования практически не изменились: ФЖЕЛ составил $2,7 \pm 1,0$ Л ($66,2 \pm 16,4$ %), ОФВ₁ составил $1,6 \pm 0,6$ Л ($46,7 \pm 16,0$ %) (все изменения $p > 0,05$).

На фоне терапии Арманором зарегистрировано 122 нежелательных явления (т. е. у 20,4 % больных), причем у 27 пациентов развитие побочных реакций стало причиной прекращения приема препарата. Наиболее частыми побочными реакциями являлись: желудочно-кишечные жалобы (4,7 %), периферические нейропатии (3,8 %), боли и дискомфорт в эпигастрии (1,8 %), другие нежелательные явления отмечены в 0,3–1,5 % случаев (табл. 3).

По мнению больных, принявших участие в данном исследовании, в большинстве случаев переносимость терапии Арманором была хорошей (51,5 % респондентов) или удовлетворительной (17,2 % респондентов) (рис. 3). По данным опроса врачей-исследователей, оценка переносимости препарата распределилась следующим образом: хорошая — 55,7 % респондентов, удовлетворительная — 18,1 %, отличная — 16,7 % (рис. 4). Большинство больных (62,8 %) хотели бы продолжить терапию Арманором (рис. 5).

Таблица 3
Нежелательные явления во время терапии больных альмитрином

Нежелательные явления	Число (%)
Тошнота, рвота, диспепсические явления	28 (4,7)
Парестезии, онемение ног, боли и судороги в мышцах ног	23 (3,8)
Боли и дискомфорт в эпигастрии	11 (1,8)
Нарушение сна	9 (1,5)
Сердцебиение	8 (1,3%)
Головная боль	7 (1,2)
Усиление диспное	7 (1,2%)
Головокружение	6 (1,0)
Слабость	5 (0,8)
Тревожность	4 (0,7)
Кожные высыпания	3 (0,5)
Периферические отеки	2 (0,3)
Другие	9 (1,5)
Общее число	122 (20,4)

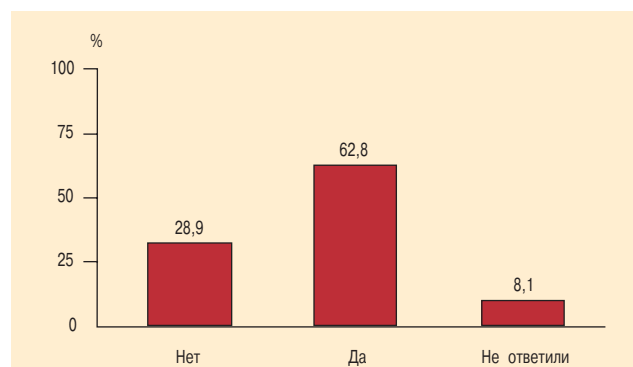


Рис. 5. Намерение больного продолжить курс лечения

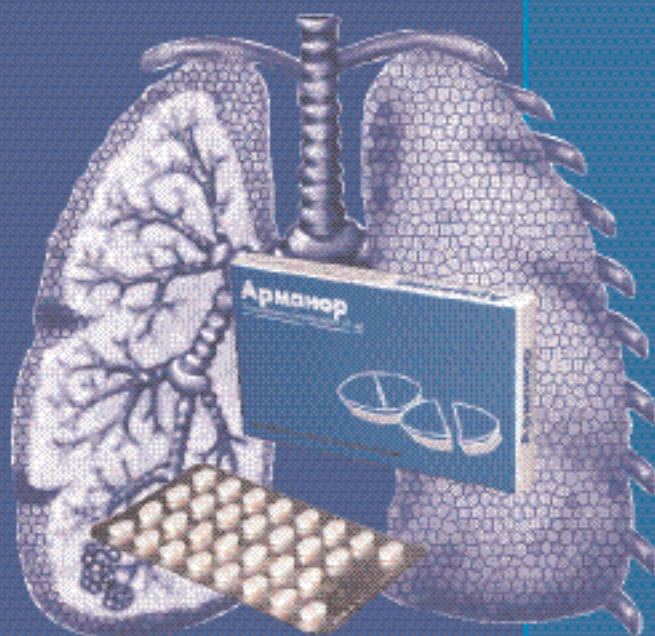
ЛЕЧЕНИЕ

ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Арманор®

альмитрин

Для пациентов с умеренной гипоксемией:
 $55 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2 < 70 \text{ мм рт. ст.}$
 $88\% < SaO_2 < 94\%$



улучшение газового состава крови

снижение частоты и тяжести эпизодов ночной десатурации

уменьшение диспноэ и улучшение адаптации к физическим нагрузкам

снижение числа обострений бронхиальной инфекции



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

Обсуждение

Проведенное нами исследование является одним из наиболее крупных по изучению эффективности альмитрина (598 больных) у больных ХОБЛ, и по числу включенных пациентов уступает лишь исследованию *VIMS* (701 больной) [8]. Наше исследование показало, что у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией терапия Арманором в дозе 1 мг / кг веса в сут. позволяет улучшить клинические симптомы, параметры газообмена и при этом является относительно безопасной.

Альмитрин используется в клинической практике более 20 лет и предположительно принадлежит к классу специфических агонистов периферических хеморецепторов, а его действие реализуется, в основном, на уровне хеморецепторов каротидного узла [17]. Согласно одной из гипотез, препарат имитирует эффекты гипоксемии в клетках каротидных телец, в результате чего из них высвобождаются нейротрансмиттеры (дофамин) [18]. Наиболее важным механизмом действия альмитрина на газообмен является его способность улучшать вентиляционно-перфузионные (VA / Q) соотношения. В основе улучшения VA / Q баланса лежит способность альмитрина усиливать гипоксическую легочную вазоконстрикцию, этот эффект был показан как на животных моделях, так и на человеке [19, 20]. Причем данный эффект зависит от дозы препарата — низкие дозы альмитрина усиливают вазоконстрикцию, а большие — могут обладать ингибирующим действием на вазоконстрикцию [21, 22]. Гемодинамический эффект альмитрина является селективным, т. е. вазоспазм реализуется не во всем легочном бассейне, а лишь в регионах с низкими VA / Q соотношениями, именно поэтому при назначении альмитрина наблюдается лишь небольшое повышение давления в легочной артерии [23], либо оно совсем не меняется [24].

Многочисленные краткосрочные и продолжительные клинические исследования показали способность альмитрина приводить к значимому повышению PaO_2 (на 5–10 мм рт. ст.) и снижению $PaCO_2$ (на 3–7 мм рт. ст.) у больных с ХОБЛ [8–10, 25]. В нашем исследовании средний прирост PaO_2 после 6 мес. терапии Арманором составил 5,9 мм рт. ст. Величина эффекта альмитрина зависит от исходного состояния нарушения газообмена больных — чем больше выражена гипоксемия или гиперкапния, тем больше наблюдается прирост PaO_2 и снижение $PaCO_2$ [26]. Не все больные одинаково реагируют на альмитрин, по данным крупных исследований, около 20–30 % больных ХОБЛ не отвечают на терапию (критериями плохого ответа является прирост PaO_2 менее 5 мм. рт. ст.) [8, 9]. В недавно проведенном российском исследовании повышение доли ответчиков составила 58 % больных [13]. Причины плохого ответа на терапию пока не ясны, до назначения препарата практически невозможно предсказать, насколько будет эффективен альмитрин у конкретного больного [27].

В ранних исследованиях использовали дозы альмитрина от 100 до 200 мг / сут., однако, несмотря на доказанную эффективность улучшения газообмена, такие дозы могут сопровождаться повышенной частотой побочных эффектов: в наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании *VIMS* у больных, принимавших альмитрин, чаще развивались такие осложнения, как периферические полинейропатии (14,5 % против 2,2 % в группе плацебо, $p < 0,001$) [8].

Сопоставление плазменных концентраций альмитрина и числа побочных эффектов показало, что нейропатии развиваются у больных с плазменной концентрацией препарата более 400 нг / мл. Использование меньших доз (50–100 мг / сут.) и месячного перерыва в схеме дозирования альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг / мл, в то же время наблюдалось значительное улучшение параметров газообмена, а неврологическое и электрофизиологическое исследования не выявили различий по числу развития полинейропатий у больных, получавших альмитрин или плацебо [7, 9, 10]. В проведенном нами исследовании симптомы полинейропатии (парестезии, онемение конечностей, судороги) были отмечены лишь у 3,8 % больных, в нашем первом пилотном исследовании — у 6,4 % больных, что подтверждает безопасность препарата при использовании низких доз. Описанные в литературе повреждения печени, ассоциированные с терапией альмитрином [28], не были отмечены ни у одного из наших больных. В целом побочные реакции во время терапии Арманором в настоящем исследовании были отмечены у 20,4 % пациентов, и лишь 4,5 % прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений. О хорошей переносимости Арманора свидетельствует также и тот факт, что большинство больных, участвовавших в нашем исследовании, хотели бы в дальнейшем продолжить прием препарата.

В настоящее время альмитрин не рассматривается как альтернатива длительной кислородотерапии. По мнению большинства экспертов, основное показание для назначения альмитрина — умеренная гипоксемия (т. е. $PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст.) [7, 29]. Если принять во внимание, что среднее ежегодное снижение показателя PaO_2 у больного ХОБЛ составляет около 2,5 мм рт. ст. [30], то можно предположить, что использование альмитрина может отсрочить назначение больным длительной кислородотерапии на 2–4 года. Использование альмитрина может быть рекомендовано и при выраженной гипоксемии, например в регионах с низкой доступностью кислородных концентраторов, что имеет место в России, — кислород на дому получают менее 5 % от всех нуждающихся пациентов [31].

Таким образом, можно сделать выводы, что использование Арманора у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией позволяет улучшить параметры оксигенации, уменьшить одышку во время повсед-

невной активности, повысить физическую работоспособность больных. Арманор хорошо переносится больными, число побочных реакций сравнительно невелико, и данные реакции редко требуют прекращения приема препарата.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701. The updated 2005 report is available on www.goldcopd.com.
2. Celli B.R., MacNee W., committee members of ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
3. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
4. Zielinski J. Causes of death in chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 240–243.
5. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
6. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
7. Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P. et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674–679.
8. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarian International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl.11): 169s–182s.
9. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une posologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. Etude multicentrique controlee. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
10. Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1054–1061.
11. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Respiration* 2003; 70: 275–283.
12. Saas-Torres J., Domingo C., Moron A. et al. Long-term effects of almitrine bismesylate in COPD patients with chronic hypoxaemia. *Respir. Med.* 2003; 97: 599–605.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Безлепка А.В. и др. Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2005; 2: 92–100.
14. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International COPD Study Group. Lancet* 1998; 351: 773–780.
15. Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
16. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
17. Duranti R., Scano G., Ambrosino N. Is there a place for respiratory analeptics or related drugs in stable COPD patients? In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000. 383–404.
18. Almaraz L., Rigual R., Obeso A. et al. Effects of almitrine on the release of catecholamines from the rabbit carotid body in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 697–702.
19. Romaldini H., Rodriguez-Roisin R., Wagner P., West J.B. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 288–293.
20. Saadjan A.Y., Philip-Joel F.F., Barret A. et al. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 862–868.
21. Chen L., Miller F.L., Malmkvist G. et al. High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. *Anesthesiology* 1987; 67: 534–542.
22. Chen L., Miller F.L., Clarke W.R. et al. Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed chest dogs. *Anesth. Analg.* 1990; 71: 475–483.
23. Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528–533.
24. Castaing Y., Manier G., Varene N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports VA / Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiol. Respir.* 1981; 17: 917–932.
25. Bakran I., Vrhovac B., Stangl B. et al. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 249–253.
26. Evans T.W., Tweney J., Waterhouse J.C. et al. Almitrine bismesylate and oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale. *Thorax* 1990; 45: 16–21.
27. Bardsley P.A. Chronic respiratory failure in COPD: Is there a place for a respiratory stimulant? *Thorax* 1993; 48: 781–784.
28. Voisin C. The hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its management. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 11–14.
29. Zielinsky J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65–70.
30. Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Epidemiology and management of COPD in Russia. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P. ed. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002. 987–1006.

Поступила 21.02.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-008.46-085.23

Изучение приверженности больных бронхиальной астмой к противоастматической терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом

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

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

Adherence of asthma patients to antiinflammatory therapy with a single combined inhaled drug

Summary

A study of adherence to treatment using cooperation parameters (CP) in asthma patients was performed. The patients were treated with a single inhaled drug containing a steroid and a long-acting beta-2-agonist (Symbicort Turbuhaler) in a flexible dosing mode. The cooperation was evaluated using the IkBA-50 questionnaire consisting of 50 points (102 questions). The CP were assessed before starting the therapy, in 6 months of treatment with 2 drugs and in 6 months of treatment with Symbicort Turbuhaler, 160/4.5 mcg/dose. The study involved 31 patients (22 females, 9 males) who had been treated with 2 inhaled drugs (an inhaled steroid and a bronchodilator) in fixed multiple daily doses. The average age of the patients was 54.48 ± 11.94 yrs, the mean length of the disease was 14.26 ± 9.84 yrs. This group was followed-up for 6 months. Then 26 patients (17 females, 9 males, the average age, 52.54 ± 13.28 yrs, the mean asthma length, 10.69 ± 7.41 yrs) were transferred to therapy with the single combined inhaled drug. We have found that administration of a single combined drug in the flexible dosing mode as basic therapy and controlled management of the patients resulted in better adherence to treatment which in turn stabilized their clinical status, reduced rate and severity of exacerbations. These results could be helpful for more efficient management of asthma patients.

Резюме

Было проведено изучение изменения приверженности больных бронхиальной астмой (БА) к противоастматической терапии с учетом показателей кооперативности (КП) на фоне терапии одним ингаляционным препаратом, содержащим β_2 -агонист длительного действия (Симбикорт турбухалер) в режиме гибкого дозирования. Показатели КП оценивались по вопроснику ИкБА-50, состоящему из 50 пунктов (102 вопроса). Данный вопросник позволяет оценить КП по 8 основным критериям. КП оценивалась исходно, через 6 мес. наблюдения за пациентами на фоне терапии 2 препаратами и на фоне применения 1 ингаляционного комбинированного препарата (Симбикорт турбухалер 160 / 4,5 мкг / доза) в течение 6 мес. В исследовании принял участие 31 пациент (22 женщины и 9 мужчин), длительно получавшие терапию 2 ингаляционными препаратами (иГКС и бронхорасширяющий препарат) в режиме многократного применения фиксированной суточной дозы, средний возраст — $54,48 \pm 11,94$ лет, и средняя длительность БА — $14,26 \pm 9,84$ лет. Эта группа пациентов наблюдалась в клинике в течение 6 месяцев. В последующем 26 из 31 пациента (17 женщин и 9 мужчин, средний возраст — $52,54 \pm 13,28$ лет, длительность БА в среднем $10,69 \pm 7,41$ лет) смогли перейти на терапию одним комбинированным препаратом. Было установлено, что использование в качестве базисной терапии одного комбинированного препарата в режиме гибкого дозирования и контролируемое ведение больных привело к повышению приверженности больных к противоастматической терапии, что, в свою очередь, способствует стабилизации клинического состояния, уменьшению количества и выраженности обострений. Полученные данные могут помочь в повышении эффективности лечения больных БА.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться актуальной проблемой. Основной задачей лечения больных БА является достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания. Эффективность лечения напрямую зависит от соблюдения пациентами всех врачебных рекомендаций [1, 2]. В зарубежной литературе используется термин *compliance* — комплаентность — степень готовности пациента следовать врачебным рекомендациям и *adherence* — приверженность, — характеризующий сам факт выполнения (невыполнения) пациентом рекомендаций, причем, как правило, в рамках определенного метода лечения или лекарственного препарата [3, 4]. При этом не учитывается возможность и степень соблюдения пациентами всего комплекса лечебных мероприятий, а также не рассматриваются факторы, препятствующие тесному сотрудничеству врача и пациента. С учетом

этих данных становится необходимым введение в клиническую практику более широкого понятия, охватывающего все стороны взаимодействия врача и пациента. В качестве одной из таких моделей было предложено [5] понятие "кооперативность" (КП), которое включает в себя показатель, характеризующий как желание, так и возможность пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме.

В НИИ пульмонологии МЗСР РФ г. Москвы была разработана мотивационно-ситуационная модель формирования КП, оценивающая такие показатели как исходная кооперативность, уровень кооперативности во время сотрудничества врача и пациента, удовлетворенность этим сотрудничеством, осведомленность больного о своем заболевании и лечении, оценку пациентом степени опасности болезни, возможность приобретения лекарств, искренность пациента. Для оценки КП больных БА предложен спе-

специализированный опросник "Индекс кооперации при бронхиальной астме" (ИкБА-50, НИИ Пульмонологии, Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С.). Опросник содержит 50 пунктов, ответы на которые позволяют количественно оценить КП больных по 8 критериям, используя метод суммирования рейтингов [2, 5].

Применяя этот опросник, А.С.Белевский и Н.А.Бушуева (2000) изучили влияние демографических, социальных факторов на КП больных БА. В ходе исследования было установлено, что общий индекс кооперации (ОИК) у женщин, страдающих БА, достоверно выше, чем у мужчин; у лиц с высшим образованием — также выше относительно лиц со средним образованием. Кроме того, большая численность семьи, высокий материальный достаток, профессиональная занятость оказывают достоверное влияние на КП больных БА. Ими также оценивалось воздействие на КП экономических затрат, используемых на медицинское обслуживание. Так, высокая стоимость лечения оказывает достоверно отрицательное действие на КП пациентов БА. Показано, что курение снижает КП.

Ряд авторов [5, 6] оценили влияние клинических особенностей течения заболевания и факторов лечения на КП пациентов с БА и выявили, что длительность заболевания отрицательно влияет на КП. Отмечено снижение КП на фоне лечения многократным приемом лекарственных препаратов. Установлено, что ОИК у больных с атопической формой БА выше, чем у пациентов с эндогенной формой БА. Выявлено увеличение ОИК по мере усугубления тяжести БА. Это, возможно, обусловлено тем, что больные лучше осознают опасность, тяжесть заболевания и готовы к более тесному сотрудничеству с врачом, т. е. следовать всем врачебным рекомендациям.

Помимо перечисленных выше факторов, оказывающих влияние на КП, одной из важнейших составляющих, влияющих на выполнение врачебных рекомендаций больными БА, может являться также количество используемых ингаляционных препаратов. Вероятно, следует ожидать, что чем меньше будет применяться препаратов, обеспечивающих оптимальный контроль над БА, тем выше будет КП.

В последние годы, согласно рекомендациям *GINA*, в качестве основных препаратов для базисной терапии БА стали рассматриваться ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [7, 8,]. Их комбинация в одном ингаляторе открывает новые возможности терапии БА любой степени тяжести и делает лечение более оптимальным [10, 11, 12]. Одним из наиболее перспективных комбинированных препаратов, в состав которого входят иГКС и ДДБА, является Симбикорт с системой доставки турбухалер. Он содержит кортикостероид — будесонид (в дозе 80 или 160 мкг) и длительно действующий β_2 -агонист — формотерол (в дозе 4,5 мкг), обладающий одновременно и быстрым началом действия. Максимальной

суточной дозой Симбикорта является 8 вдохов (по 4 вдоха дважды в сут.), а минимальной — 1–2 вдоха в сутки.

Быстрое начало действия формотерола позволяет использовать Симбикорт не только в качестве препарата для базисной терапии БА, но и применять его для купирования симптомов заболевания. Как известно, потребность в бронхолитиках для купирования симптомов БА является одним из главных показателей эффективности лечения. Используя Симбикорт, больной может в случае возникновения потребности делать дополнительные ингаляции препарата. В это время обеспечивается не только дополнительный бронхолитический эффект, но происходит увеличение вдыхаемой дозы иГКС. Исходя из этих открывающихся возможностей, больной может, после соответствующего обучения, сам регулировать необходимую дозу иГКС: увеличивать или уменьшать количество вдохов препарата в сут. В этом и заключается преимущество гибкого дозирования. Больной начинает лечение с доз, рекомендуемых врачом, и затем при стабильном состоянии (отсутствие симптомов БА, стабильно высокие показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ)) может снижать дозу препарата до 1–2 вдохов в сут. однократно. При ухудшении состояния больной увеличивает дозу (количество ингаляций) вдыхаемого Симбикорта, доводя ее при необходимости до максимально возможной — по 4 вдоха дважды в сут. [13, 14].

Цель данного исследования — на основании анализа показателей КП изучить приверженность больных БА к противоастматической терапии одним комбинированным препаратом, содержащим иГКС и ДДБА в режиме гибкого дозирования в сопоставлении с терапией двумя ингаляционными препаратами (иГКС и бронхорасширяющий препарат) в режиме многократного применения фиксированной дозы.

Материалы и методы

Обследованы пациенты мужского и женского пола в возрасте от 16 до 75 лет, наблюдающиеся в факультетской терапевтической клинике им. В.Н.Виноградова ММА им. И.М.Сеченова с 09.2004 г. по 09.2005 г.

Критерии включения:

- возраст от 16 до 75 лет;
- установленный диагноз и степень тяжести БА в соответствии с критериями (*GINA*);
- длительность заболевания не менее 6 мес.;
- прием противоастматической терапии в соответствии с общепринятыми рекомендациями (*GINA*) не менее 6 мес.

Критерии исключения:

- возраст моложе 16 лет и старше 75 лет;
- наличие сопутствующих декомпенсированных сердечно-сосудистых, легочных, неврологических, психических, эндокринных заболеваний, заболеваний почек и печени, которые могли

помешать соблюдению протокола исследования и затруднить интерпретацию результатов;

- тяжелые обострения БА, требующие назначения системных ГКС;
- отсутствие контакта с врачом.

У больных, в соответствии с критериями *GINA*, оценивалась тяжесть течения БА с учетом частоты симптомов БА в дневное время, наличия ночных симптомов БА, значений ОФВ₁, ПСВ и их вариабельности, необходимости дополнительного применения β_2 -агонистов короткого действия.

Для изучения структуры кооперативности использовались показатели опросника "Индекс кооперации при бронхиальной астме" (ИкБА-50, НИИ пульмонологии, *Н.Ю.Сенкевич, А.С.Белевский*). Опросник ИкБА-50 состоит из 50 пунктов (102 вопроса) и позволяет количественно оценить 8 основных психологических и экономических составляющих. Оцениваются следующие показатели: исходная кооперативность (ИхК — оценка "желания пациента следовать рекомендациям врача"); осознание опасности (ОО — "степень осознанной пациентом опасности, которую представляет БА для его жизни и благополучия"); потребность в безопасности (ПБ — степень сформированной у пациента потребности в эффективном лечении); информированность (ИнФ — степень информированности пациента об основных методах лечения БА); доступность средств реализации (ДС — степень доступности для пациента основных средств лечения и профилактики БА); текущая кооперативность (ТК — степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций на момент опроса); удовлетворение от кооперации (УК — степень соответствия результатов сотрудничества врача и пациента потребностям последнего); общий индекс кооперации (ОИК — сводный показатель, характеризующий степень готовности и возможности пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме) и искренность (ИС — дополнительный критерий, отражающий степень искренности, с которой пациент отвечает на вопросы опросника) [5]. Расчет проводился методом суммирования рейтингов по шкале от 0 до 100 % [2].

В исследование был включен 31 пациент (22 женщины и 9 мужчин), длительно получавших терапию 2 ингаляционными препаратами (иГКС и бронхорасширяющий препарат) в режиме многократного применения фиксированной суточной дозы, в возрасте от 33 до 74 лет ($54,48 \pm 11,94$ лет), с установленным диагнозом БА легкого течения у 2 пациентов, средней степени тяжести — у 15 больных и тяжелого течения — 14 больных. Средняя длительность БА составила $14,26 \pm 9,84$ лет. Эти больные составили 1-ю группу.

Все пациенты находились под нашим наблюдением в течение 6 месяцев. Они ежемесячно посещали врача, а также ежедневно вели дневник самоконтроля, в котором дважды в день фиксировали показатели пиковой скорости выдоха, потребность в

короткодействующих β_2 -агонистах, количество приступов удушья в дневное и вечернее время. Проводилась оценка показателей кооперативности исходно и через 6 мес. терапии.

Статистическая обработка проводилась при помощи *Statistica for Windows 5.0*.

Результаты

На фоне терапии 2 препаратами за время наблюдения достоверных изменений показателей КП не выявлено. Данные показатели представлены на графике (рис. 1).

Так, значения показателей ПБ (исходно $77,92 \pm 14,31$ %, через 6 мес. наблюдения $77,16 \pm 13,64$ %, $p = 0,825$), ИнФ ($38,59 \pm 10,97$ % и $38,19 \pm 9,94$ % соответственно, $p = 0,875$), ТК ($76,56 \pm 10,22$ % исходно и $77 \pm 9,41$ % через 6 мес. наблюдения, $p = 0,907$) и ОИК ($61,91 \pm 6,27$ % и $62,35 \pm 5,56$ % соответственно, $p = 0,81$) за 6 мес. наблюдения существенно не изменились. Несколько улучшились значения показателей ИхК (исходно $55,78 \pm 11,01$ %, через 6 мес. наблюдения составил $56,92 \pm 9,65$ %, $p = 0,683$), ДС ($89,78 \pm 13,39$ % и $91,67 \pm 14,53$ % соответственно, $p = 0,613$), УК (исходно $88,59 \pm 7,19$ % и через 6 мес. наблюдения $89,87 \pm 5,42$ %, $p = 0,49$), улучшение показателя ИС ($53,49 \pm 21,81$ % и $58,97 \pm 22,23$ % соответственно, $p = 0,355$), а также несколько снизилось значение показателя ОО (исходно — $43,98 \pm 13,94$ %, через 6 мес. наблюдения — $39,79 \pm 14,82$ %, $p = 0,27$). Однако все эти данные являются статистически недостоверными. К концу исследования состояние всех пациентов было стабильным. В последующем 26 из 31 пациента смогли перейти на терапию 1 комбинированным препаратом (Симбикорт турбухалериз 160 / 4,5 мк / доза), содержащим иГКС и β_2 -агонист длительного действия. Они составили 2-ю группу. В зависимости от тяжести течения БА больные исходно принимали по 1–2 ингаляции дважды в день. Их обучили изменять дозу Симбикорта в зависимости от степени контроля за течением

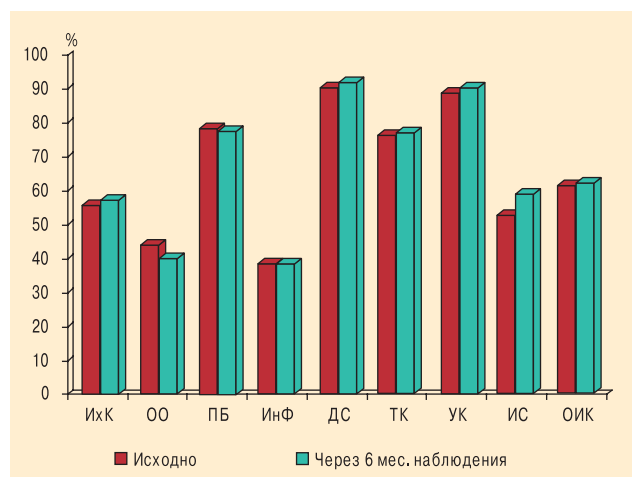


Рис.1. Показатели КП пациентов 1-й группы на фоне терапии 2 ингаляционными препаратами

заболевания: при хорошем уровне контроля — доза препарата могла быть снижена до 1 ингаляции в день, а при ухудшении состояния больные увеличивали дозу препарата до 4 ингаляций дважды в день. Пациенты получали препарат в течение 6 мес. В этой группе больных, несмотря на простудные заболевания у 13 больных, сильный эмоциональный стресс у 2 больных, оперативное вмешательство в 1 случае, лишь у 5 пациентов отмечено обострение БА, для купирования которого было достаточно увеличения дозы препарата.

Во 2-й группе было 17 женщин и 9 мужчин, в возрасте от 35 до 73 лет ($52,54 \pm 13,28$ лет), с длительностью БА в среднем $10,69 \pm 7,41$ лет. БА легкого течения была у 2 пациентов, средней степени тяжести — у 14 больных и тяжелого течения — у 10 больных.

Оценка кооперативности осуществлялась в 2 этапа. Первое определение значений показателей осуществлялось перед назначением Симбикорта, второе — через 6 мес. его применения.

Рассматриваемые группы сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания (табл. 1).

Так, среди больных 1-й группы (получавших терапию 2 препаратами) мужчины составляют 29,03 %, а женщины — 70,97 %. Во 2-й группе (пациенты, переведенные на терапию 1 препаратом) те же показатели составляют — 38,46 % и 61,54 %, соответственно. Средний возраст пациентов 1-й группы (получавших терапию 2 препаратами) $54,48 \pm 11,94$ года, больных 2-й группы (переведенных на терапию 1 препаратом) $52,54 \pm 13,28$ года, $p = 0,56$. Длительность заболевания у больных 1-й группы — $14,26 \pm 9,84$ лет, а у пациентов 2-й группы — $10,69 \pm 7,41$ лет, $p = 0,13$. При анализе степени тяжести БА выявлено, данные группы сопоставимы по тяжести течения БА: пациенты с легкой БА равномерно распределены среди этих групп (в 1-й группе — 6,45 % и во 2-й группе — 7,56 %, $p = 0,86$), также как и лица со среднетяжелым течением БА (48,39 % и 53,85 % соответственно, $p = 0,63$) и больные с тяжелым течением заболевания (в группе больных, принимавших 2 препарата — 45,16 % и 38,46 % в группе пациентов, получавших терапию 1 препаратом, $p = 0,58$).

Таблица 1
Характеристика пациентов с учетом демографических факторов и степени тяжести БА

Демографические показатели и степень тяжести БА	1-я группа, $n = 3$	2-я группа, $n = 26$	p
Пол (абс., %) женщины	22 (70,97 %)	17 (61,54 %)	0,52
мужчины	9 (29,03 %)	9 (38,46 %)	0,84
Возраст (лет $\pm m$)	$54,48 \pm 11,94$	$52,54 \pm 13,28$	0,56
Длительность БА (лет $\pm m$)	$14,26 \pm 9,84$	$10,69 \pm 7,41$	0,13
Степень тяжести легкой	2 (6,45 %)	2 (7,56 %)	0,86
средняя	15 (48,39 %)	14 (53,85 %)	0,63
тяжелая БА (абс., %)	14 (45,16 %)	10 (38,46 %)	0,58

Примечание: m — стандартное отклонение.

Таблица 2
Динамика показателей кооперативности пациентов 2-й группы на фоне применения Симбикорт-турбухалер

Критерии вопросника ИкБА-50	Значения показателей вопросника ИкБА-50		p
	До назначения Симбикорта (% $\pm m$)	Через 6 мес. терапии Симбикортом (% $\pm m$)	
ИхК	$56,92 \pm 9,65$	$63,21 \pm 7,66$	0,003
ОО	$39,79 \pm 14,82$	$34,91 \pm 13,71$	0,008
ПБ	$77,16 \pm 13,64$	$80,19 \pm 13,91$	0,216
ИнФ	$38,19 \pm 9,94$	$45,6 \pm 9,6$	0,0001
ДС	$91,67 \pm 14,53$	$95,51 \pm 7,16$	0,217
ТК	$77 \pm 9,41$	$79,97 \pm 5,17$	0,093
УК	$89,87 \pm 5,42$	$94 \pm 5,13$	0,006
ИС	$58,97 \pm 22,23$	$62,18 \pm 28,01$	0,505
ОИК	$62,35 \pm 5,56$	$65,9 \pm 5,36$	0,002

Результаты исследования КП больных БА 2-й группы до назначения Симбикорта турбухалер (160 / 4,5 мкг / доза) и через 6 мес. в терапии 1 комбинированным ингаляционным препаратом в режиме гибкого дозирования представлены ниже (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, на фоне применения Симбикорта отмечается достоверное улучшение ряда показателей КП, таких как ИхК пациентов (с $56,92 \pm 9,65$ % до лечения Симбикортом до $63,21 \pm 7,66$ % через 6 мес. применения Симбикорта, $p = 0,003$), ИнФ ($38,19 \pm 9,94$ % и $45,6 \pm 9,6$ % соответственно, $p = 0,0001$), УК (до назначения Симбикорта $89,87 \pm 5,42$ % через 6 мес. терапии Симбикортом $94 \pm 5,13$ %, $p = 0,006$), ОИК ($62,35 \pm 5,56$ % и $65,9 \pm 5,36$ % соответственно, $p = 0,002$), а также снижение показателя ОО (с $39,79 \pm 14,82$ % до лечения Симбикортом до $34,91 \pm 13,71$ % через 6 мес. применения Симбикорта, $p = 0,008$). Несколько улучшился показатель ТК ($77 \pm 9,41$ % и $79,97 \pm 5,17$ % соответственно, $p = 0,093$ — на уровне тенденции). Также улучшились показатели потребность в безопасности и доступность средств реализации, но эти данные статистически не достоверны. Графически изменения показателей КП представлены ниже (рис. 2).

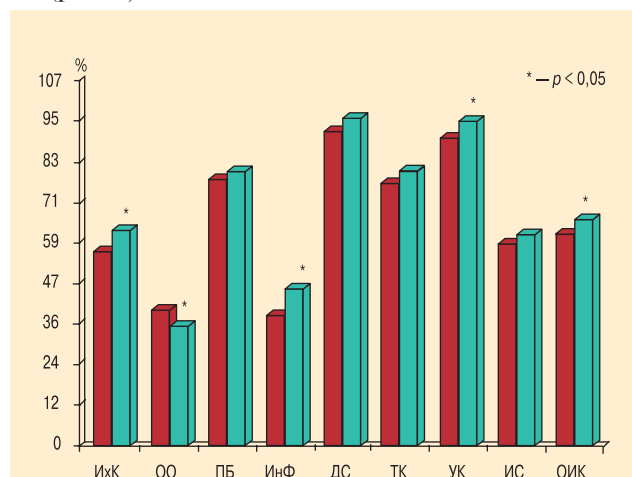


Рис. 2. Динамика показателей Кооперативности на фоне применения Симбикорта

Обсуждение результатов

Анализ результатов, полученных во 2-й группе больных (26 пациентов), принимавших в течение 6 мес. терапию одним комбинированным ингаляционным препаратом (Симбикорт турбухалер 160 / 4,5 мкг / доза) в режиме гибкого дозирования, показал выраженную приверженность к противоастматической терапии. Это подтверждается достоверным улучшением показателя ИхК, т. е. у пациентов появилась более выраженная готовность к сотрудничеству с врачом на фоне применения Симбикорта турбухалер. Отмечено повышение ИнФ больных об основных методах лечения. Кроме того, увеличивается УК, т. е. пациенты более удовлетворены результатами лечения на фоне терапии Симбикортом. Также установлено снижение показателя ОО, т. е. снижается ощущение пациентами опасности, которую БА может представлять для их жизни. Помимо этого отмечено улучшение показателя ОИК, это означает, что повышается готовность пациентов следовать врачебным рекомендациям в полном объеме.

Улучшение приверженности пациентов в большей степени может быть отнесено за счет гибкого дозирования Симбикорта, когда возможна терапия одним комбинированным ингаляционным препаратом, который позволяет пациентам самостоятельно изменять лечение в зависимости от выраженности симптомов заболевания на основе предварительно составленной совместно с врачом инструкции. Важно и то, что пациент и врач становятся полноправными партнерами в преодолении болезни.

Наше заключение базируется на сопоставлении показателей КП, полученных в 1-й группе пациентов, которые в течение 6 мес. наблюдались в клинике, получали терапию 2 ингаляционными препаратами, были обучены контролю над БА, использованию пикфлоуметра, ощущали заботу о себе, и во 2-й группе больных, принимавших в качестве базисной терапии один комбинированный ингаляционный препарат и продолжали наблюдаться в клинике еще в течение 6 мес. При оценке показателей КП за период наблюдения на фоне терапии 2 ингаляционными препаратами статистически достоверные изменения их значений нами не выявлены. В группе пациентов, принимавших Симбикорт, отмечено достоверное повышение значений показателей КП.

Кроме этого, вероятно, определенный вклад в улучшение показателей КП могли оказать и другие преимущества Симбикорта — быстрое (через 1–3 мин после приема) и продолжительное действие в сочетании с противовоспалительным эффектом; возможность однократного приема препарата, простой подбор дозы одним ингалятором, а также эффективность, удобство и простота пользования системы доставки препарата — ингалятора сухого порошка — турбухалера.

Улучшение приверженности больных к противоастматической терапии способствует стабилизации

клинического состояния, уменьшению количества и выраженности обострений.

Литература

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения. Тезисы. В кн.: Сборник тезисов 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1996. № 1123.
2. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Сравнительная характеристика изменений кооперативности и качества жизни больных бронхиальной астмой при использовании различных способов доставки дозированных аэрозолей. Пульмонология 2003; 2: 42–48.
3. Chemplik F., Doughty A. Objective measurements of compliance in asthma treatment. Ann. Allergy 1994; 73: 537–542.
4. Cochrane G.M. Compliance in asthma. Eur. Respir. rev. 1998; 8 (56): 239–242.
5. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 2000.
6. Бушueva Н.А. Влияние медико-социальных факторов, режима лечения и обучения на кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
7. NHLBI / WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication № 02-3659. 2002. 1–177.
8. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368–1379.
9. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1481–1488.
10. Цой А.Н., Демидова Г.В., Архипов В.В. Многоцентровое, сравнительное исследование эффективности и безопасности симбикорта турбухалер по сравнению с рутинной противоастматической терапией у больных со стабильным течением бронхиальной астмы. Пульмонология 2004; 1: 83–88.
11. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Stenmetz K.-O. Salmeterol / fluticasone propionate (50 / 500 mug) in combination in a Disk inhaler (Seretid) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. Respir. Med. 1999; 93: 876–884.
12. Ericsson K., Bantje T.A., Huber R. et al. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma. Eur. Respir. J. 2001; 18 (suppl. 33): 153s.
13. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препарата. Consilium Medicum 2004; 6 (10): 112–116.
14. Kips J. Managing a variable disease. Pulm. Pharmacol. Ther. 2002; 15 (6): 485–90.
15. Brown E.S. (ed.) Asthma: social and psychological factors and psychosomatic syndromes. Adv. Psychosom. Med. 2003; 24: 98–114.

Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



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



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

СОСТАВ: Каждая дозированная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты будесонид 160 мик로그램 и формотерол фуллерат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляции достигает такой же концентрации будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (определенная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (определенная доза), соответствующая дозе формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/ингаляция (дополнительная доза).

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

ХОБЛ. Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (FEV₁ < 80% от расчетного нормального уровня) и с повторяющимися обострениями в течение года, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

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

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

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

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингредиентам препарата.

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

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

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

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



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

Безопасность тиотропиум бромид у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца

Иркутский институт усовершенствования врачей

Yu.N.Krasnova, E.A.Petukhova, A.A.Dzizinsky

Safety of tiotropium bromide in patients with COPD and ischemic heart disease

Summary

The aim of the study was to investigate cardiac effects of tiotropium bromide (TB) in patients with COPD and ischemic heart disease (IHD). Nineteen patients with moderate to severe COPD and IHD were studied (the mean age, 76 ± 4 yrs). They were given TB $18 \mu\text{g}$ once a day for 2 months. Clinical signs, FEV₁, ECG Holter monitoring were evaluated before and in 2 months of the therapy. The treatment with TB significantly improved dyspnea. The mean baseline FEV₁ was 48 % pred. (44 to 62) and in 2 months it grew up to 52 % pred. (43 to 61) ($p > 0.05$). The TB neither increased the heart beat rate nor induced arrhythmias. It neither changed vegetal status nor induced myocardial ischemia according to ECG monitoring. Conclusion: the TB is a safe bronchodilator and could be used in patients with COPD and IHD.

Резюме

Цель исследования: оценка кардиальных эффектов тиотропиум бромид (ТБ) у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Материалы и методы: обследованы 19 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с сопутствующей ИБС. Средний возраст пациентов составил 76 ± 4 лет. Все больные ингалировали ТБ 18 мкг в сут. Исходно и через 2 мес. на фоне терапии проводились оценка клинических симптомов, спирометрия, холтеровское суточное мониторирование ЭКГ. Результаты: на фоне приема ТБ отмечено достоверное уменьшение степени выраженности одышки. ОФВ₁ исходно составил 48 % (44–62), через 2 мес. — 52 % (43–61) ($p > 0,05$). ТБ не приводил к увеличению ЧСС, возникновению аритмий, не влиял на вегетативный статус пациента, не индуцировал ишемию миокарда. Заключение: ТБ является безопасным бронхолитиком и может использоваться у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

По заключению экспертов ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важнейшей и глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Это связано с большой распространенностью заболевания, быстро наступающей инвалидизацией и высокой смертностью. По прогнозам исследования "Глобальный ущерб от болезни", ("Global Burden of Disease"), ХОБЛ в 1990 г. занимала 6-е место среди причин смерти, а к 2020 г. переместится на 3-е место [2].

Преимущественно ХОБЛ развивается у пациентов старше 40 лет, с возрастом частота заболеваемости ХОБЛ увеличивается. Результаты проведенного нами в Иркутской области эпидемиологического исследования показали, что среди городского населения в возрастной группе 30–49 лет частота выявления ХОБЛ составляет 1,5 %, а среди лиц старше 70 лет — 10,6 %.

С увеличением возраста также повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Поэтому врачам чаще приходится сталкиваться с пациентами с сочетанной патологией, например ХОБЛ и ИБС.

Мы исследовали частоту встречаемости сочетания ХОБЛ и ИБС у больных, госпитализированных

в пульмонологическое отделение по поводу обострения основного заболевания. Были обследованы 115 больных ХОБЛ, исследование продолжалось в течение 8 мес. 2004 г. Средний возраст пациентов составил 60,3 года. Были проанализированы амбулаторные карты, всем пациентам выполнена электро- и эхокардиография (ЭКГ и ЭхоКГ), холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ, при необходимости — велоэргометрия.

ИБС была диагностирована у 58,3 % больных ХОБЛ, причем у 4,4 % из них — стенокардия напряжения I функционального класса (ФК), у 43,2 % — стенокардия напряжения II ФК, у 10,4 % — стенокардия напряжения III ФК, у 17,9 % — немая ишемия миокарда и у 23,8 % — постинфарктный кардиосклероз. У 35,6 % больных ХОБЛ при холтеровском мониторировании ЭКГ была зарегистрирована мерцательная аритмия в виде пароксизмальной или персистирующей форм.

Следует отметить, что ИБС у пациентов с ХОБЛ зачастую протекает без ярко выраженной клинической симптоматики: в рамках нашего исследования ИБС впервые была диагностирована у 26,3 % больных. Недостаточная диагностика ИБС может привести к серьезным осложнениям при проведении терапии ХОБЛ препаратами, потенциально

ухудшающими состояние сердечно-сосудистой системы.

Основной группой лекарственных средств, используемых для лечения ХОБЛ, являются бронхолитические препараты: холинолитики, β_2 -агонисты и метилксантины [3]. Эффективность их в терапии ХОБЛ доказана результатами многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Однако прием бронхолитиков может приводить к возникновению нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы: препараты обладают аритмогенным и положительным хронотропным действием, могут ухудшать кровоснабжение миокарда, провоцируя ишемию. Эти осложнения чаще развиваются на фоне терапии метилксантинами и β_2 -агонистами. Холинолитики по влиянию на сердечно-сосудистую систему более безопасны. Одним из эффективных холинолитиков, который используется для длительного лечения у больных ХОБЛ, является тиотропиум бромид (Спирива). Однако кардиальные эффекты холинолитиков, в том числе Спиривы, в основном оценены у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Целью нашего исследования стала оценка кардиальных эффектов тиотропиум бромида у больных пожилого и старческого возраста с сочетанной (ХОБЛ и ИБС) патологией.

Материалы и методы

В исследование были включены 19 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Средний возраст пациентов составил 76 ± 4 лет. У всех больных была диагностирована ИБС, у 13 из них — стенокардия напряжения II ФК, у 4 — III ФК и у 6 — постинфарктный кардиосклероз. Больных с острым коронарным синдромом и угрожающими жизни нарушениями ритма в исследование не включали.

В течение 2 мес. на фоне терапии антагонистами кальция, нитратами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами, больные получали 18 мкг в сут. тиотропиум бромида в виде ингаляций. Перед началом приема препарата и через 2 мес. терапии проводили оценку клинической симптоматики: выраженность одышки (шкала MRC), кашель (баллы), бронхиальную проходимость (спирометрия). Всем больным исходно и на фоне терапии Спиривой было проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием рекордеров и программного обеспечения для анализа записи ("Астрокард", РКНПК МЗ РФ). Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), возникновение и длительность эпизодов ишемии миокарда, нарушения ритма и вариабельность сердечного ритма (BCP) по показателям временного (*Mean RR*, *SDNN*, *SDNNi*, *SDANN*, *RMSSD*, *pNN50*, *HRVti*, *TINN*) и спектрального анализа (*Total Power*, *ULF*, *VLF*, *LF*, *HF*, *LF/HF*).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica 6.0".

Таблица
Хронотропный эффект Спиривы

ЧСС	Исходно	На фоне терапии
Среднесуточная	72,0 (68,3–83,6)	75,0 (65,5–81,9)
Среднечасовая	66,6 (61,6–73,1)	63,8 (57,3–73,8)
Среднедневная	76,7 (74,3–82,5)	79,3 (69,5–84,4)

Использовали методы описательной статистики (оценка медианы, 25 и 75 перцентилей). Достоверность изменений сравниваемых показателей анализировали непараметрическими методами критерием Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Все пациенты отмечали субъективное улучшение состояния с достоверным уменьшением выраженности одышки с 3 баллов исходно и до 2 баллов на фоне лечения ($p < 0,0001$). Изменений интенсивности кашля не происходило, исходно и на фоне терапии выраженность кашля составила 1 балл. Достоверного увеличения ОФВ₁ не произошло: ОФВ₁ исходно 48 % (44 — 62), через 2 мес. терапии — 52 % (43–61), $p > 0,05$. Несоответствие положительной динамики диспноэ и отсутствия значимого увеличения ОФВ₁ может быть обусловлено уменьшением легочной гиперинфляции на фоне терапии Спиривой.

Во время проведения исследования среднесуточная ЧСС незначительно увеличилась, что, по-видимому, было связано с увеличением двигательной активности пациентов на фоне уменьшения одышки (изменений ночной ЧСС зарегистрировано не было) (см. таблицу).

Прием Спиривы не сопровождался возникновением потенциально опасных нарушений ритма и проводимости, увеличением частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий у пациентов с пароксизмами мерцательной аритмии, количество эпизодов мерцания не увеличивалось.

У пациентов, включенных в исследование, не возникало необходимости в усилении антиангинальной терапии. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ количество и продолжительность эпизодов ишемии не изменялось.

Прием Спиривы не сопровождался изменением вегетативного статуса больных, оцениваемого по вариабельности сердечного ритма. Достоверных изменений показателей спектрального анализа BCP (*Total Power*, *VLF*, *LF*, *HF*, *LF / HF*, *LFnu*, *HFnu*) на фоне лечения зарегистрировано не было.

Заключение

Применение 18 мкг / сут. Спиривы не сопровождается возникновением аритмий, ухудшением кровоснабжения миокарда и изменением вегетативного статуса пациента. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности применения Спиривы,

пролонгированного бронхолитика из группы антихолинэргических препаратов, у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (*GOLD*). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. 2005.
2. Murray C.J.L., Lopez A.D. Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. In: Murray C.J.L., Lopez A.D., ed. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1996. 35–41.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004.

Поступила 25.01.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.127-005.4]-085.234

Межрегиональная Общественная организация
"Российское Респираторное Общество"
Академический Медицинский Центр, г. Санкт-Петербург

14–17 ноября 2006 года в Санкт-Петербурге состоится
16-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания.

Прием тезисов и ранняя регистрация до 1 июля 2006 года.

Подробная информация об условиях участия в Конгрессе:

www.pulmolology.ru

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму, хроническую
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их
сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Росздравнадзора №1136-Н/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которые обеспечивают доступные условия граждан».
http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Reg1136N05_0546-3071.doc,
http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Reg1117606270_60719-32579.doc, составлен 29.09.2005

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

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

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 (495) 411 78 01
факс: +7 (495) 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com



Boehringer
Ingelheim

Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области

ГОУ ДПО "Иркутский государственный институт усовершенствования врачей"

Yu.N.Krasnova, E.V.Grimailova, A.A.Dzizinsky, B.A.Cherniak

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Irkutsk region

Summary

The aim was to investigate the prevalence of COPD in adults of urban and rural regions.

This was a cross-sectional epidemiological survey involved 1 280 persons living at the Kachugski rural region and 1 820 ones living at an urban (Bratsk) region; all of them were older than 18 yrs. We used a standardized questionnaire of respiratory symptoms (ECSC). Lung function tests were performed in all the participants; functional criteria of COPD were based on post-bronchodilating $FEV_1 < 80\%$ pred. and / or $FEV_1 / FVC < 70\%$. Prevalence of COPD in the population over 18 years of age was 6.6 % in the rural region (14.6 % for males and 1.8 % for females) and 3.1 % in the urban region (4.7 and 1.6 % correspondingly). The prevalence of COPD increased with aging: 10.1 % in the town and 22.6 % in the rural region for the males of 50 to 69 yrs old.

Conclusion: the high prevalence of COPD in general population and low diagnosis of this disease were found particularly among males over 50 yrs of age.

Резюме

Цель исследования: изучить распространенность ХОБЛ среди городского и сельского населения Иркутской области.

Материалы и методы: проведено одномоментное, двухэтапное, выборочное эпидемиологическое исследование (*cross-sectional study*) среди 1 280 человек, проживающих в сельском Качугском районе и 1 820 в городе Братске, в возрасте старше 18 лет. Исследуемые были опрошены с помощью опросника для выявления респираторных симптомов (ECSC) и всем выполнялась спирометрия. Функциональными критериями ХОБЛ считали постбронходилататорные $ОФВ_1 < 80\%$ от должных величин и / или $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$.

Результаты: распространенность ХОБЛ среди лиц старше 18 лет в сельском районе составила 6,6 % (среди мужчин — 14,6 %, среди женщин — 1,8 %), в городе 3,1 % (4,7 и 1,6 % соответственно). Распространенность ХОБЛ неуклонно увеличивается с возрастом. В возрастной категории 50–69 лет у 10,1 % мужчин в городе и у 22,6 % в сельском районе диагностирована ХОБЛ.

Заключение: выявлена высокая распространенность ХОБЛ, особенно среди мужчин старше 50 лет и гиподиагностика данного заболевания.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приобретает все большее медико-социальное значение, т. к. характеризуется высокой инвалидизацией и смертностью больных. В структуре причин смертности в возрастной группе старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место. Существовавшая до недавнего времени нозологическая неопределенность и отсутствие единых критериев диагностики делали невозможным сравнение показателей распространенности и тяжести течения ХОБЛ в разных странах. Так, в мире, при оценке заболеваемости на 1 000 представителей каждого пола, распространенность ХОБЛ в 1990 г. составляла 9,34 среди мужчин и 7,33 среди женщин, в Китае (1998) — 4,2 среди мужчин и 1,8 — среди женщин, в Великобритании (2000) — 17 среди мужчин и 14 среди женщин [1]. В США, по данным 1995 г., на 1 000 курящих представителей каждого пола, ХОБЛ была диагностирована у 136 женщин и 142 мужчин [1].

Принятие единых для большинства стран диагностических критериев позволило проводить сравнительный анализ распространенности ХОБЛ в различных регионах мира. В 2005 г. были опубликованы результаты эпидемиологического исследования,

проведенного в Корее среди 9 243 лиц старше 18 лет. ХОБЛ выявлена у 7,8 % населения старше 18 лет, у 10,9 % мужчин и 4,9 % женщин, наибольшая (17,2 %) заболеваемость была отмечена среди лиц старше 45 лет, составившая 25,8 % среди мужчин и 9,6 % среди женщин [2].

По данным Министерства здравоохранения и социального развития России, в стране насчитывается около 1 млн больных ХОБЛ. По мнению главного терапевта России академика А.Г.Чучалина, фактическое количество больных в нашей стране может превышать 11 млн [3], т. е. только каждый одиннадцатый пациент с ХОБЛ попадает в статистическую отчетность. Это связано с тем, что заболевание, как правило, не распознается на ранних стадиях. Официальные данные по распространенности заболеваний оцениваются по показателям, предоставляемым лечебными учреждениями, т. е. в статистику за определенный период включаются лишь обратившиеся за медицинской помощью, или состоящие на диспансерном учете. Таким образом, официальные данные свидетельствуют в основном о распространенности клинически значимых, преимущественно тяжелых форм ХОБЛ. Достоверных данных об

истинной распространенности ХОБЛ России до сих пор нет.

В Иркутской области мы провели одномоментное двухэтапное выборочное эпидемиологическое исследование для выявления ХОБЛ среди городского (г. Братск) и сельского (Качугский район) взрослого населения. По официальным данным, Братск на протяжении многих лет включен в список городов России с наиболее значительным загрязнением воздуха. Так, среднегодовые концентрации бензапирена, зарегистрированные в Братске, составляют 5,0 ПДК, а в отдельные месяцы — до 10 ПДК, формальдегида — 6,3 ПДК, сероуглерода — 4,4 ПДК. В воздухе повышены концентрации оксида углерода, диоксида азота, растворимых твердых фторидов, фтористого водорода, метилмеркаптана и др. На территории Качугского района отсутствуют промышленные предприятия, и он относится к категории районов с экологически благополучной ситуацией.

На первом этапе в сформированной методом случайных чисел репрезентативной выборке численностью 1 820 человек в возрасте старше 18 лет в Братске и 1 280 — в Качугском районе, в условиях поквартирных обходов был осуществлен анкетный скрининг с помощью стандартизированных вопросников для выявления респираторных симптомов Европейского Общества Угля и Стали (ECSC, 1987). Всем исследуемым, независимо от наличия или отсутствия респираторных симптомов, было проведено исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Пациентам с ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % и / или ОФВ₁ ≤ 80 % от должных величин был выполнен бронхомоторный тест с 400 мкг фенотерола гидробромида.

На втором этапе всем пациентам с респираторными симптомами и признаками бронхиальной обструкции (постбронходилатационный ОФВ₁ < 80 % и / или ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) проводили клиническое обследование для верификации диагноза ХОБЛ и исключения других бронхообструктивных заболеваний и вторичного бронхообструктивного синдрома.

Информационно-аналитическую базу данных по результатам исследования формировали, используя пакет компьютерных программ *Excel*. При математической и статистической обработке результатов применялся пакет компьютерных программ *Statistica 6,0*. При сравнении выборочных показателей использовали непараметрические критерии: критерий χ^2 и

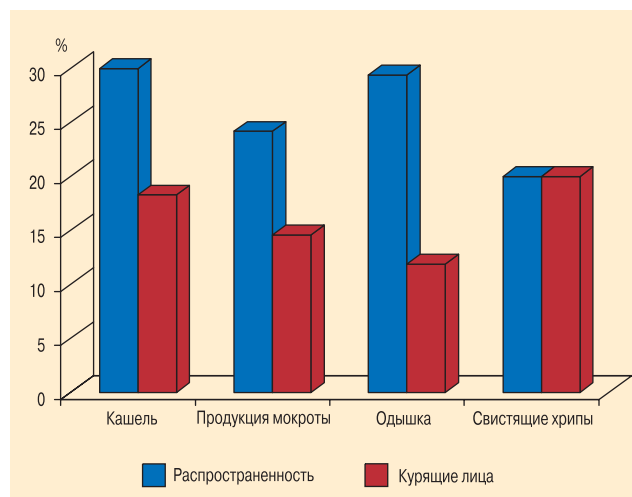


Рис. 1. Распространенность респираторных симптомов

критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты анкетирования показали, что респираторные симптомы, такие как хронический кашель, отделение мокроты, свистящие хрипы и одышка носят распространенный характер: жалобы на кашель и одышку предъявлял каждый 3-й опрошенный. Причем 61,2 % населения с хроническим кашлем и 100 % — с эпизодически возникающими свистящими хрипами — курильщики (рис. 1).

Распространенность ХОБЛ среди городского населения составила 3,1 %, среди сельского — 6,6 %. Достоверно более часто, в 14,6 % случаев, ХОБЛ выявляли среди мужчин Качугского района, тогда как среди мужского населения Братска ХОБЛ диагностировали в 4,7 % случаев ($p < 0,01$). Среди женщин в Братске ХОБЛ была подтверждена в 1,6 % случаев и в 1,8 % — в районе. Таким образом, было отмечено отчетливое, как в городе, так и в сельском районе, преобладание среди больных ХОБЛ мужчин. Соотношение мужчин и женщин с выявленной ХОБЛ в городе составило 2,9 / 1, в сельском районе — 8,1 / 1.

Распространенность ХОБЛ увеличивается с возрастом: в возрастной группе от 50 до 69 лет им страдают 10,1 % мужчин в городе и 22,6 % — в сельской местности. Практически у каждого второго мужчины в возрасте старше 70 лет, проживающего в сельской местности, была диагностирована ХОБЛ (табл. 1).

Большая распространенность ХОБЛ в сельском районе может быть обусловлена значимым вкладом

Таблица 1
Распространенность ХОБЛ среди городского и сельского населения

Возраст, годы	Распространенность ХОБЛ, %					
	среди городского населения			среди сельского населения		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
18–29	0	0	0	0	0	0
30–49	1,5	2,3	0,6	2,5	5,4	0,9
50–69	5,3	10,1	2,3	9,5	22,6	2,3
> 70	10,6	26,3	4,8	20,6	45,3	4,9

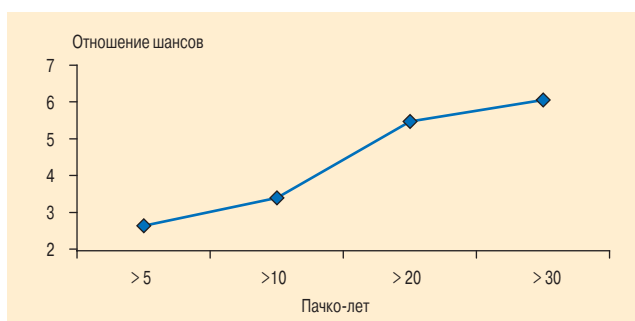


Рис. 2. Зависимость показателя пачко-лет и отношение шансов ХОБЛ

курения в его развитие. При сравнительной оценке обращает на себя внимание достоверно большая распространенность курения среди мужчин старшей возрастной группы в сельском районе. Так, среди мужчин в возрасте старше 70 лет в сельском районе курит 35,9 %, в городе — 21,1 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Показатель пачко-лет у мужчин в сельской местности также достоверно выше, чем в городе, и составляет $24,2 \pm 17,7$ и $18,1 \pm 14,4$ соответственно ($p < 0,05$). Среди женщин этот показатель не отличался и составил в среднем 9,5.

При оценке вероятности развития ХОБЛ у курящих следует отметить линейную зависимость между интегральным показателем пачко-лет и отношением шансов (ОШ) (рис. 2).

По нашим данным, курильщиками или экс-курильщиками были 75,8 % больных ХОБЛ в городе и 88,2 % — в сельском районе. Показатель пачко-лет также был выше среди больных ХОБЛ в районе, по сравнению с городом, составляя $38,6 \pm 21,2$ и $32,5 \pm 19,3$ соответственно ($p > 0,05$).

С помощью критерия Хотеллинга (Т2) был проведен анализ 14 параметров курения среди больных ХОБЛ в городе и в сельском районе. Оценивали длительность, интенсивность и регулярность курения, начало курения, степень никотиновой зависимости, индекс курящего человека и др. Критерий Хотеллинга — многомерный аналог t-критерия Стьюдента, использующийся для проверки гипотезы о равенстве 2 векторов средних, отражающий различия групп по совокупности средних величин всех изучаемых признаков. При сравнении совокупности параметров курения среди городских и сельских жителей, больных ХОБЛ, критерий Хотеллинга оказался равен 82,0 ($p < 0,00001$), что подтвердило значимость различий.

В структуре ХОБЛ в общей популяции преобладают первая и вторая стадии заболевания: в сельском районе на них приходится 72,1 % всех случаев ХОБЛ, тогда как на третью и четвертую — лишь 27,9 %. Основную массу больных ХОБЛ, не включенных в официальную статистику, составляют пациенты с легкой и среднетяжелой ХОБЛ. У 62 % выявленных в Братске больных ранее диагностировали хронический бронхит, однако диагноз ХОБЛ в 100 % случаев был подтвержден впервые в рамках проведенного исследования. Лишь 20 % пациентов с ХОБЛ регулярно использовали бронхолитики. Специфическая терапия не проводилась у 93 % больных легкой, 83,3 % — среднетяжелой, 83,3 % — тяжелой и у 67 % — крайне тяжелой ХОБЛ.

Для выяснения причин гиподиагностики ХОБЛ и неадекватности терапии мы проанализировали знания врачей о современных методах диагностики и лечения ХОБЛ. Было опрошено 240 терапевтов, 184 из них работали в поликлиниках и 56 — в общетерапевтических стационарах. Только 72 % из них считали, что основным методом диагностики ХОБЛ является исследование ФВД. Лишь 4 % терапевтов смогли назвать функциональные критерии ХОБЛ и проанализировать протокол спирометрии. Более 50 % врачей не знали, как и для чего проводится бронхотест с бронхолитиком. Бронхолитики, как основную группу медикаментозных препаратов, использующихся в лечении ХОБЛ, назвали 61 % врачей, но среди бронхолитиков 60 % отдали предпочтение теофиллинам, а холинолитики и β_2 -агонисты упомянули 40 % врачей. Таким образом, одной из причин гиподиагностики и неадекватности терапии у больных ХОБЛ, является незнание терапевтами современных принципов диагностики и лечения ХОБЛ, что особенно актуально в свете принятия Национальной приоритетной программы в современном здравоохранении, главным содержанием которой является укрепление первичного звена медико-санитарной помощи.

Первоочередными задачами, направленными на уменьшение инвалидизации и снижение смертности от ХОБЛ, в настоящее время являются профилактика и раннее выявление максимального количества случаев заболевания, для чего необходимы четкие скоординированные действия различных медицинских учреждений. Для подразделений профилактической медицины — это активное внедрение разработанных

Таблица 2
Частота курения в различных возрастных группах

Возраст, годы	Частота курения, %					
	среди городского населения			среди сельского населения		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
18–29	59,7	67	45,8	64,8	76,2	54,7
30–49	50,8	65,8	32,3	42,3	69,8	26,4
50–69	24,5	50,7	8,3	28,5	61	10,8
> 70	6,3	21,1	0,9	18,8	35,9	7,9

**Разные пациенты с астмой
Одинаковое чувство
ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ**

При лечении СЕРЕТИДОМ значительно больше пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными кортикостероидами достигают **ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ** и живут без симптомов астмы.

Жизнь с астмой без симптомов астма

Die nachstehenden Angaben sind verbindlich

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва, вл. Ново-Черемушкинская, 81, тел. (849) 777 8800, факс (849) 777 8801

и апробированных антитабачных программ, направленных на лечение никотиновой зависимости и предотвращение распространения курения. На основании данных о факторах риска заболевания, врачам первичного звена рекомендуется формирование групп пациентов с высоким риском развития ХОБЛ и ежегодное мониторинговое обследование у них ФВД.

В настоящее время разработана Федеральная программа по диагностике и лечению ХОБЛ и, с одной стороны, обязательно соблюдение Программы пульмонологами, а с другой — необходимо ознакомление с основными положениями этой программы врачей общей практики, профпатологов, администраторов и организаторов здравоохранения.

Выводы

1. В Иркутской области заболеваемость ХОБЛ особенно высока среди мужчин старше 50 лет. Среди сельского населения, независимо от возраста, заболеваемость ХОБЛ достоверно выше, чем в городе, что связано с повышенным риском развития ХОБЛ у активных курильщиков;

2. Гиподиагностика и неадекватность терапии при ХОБЛ связана с недооценкой пациентами значимости клинических симптомов, с устаревшими представлениями врачей первичного звена о функциональных критериях ХОБЛ и возможностях терапии, а также с недостаточно активным выявлением больных в группах лиц с повышенным риском развития ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. 2005.
2. Kim D.S., Kim Y.S., Jung K.S. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: A population-based spirometry survey. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005;172 (7): 842–847.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 171–172.

Поступила 11.01.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-036.12-036.21

Д.В.Гарбузенко

Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени

Челябинская государственная медицинская академия

D.V.Garbuzenko

Porto-pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with hepatic cirrhosis

Серьезные нарушения кровообращения, сопровождающие цирроз печени (ЦП), лежат в основе не только портальной гипертензии и свойственных ей осложнений, таких как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, энцефалопатия, но и расстройств циркуляции практически во всех органах, включая легкие, с развитием в них тяжелых патологических изменений. Главные причины этих аномалий гемодинамики описаны и заключаются в следующем [1]. Диффузный фиброз печени и сформировавшиеся узлы регенерации, а также нарушение метаболизма местно действующих вазоактивных веществ (оксид азота (NO), эндотелин-1 и др.), вырабатываемых синусоидальными клетками, способствуют повышению портального сосудистого сопротивления. Как следствие, предсуществующие коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты. Вместе с тем нормализации портального давления не наступает. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние внутриоргана кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации портальной гипертензии. Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриоргана венозного застоя снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензинальдостероновой и симпатической нервной систем, высвобождение натрийуретического фактора, повышение выработки норадреналина, эндотелина-1. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при портальной гипертензии значительно снижена.

Причиной гипердинамического состояния внутриоргана кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов сосудорасширяющие вещества, такие как глюкагон, адреномедулин, простагландины, аденозин, желчные кислоты и другие, а также бактериальный липосахарид, обычно устраняемый печенью. Действительно, эндотоксемия при циррозе печени прямо или опосредованно через цитокиновый каскад сти-

мулирует NO-синтазу (NOS) эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO.

Портопульмональная гипертензия (ППГ) и гепатопульмональный синдром (ГПС) наиболее часто развиваются у больных ЦП в результате грубых изменений в сосудистом русле легких на фоне предсуществующей портальной гипертензии. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, различны, что важно учитывать при определении лечебной тактики.

Портопульмональная гипертензия

В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, ППГ определена как легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием печени или портальной гипертензией [2]. Для нее характерно повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и выше 30 мм рт. ст. — при физической нагрузке, а также увеличение легочного сосудистого сопротивления $> 120 \text{ дин} / \text{с} / \text{см}^5$ [3]. ППГ встречается у 16–20 % больных ЦП [4, 5]. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии $> 59 \text{ мм рт. ст.}$ и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 % [6].

Патогенез

Причины, посредством которых гемодинамические нарушения, характерные для ЦП, приводят к возникновению ППГ, до конца не выяснены. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиновых рецепторов типа A и B эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1 [7], что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла по типу плексогенной, тромботической или фиброзной артериопатии [8]. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все уменьшаю-

щийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Клиника и диагностика

Типичным симптомом ППГ является одышка при физической нагрузке. Другие признаки, такие как утомляемость, сердцебиение, обмороки или за грудиной боли, менее выражены. Физикальные данные, отражающие легочную гипертонию, обычно неуловимы и в ряде случаев полностью отсутствуют. Наиболее частыми находками являются усиление 2-го тона на легочной артерии и систолический шум, говорящий о недостаточности 3-створчатого клапана [9]. Расширенные яремные вены, отеки и асцит могут быть проявлениями как декомпенсированного цирроза печени, так и правожелудочковой недостаточности.

Диагностика ППГ заключается в установлении факта повышенного давления в легочной артерии и увеличенного легочного сосудистого сопротивления у больных ЦП, при исключении других возможных причин их развития. К ним в первую очередь относятся левожелудочковая недостаточность, патология клапанов сердца, интерстициальные и обструктивные заболевания легких.

Следует, однако, отметить, что иногда наличие высокого сердечного выброса, вызывающее незначительное повышение давления в легочной артерии при практически нормальном сосудистом сопротивлении, способствует гипердиагностике ППГ [10].

Электро-, вектор-, фонокардиография, реопульмонография, исследование функции легких имеют важное клиническое значение, но, как правило, только доплероэхокардиография выявляет первые и наиболее точные признаки, позволяющие поставить правильный диагноз ППГ [11, 12]. Одним из них является исчезновение пресистолического потока в легочной артерии. Кроме того, будут характерными форма и длительность легочной регургитации. Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволемиического сокращения и расслабления правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходном тракте правого желудочка и легочной артерии [13].

В сомнительных случаях может быть выполнена катетеризация легочной артерии [14].

Исходя из результатов обследования, целесообразно разделить ППГ по степени тяжести, чтобы оценить прогноз заболевания и определить соответствующую лечебную тактику [15] (таблица).

Лечение

Больные, страдающие ППГ легкой степени, в ее коррекции не нуждаются. Им, как правило, показано регулярное обследование, включая ежегодную доплероэхокардиографию, чтобы исключить прогрессирование заболевания. Напротив, тяжелое течение требует специфической терапии. При этом, принимая решение о выборе способа лечения, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и прежде всего тяжесть основного заболевания печени, совокупность факторов риска, продолжающееся употребление алкоголя и наркотиков.

Если антикоагулянты рекомендуются пациентам с первичной легочной гипертонией [16], то их эффективность и безопасность у больных ППГ еще не оценена. В ряде случаев они противопоказаны из-за повышенного риска геморрагических осложнений, особенно если в анамнезе было кровотечение из пищевода-желудочных варикозов.

Простагландины (простагландин E1 и простациклин) являются наиболее изученными препаратами для лечения пациентов с ППГ. Острое и хроническое применение эппростенола в виде внутривенных вливаний значительно уменьшает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также улучшает толерантность к физической нагрузке [17] без влияния на долгосрочную выживаемость [18]. У некоторых больных по невыясненным причинам он вызывает тромбоцитопению и прогрессирующую спленомегалию [19]. К другим недостаткам следует отнести высокую стоимость препарата и необходимость частых внутривенных инфузий [20], хотя сообщалось об использовании ингаляционной формы эппростенола [21].

Теоретически эндотелиновая система может быть потенциальной мишенью при лечении ППГ. Было показано, что концентрация в плазме эндотелина-1 у пациентов с ППГ значительно выше, чем у здоро-

Таблица
Критерии тяжести ППГ

	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
NYHA* class	–	I–II	II–III	III–IV
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	15–24	25–34	35–44	> 45
Сердечный индекс, л / мин / м ²	2,5–4,0	> 2,5	> 2,5	< 2,0
Легочное сосудистое сопротивление, дин / с / см ⁻⁵	< 120	120–500	500–800	> 800
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	0–5	0–5	5–8	> 8
Прогноз	–	Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Потребность в специфическом лечении	–	Нет	Сомнительная	Да
Обратимость после трансплантации печени	–	Да	Сомнительная	Нет

Примечание: * — NYHA (New York Heart Association).

вых из контрольной группы и больных ЦП, но с нормальным давлением в легочной артерии [5]. Действительно, в последние годы для лечения первичной легочной гипертензии рекомендуются блокаторы рецепторов эндотелина (босентан, тезосентан, энрасентан) [22]. Однако вследствие гепатотоксического эффекта вопрос о назначении их больным с ППГ до настоящего времени не решен.

Силденафил является еще одним новым и многообещающим средством для лечения первичной легочной гипертензии [23]. Он селективно ингибирует цГМФ-зависимую фосфодиэстеразу-5 и препятствует разрушению цГМФ. Повышение уровня последнего приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция и расслаблению гладкомышечных клеток. Кроме того, препарат повышает антиагрегатный и дезагрегатный эффект NO и его доноров, блокирует образование тромбов *ex vivo*. Вместе с тем данные о его применении при ППГ пока отсутствуют.

Наличие легочной гипертензии значительно увеличивает риск, связанный с ортотопической трансплантацией печени, поэтому она показана лишь пациентам с ППГ легкой и средней тяжести, когда заболевание часто обратимо [24]. Более того, в тяжелых случаях застой крови в печеночных венах компрометирует перфузию трансплантата и способствует его первичной дисфункции.

Гепатопульмональный синдром

ГПС встречается у больных с патологией печени примерно в 4–29 % случаев, при этом его специфическими признаками являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [25]. Гипоксемия возникает в результате низкого вентилиционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров (вентиляция с чрезмерной перфузией) и анатомического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов (перфузия без вентилиции). Для ГПС характерно снижение альвеолярного $PO_2 < 70$ мм рт. ст. и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду > 20 мм рт. ст. [26].

Как и ППГ, ГПС наиболее часто развивается у больных ЦП с портальной гипертензией. Связь между тяжестью поражения печени и степенью гипоксемии слабая, но риск существеннее у пациентов класса C по *Child–Pugh* [27]. Описаны случаи ГПС у больных с портальной гипертензией, причинами которой были заболевания, отличные от ЦП [28, 29], синдром Бадда–Киари [30], а также хронический вирусный гепатит без признаков портальной гипертензии [31]. Прогноз при ГПС плохой. Летальность составляет 41 % в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [32].

Патогенез

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе

ГПС играет легочная гиперпродукция NO [33]. Его повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе позитивно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода [34]. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа B_1 индуцирует NOS эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [35]. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как пакукообразные гемангиомы на плевре [36].

Клиника и диагностика

Основными клиническими признаками ГПС являются одышка, ухудшающаяся в вертикальном положении (платипноэ), и цианоз. У некоторых пациентов развиваются телеангиэктазии (пакукообразные гемангиомы) на коже и наблюдается симптом "баранных палочек" [37].

Физикальные данные могут выявить заболевание печени, в то время как изменения со стороны легких и сердца при отсутствии сопутствующей патологии, как правило, минимальны. Однако состояние многих больных с ГПС может прогрессивно ухудшаться даже на фоне стабильных показателей функции печени и портальной гипертензии.

Так как гипоксемия лежит в основе ГПС, диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови, причем их оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и в горизонтальном положении больного.

Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов. Мгновенное же его появление в левом предсердии говорит о наличии внутрисердечного сброса крови справа налево, что является важным дифференциально-диагностическим признаком [38].

Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с ^{99m}Tc , связанным с альбумином. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в легочной циркуляции. При ГПС они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке [27].

Лечение

Основное внимание при лечении ГПС уделяется коррекции портальной гемодинамики, нарушения которой лежат в основе патогенеза заболевания. Было показано, что снижение портального давления посредством трансъюгулярного портосистемного шунтирования эффективно устраняет гипоксемию [39]. Вместе с тем предварительные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

В идеале консервативная терапия ГПС должна заключаться в назначении лекарственных препаратов, уменьшающих внутрилегочную сосудистую дилатацию прежде всего за счет снижения продукции NO. К сожалению, эта терапевтическая цель пока еще не достигнута, т. к. не проведены полноценные клинические испытания по применению специфических ингибиторов различных изоэнзимов NOS.

Как показали результаты экспериментальных исследований, перспективным в предотвращении ГПС может быть использование антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору и препятствующих ее транслокации [40].

У больных с прогрессирующей или рефрактерной гипоксемией ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут служить существенным фактором риска, повышающим послеоперационную летальность [41].

Заключение

ППГ и ГПС — тяжелые осложнения ЦП, сопровождающиеся высокой летальностью и представляющие серьезную, до настоящего времени практически нерешенную проблему. Очевидно, что лишь ранняя диагностика и своевременная коррекция свойственных им нарушений гемодинамики позволит надеяться на ее успешное решение. Этому в немалой степени будут способствовать дальнейшее изучение патогенеза данных заболеваний, идентификация факторов, влияющих на тонус и перестройку сосудистого русла легких.

Литература

1. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12 (5): 23–29.
2. Swanson K.L., Krowka M.J. Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension. Chest 2002; 121 (6): 1869–1875.
3. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 443–450.
4. Auletta M., Oliviero U., Iasinolo L. et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. Angiology 2000; 51 (12): 1013–1020.
5. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W. et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut 2003; 52 (9): 1355–1362.
6. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of pathophysiology, clinical, laboratory, and hemodynamic manifestations. J. Amer. Coll. Cardiol. 1991; 17: 492–498.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2000; 40 (6): 78–85.
8. Krowka M.J., Edwards W.D. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. 2000; 6 (2): 241–242.
9. Pilatis N.D., Jacobs L.E., Rerkpattanapit P. et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. Liver Transplant. 2000; 6 (1): 85–91.
10. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Swiss. Med. Wkly 2003; 133 (11–12): 163–169.
11. Cotton C.L., Gandhi S., Vaitkus P.T., et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2002; 8 (11): 1051–1054.
12. Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J. et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 453–458.
13. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина; 2002.
14. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003; 37 (2): 401–409.
15. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–1468.
16. Беленков Ю.Н. Лечение первичной легочной гипертензии: сто лет поисков и разочарований. Тер. арх. 1998; 70 (9): 16–18.
17. Kahler C.M., Graziadei I., Wiedermann C.J. et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. Wien. Klin. Wschr. 2000; 112 (14): 637–640.
18. Swanson K.L., McGoon M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A693.
19. Findlay J.Y., Plevak D.J., Krowka M.J. et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. Surg. 1999; 5: 362–365.
20. Kato H., Katori T., Nakamura Y., Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension. Pediatr. Cardiol. 2003; 24 (1): 50–53.
21. Schroeder R.A., Rafii A.A., Plotkin J.S. et al. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 2000; 70 (3): 548–550.
22. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов — еще одно средство для лечения легочной гипертензии. Кардиология 2003; 43 (9): 67–71.
23. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 158–164.
24. Krowka M.J., Susan Mandell M., Ramsay M.A.E. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. Liver Transplant. 2004; 10 (2): 174–182.
25. Anand A.C., Mukherjee D.D., Rao K.S., Seth A.K. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. Indian J. Gastroenterol. 2001; 20 (1): 24–27.

26. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1–4.
27. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100 % oxygen, and brain uptake after (99m)TcMAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615–624.
28. Fiel M.I., Schiano T.D., Suriawinata A., Emre S. Portal hypertension and hepatopulmonary syndrome in a middle-aged man with hepatitis B infection. *Semin. Liver. Dis.* 2000; 20 (3): 391–395.
29. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (3): 556–560.
30. De B.K., Sen S., Biswas P.K., Mandal S.K. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122 (4): 897–903.
31. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2002; 13 (5): 311–318.
32. Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–521.
33. Schroeder R.A., Ewing C.A., Sitzmann J.V., Kuo P.C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45 (12): 2405–2410.
34. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (4): 842–847.
35. Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (2): 294–303.
36. Schraufnagel D.E., Kay J.M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med.* 1996; 17: 1–15.
37. Hira H.S., Kumar J., Tyagi S.K., Jain S.K. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2003; 45 (3): 165–171.
38. Gautier-Brun V., Beurton-Chataigner I., Manzoni P. et al. The hepatopulmonary syndrome. *Presse Med.* 2002; 31 (6): 271–280.
39. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 (2): 157–162.
40. Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 514–517.
41. Van Obbergh L.J., Carlier M., De Kock M. et al. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: a review of the preoperative management of seven paediatric cases. *Paediatr. Anaesth.* 1998; 8 (1): 59–64.

Поступила 02.02.05

© Гарбузенко Д.В., 2006

УДК 616.36-004-06+616.149-008.341.1+616.24-008-092

Формотерол (Форадил) в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности

1 — Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ;

2 — М.О. ГКБ № 5, Москва

N.P.Knyazhetskaya, M.O.Potapova

Formoterol (Foradyl) in the combines therapy of moderate to severe asthma: efficacy and safety aspects

В современных руководствах по лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендуется для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами (иГКС) и β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА, или LABA). Исследования показали, что добавление ДДБА к малым и средним дозам иГКС обеспечивает больший контроль за течением БА, чем удвоение дозы кортикостероидов [1, 2]. Формотерол относится к ДДБА, но отличается от других представителей этого класса быстрым началом действия [3, 4]. В исследовании *FACET (Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy)* сравнивали частоту развития обострений у пациентов, получающих терапию будесонидом в дозе 100 или 400 мкг 2 раза в день в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом в дозе 24 мкг в день за 2 приема. Добавление формотерола к малым или средним дозам будесонида уменьшало количество легких и тяжелых обострений по сравнению с будесонидом, применяемым в виде монотерапии. Улучшались также функция внешнего дыхания, уменьшалось использование препаратов для облегчения симптомов БА и количество ночных пробуждений [5]. Мета-анализ 9 исследований подтвердил эти результаты: добавление ДДБА сальметерола к малым дозам иГКС превосходит по показателям уменьшения выраженности симптомов [6], улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению использования препаратов для облегчения симптомов эффективность удвоения дозы иГКС. Убеждение, что добавление ДДБА к малым дозам иГКС способно маскировать прогрессирование скрытого воспаления дыхательных путей, представляется в значительной степени необоснованным [7, 8]. Таким образом, на основании оценки результатов проведенных к настоящему времени исследований, можно утверждать, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА при недостаточном, на фоне иГКС, контроле за течением патологического процесса, эффективно добавление ДДБА [2, 9].

Подтверждений эффективности комбинации иГКС и ДДБА при более тяжелом течении заболевания с сохраняющейся, на фоне высоких доз иГКС, клинической симптоматикой, в литературе недостаточно. К настоящему времени проведено два исследования *Woolcock A. et al.* и *Mitchell C. et al.* [10, 11], в которых авторы сравнили эффективность удвоения дозы иГКС и добавления ДДБА к начальной дозе иГКС у пациентов, исходно получавших высокие дозы иГКС. В исследовании *Woolcock A.* изучена эффективность добавления сальметерола к высоким дозам беклометазона дипропионата (БДП), а в исследовании *Mitchell C.* — добавления формотерола к высоким дозам БДП.

Сходство и различие ДДБА

В настоящее время группа ДДБА представлена двумя ингаляционными препаратами: сальметеролом и формотеролом. Несмотря на принадлежность к одному классу, между препаратами существуют различия в липофильности, которые и определяет особенности действия препаратов и существенные для определения места этих препаратов в терапии хронических obstructивных заболеваний легких. Высоко липофильный сальметерол проникает в клеточную мембрану, а затем поступает к рецептору, что обеспечивает отсроченное наступление эффекта и пролонгированное действие [12]. Кроме того, сальметерол в дозе более 100 мкг не дозозависим, является частичным β_2 -агонистом, и не применяется при обострении, поскольку может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции как при увеличении дозы, так и при сочетании его с короткодействующими β_2 -агонистами [13–16]. Формотерол отличается уникальной промежуточной липофильностью, что позволяет ему действовать как в водной, так и в липидной среде, благодаря чему эффект наступает также быстро, как и при приеме короткодействующих β_2 -агонистов [17, 18], и продолжается достаточно долго. Действие формотерола дозозависимо

во всем применяемом диапазоне [3, 12, 16, 19]. В исследованиях последних лет было доказано, что Формотерол крайне редко вызывает парадоксальную бронхоконстрикцию, является полным β_2 -агонистом, не проявляет антагонизма и существенно не влияет на эффекты короткодействующих β_2 -агонистов, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адреномиметиков [14, 20]. В исследованиях *in vitro* было показано, что формотерол уменьшает тонус гладкой мускулатуры приблизительно на 85 %, в отличие от сальметерола, который уменьшает ее сократимость на 65 % [15, 20–22]. Ряд авторов считает, что неполное расслабление гладкой мускулатуры может усугублять воспалительный процесс в слизистой бронхов [4, 16, 19, 20]. Формотерол выпускается в виде 2 лекарственных препаратов: Форадил Аэролайзер (*Novartis*) и Оксис Турбухалер (*AstraZeneca*).

Спарринг-эффект ДДБА и иГКС

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать данные классы препаратов как синергисты, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне. β_2 -агонисты обеспечивают повышение ядерной транслокации комплекса ГКС + рецептор, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы иГКС. Также доказано, что противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами иГКС [5, 6, 8, 11]. В свою очередь присутствие иГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена "down"-регуляции [23–26].

Следует помнить, что использование монотерапии β_2 -агонистами приводит к развитию феномена "down"-регуляции β -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям, вплоть до развития астматических состояний. В существующих руководствах по лечению БА предусматривается раннее назначение иГКС, особенно в случаях, когда пациент более 4-х раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения основных симптомов [1]. Пролонгированные β_2 -агонисты могут применяться только в дополнение к иГКС. Регулярное применение ДДБА в плановой терапии требует сочетания с иГКС.

Формотерол (Форадил) в сочетании с высокими дозами БДП у больных с тяжелым и среднетяжелым течением БА

Mitchell C. et al. опубликовали результаты исследования, подтверждающего эффективность комбинированного приема иГКС и ДДБА, в частности формотерола, у пациентов, нуждающихся в применении высоких доз иГКС [10]. В это исследование были включены пациенты старше 18 лет, со среднетяже-

лой и тяжелой БА, наблюдаемые амбулаторно. Всем больным в течение 1 мес. перед началом исследования проводилась терапия иГКС в постоянной суточной дозе 1000 мкг БДП или 800 мкг будесонида с неполным контролем симптомов. Исходный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) должен был составлять не менее 50 % от должных величин, при обратимости обструкции 15 % и более. Для включения в исследование требовалось, чтобы в течение не менее 2 из последних 7 дней вводного периода у больных присутствовали 2 из следующих симптомов: ночное пробуждение из-за БА не менее 1 раза за ночь; нарушение повседневной деятельности из-за симптомов астмы хотя бы в один из дней; дневная потребность не менее чем в 4 вдохах сальбутамола или суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) не менее 15 %. Специфическими критериями исключения из исследования стали любые изменения доз иГКС в течение предшествующего месяца, использование ДДБА или курса пероральных стероидов в течение 1 мес. перед скрининговым визитом. Также из исследования исключались пациенты, испытывающие трудности с применением Аэролайзера даже после надлежащих инструкций.

Рандомизированное двойное слепое исследование было проведено в 16 медицинских центрах Австралии и было одобрено соответствующими местными этическими комитетами.

После скрининга на 1-м визите во время вводного периода продолжительностью 2–4 нед. измеряли исходные показатели. Проводилась терапия БДП по 500 мкг 2 раза в день. Разрешалось использование ингаляционного сальбутамола в дозированном аэрозольном ингаляторе (100 мкг / доза) для облегчения симптомов БА.

Скрининговое обследование было выполнено у 274 пациентов, из них 203, соответствующие критериям включения в исследование, были рандомизированы на 2-м визите. В течение 12 нед. больные 1-й группы получали БДП по 250 мкг / доза по 2 вдоха (500 мкг), 2 вдоха плацебо, соответствующего беклометазону — 2 раза в день и формотерол в виде сухой пудры по 12 мкг 2 раза в день в Аэролайзере (Форадил Аэролайзер, *Novartis*). Пациентам 2-й группы БДП назначали по 4 вдоха — 250 мкг / доза (1 000 мкг) 2 раза в день и плацебо, соответствующего формотеролу, также 2 раза в день. В 1-ю группу было рандомизировано 102 пациента, во 2-ю группу — 101. В течение всего периода лечения больным было разрешено пользоваться ингаляционным сальбутамолом для облегчения симптомов БА, а при обострениях применяли короткие, до 10 дней, курсы пероральных кортикостероидов и / или β_2 -агонистов через небулайзер. Первичным показателем эффективности была средняя утренняя ПСВ до приема препарата за последние 7 дней лечения.

Особый интерес в данном исследовании представляло изучение влияния различных видов терапии на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

никовой системы. Эндогенная продукция кортизола определялась путем измерения концентрации свободного кортизола в моче, корректировалась с поправкой на концентрацию креатинина в моче и выражалась через отношение кортизол / креатинин в моче в нмоль / моль на 2-м рандомизационном визите и в конце периода лечения, на 5-м визите.

Исследование было проведено полностью у 98 пациентов из 1-й группы (комбинированная терапия) и 89 — из 2-й группы (плацебо и удвоенная доза БДП).

При оценке по ПСВ различия между 2 видами терапии составили 27,78 л / мин в пользу комбинации формотерол / беклометазон (95 % CI 13,42; 42,14 л / мин, $p = 0,0002$, популяция *intent-to-treat*). Обострения были подтверждены у 34 % пациентов из 1-й группы и 51 % — из 2-й; большинство обострений были легкими. В 1-й группе нежелательные явления во время проведения исследования отметили 68 % больных, во 2-й — 70 %. К "нежелательным" были отнесены инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, ухудшение течения БА. По 1 % больных каждой группы перенесли серьезные нежелательные явления, связь которых с исследованием была расценена как маловероятная. Два пациента в 1-й группе и 4 — во 2-й преждевременно прекратили исследование из-за нежелательных явлений. В группе комбинированной терапии это были боли в грудной клетке и судороги в ногах, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата. В группе плацебо и удвоенных доз БДП 3 пациента выбыли из исследования из-за респираторных нежелательных явлений, 1 — из-за ухудшения течения БА. Один пациент был исключен из исследования из-за головной боли, что было расценено как вероятно связанное с приемом исследуемых препаратов.

Исходные средние значения отношения кортизол / креатинин в период, когда все пациенты применяли одинаковые дозы беклометазона, были сходными в обеих группах. На 5-м визите было отмечено статистически значимое более низкое отношение кортизол / креатинин во 2-й группе, чем в 1-й ($p = 0,001$). Различия между группами было статистически значимым ($p = 0,001$), что подтверждало подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов, получавших беклометазон 1 000 мкг 2 раза в день (табл. 1).

Было показано, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА и субоптимальным (неполным) контро-

лем над заболеванием, получающих терапию БДП по 500 мкг 2 раза в день, добавление 2 раза в день формотерола в дозе 12 мкг более эффективно, чем удвоение дозы ингаляционного беклометазона. В дизайне исследования были учтены принятые в настоящее время дозы беклометазона, определяемые в соответствии с действующими формулярными системами.

Комбинированная терапия формотеролом (Форадилом) и беклометазоном значительно улучшала объективные параметры выраженности обструкции дыхательных путей по сравнению с лечением высокими дозами беклометазона. Улучшение утренней ПСВ до приема препаратов за последние 7 дней лечения, первичной переменной в данном исследовании, достигло клинически значимых величин. Положительный эффект добавления формотерола на функцию внешнего дыхания отчетливо выявлялся после 4-х нед. терапии и не менялся в течение всего периода лечения. Данный эффект может быть результатом функционального антагонизма формотерола в отношении сокращения гладких мышц бронхов, его способности стабилизировать мембрану тучных клеток или уменьшать отек стенки бронха.

Обострения БА были дополнительным критерием оценки. Легкие и среднетяжелые обострения чаще происходили во 2-й группе, чем в 1-й, но для подтверждения этой тенденции необходимы крупномасштабные исследования, в которых обострения БА были бы критерием оценки эффективности терапии и первичной конечной точкой.

Особого внимания в данной работе заслуживает оценка базального уровня кортизола, т. к. применение высоких доз иГКС сопряжено с повышенным риском системных эффектов. Добавление ДДБА и, в частности, Форадила, позволяет добиться контроля за течением заболевания, не прибегая к повышению доз иГКС.

Исследование *Mitchell C.* — одно из немногих подтверждающих эффективность применения ДДБА у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, уже получающих сравнительно высокие дозы иГКС [10]. Его результаты соответствуют данным, полученным при оценке эффективности терапии БА более легкого течения, и подчеркивают эффективность и безопасность добавления ДДБА к проводимой терапии иГКС у пациентов с плохо контролируемой БА [2, 24, 27, 28]. Получение таких результатов не стало неожиданностью, поскольку считается, что у кортикостероидов кривая "доза—ответ" относительно

Таблица 1
Отношение кортизол / креатинин в моче исходно (визит 2-й) и в конце исследования (визит 5-й)

Отношение (нмоль / ммоль)	Исходно		Визит 5-й		Изменение по отношению к исходному	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Среднее	50,47	50,02	53,23	37,55	3,48	-13,38
CO*	32,84	27,18	28,52	22,53	38,2	29,91
<i>p</i>	0,38		0,001		0,001	

Примечание: * — CO — среднеквадратическое отклонение.

плоская: наиболее выраженного противовоспалительного эффекта иГКС можно достичь при использовании более низких доз, и, таким образом, увеличение дозы вряд ли может привести к повышению эффективности.

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА делает возможным достижение эффекта при лечении БА с применением относительно низких доз иГКС, что привело к внедрению в практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы иГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Но, хотя комбинации фиксированных доз препаратов эффективны и имеют потенциальные преимущества с точки зрения приверженности к терапии и удобству применения, а также ко-диспозиции препаратов, они не всегда обеспечивают возможность индивидуального подбора доз, ингаляционных устройств и сочетания препаратов в каждом отдельном случае. Например, в ряде клинических ситуаций необходимо сочетать формотерол как наиболее активный β_2 -агонист с высокими дозами флутиказона — наиболее активного противовоспалительного препарата. Таким образом, назначение ДДБА и иГКС в отдельных ингаляторах позволяет подобрать дозу каждого препарата в соответствии с потребностями пациента и создает условия для более эффективного лечения в домашних условиях.

Показания к применению формотерола у больных БА

- Использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикоидами.
- Профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой.
- Возможность использования препарата для облегчения симптомов БА.

Режим дозирования Форадила

Препарат назначают как взрослым, так и детям старше 5 лет.

У взрослых больных доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принять 12–24 мкг в день, но не чаще, чем 2 дня в нед.

Детям старше 5 лет и Форадил назначают в дозе 12 мкг 2 раза в день.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха, препарат следует назначать в дозе 12 мкг за 15 мин до ожидаемого воздействия.

Особенности Аэролайзера как средства доставки Форадила

Ингалятор активируется вдохом пациента и не требует координации вдоха и активации. Пациент слышит, как вращается капсула, ощущает ингаляцию порошка и видит опорожнение капсулы. Являясь

ингалятором низкого сопротивления, Аэролайзер требует меньшего усилия вдоха [29]. Более 94 % пациентов нуждаются всего в 1–2 ингаляциях для того, чтобы опорожнить капсулу [29, 30]. Незначительная вариабельность возможных доз обеспечивает точность дозирования. Простота дозирования может повысить клиническую эффективность. Легкость применения и контроля позволяют использовать ингалятор у маленьких детей и пожилых пациентов. Более 90 % пациентов находят, что Аэролайзер легок в применении [30].

Меры предосторожности

В большинстве случаев активность препарата по отношению к β_2 -рецепторам не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях: в левом желудочке и правом предсердии они составляют до 26 % всех рецепторов. Стимуляция этих рецепторов вызывает тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала QT, что, в свою очередь, может привести к развитию аритмии. В многочисленных исследованиях было показано, что у пациентов с увеличенным интервалом QT резко возрастает риск внезапной смерти. Поэтому при регулярном назначении любых β_2 -агонистов, в том числе и формотерола, рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ с оценкой интервала QT.

Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Указанные побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих. Однако исследования, проведенные в отношении формотерола, показали высокий профиль безопасности.

Лекарственное взаимодействие

Специфические побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении формотерола с другими симпатомиметиками.

β -блокаторы, в том числе и глазные капли, ослабляют действие форадила. Следует помнить, что неселективные β -блокаторы вообще не должны применяться при БА.

Одновременное назначение ксантинов, кортикостероидов, диуретиков могут усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата.

При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы МАО или трициклические антидепрессанты, возможно усиление действия формотерола на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание формотерола с хинидином, препаратами дигиталиса, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазидами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами может сопровождаться удлинением интервала QT и увеличением риска развития желудочковых аритмий.

К вопросу о безопасности ДДБА

13 июля 2005 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) провело дополнительную оценку безопасности длительно действующих β_2 -агонистов при БА. Причиной беспокойства послужили данные о повышении риска развития тяжелых обострений у части пациентов, получающих сальметерол. Из представленных Управлением данных следует, что увеличение риска отмечается у определенной группы пациентов — темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения сальметеролом. Также было отмечено, что повышение риска развития тяжелых, в том числе фатальных, обострений возможно только в тех случаях, когда лечение сальметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющегося обострения БА. FDA рекомендовало врачам с осторожностью назначать ДДБА, а от фирм производителей потребовали внесения изменений в аннотацию. Рекомендации касались следующих препаратов: *Advair* (в Европе и России продается под маркой *Seretide* (Серетид), *Serevent* (Серевент) и *Foradil* (Форадил) [13].

Представляется достаточно странным объединение препаратов, хоть и относящихся к одному классу, но обладающих разными фармакологическими свойствами. В сообщении были приведены данные, касающиеся только сальметерола, причем при использовании его в противоречии с действующей аннотацией к препарату (применение без сопутствующей терапии ИГКС, назначение препарата в период обострения БА). Сальметерол является высокобезопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В соответствии с действующими рекомендациями, сальметерол — препарат базисной терапии, не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступа. В отличие от сальметерола, формотерол редко вызывает парадоксальный бронхоспазм, обладает дозозависимым эффектом и выраженными бронхолитическими свойствами, может быть использован для купирования симптомов. Проведенные исследования показали безопасность даже высоких доз формотерола, оцененного по изменению интервала QTc, содержания глюкозы и калия в сыворотке. Однако следует применять препарат в терапевтических дозах, рекомендованных в аннотации, а в каждом отдельном случае необходимо уточнить, почему пациент повышает дозы β_2 -агонистов. Чаще всего при хроническом течении БА это связано с недооценкой степени тяжести

заболевания и применением недостаточной дозы ИГКС. При среднетяжелой и тяжелой БА комбинированные препараты, включающие ИГКС и ДДБА, являются терапией "первой линии" у взрослых и одним из эффективных вариантов лечения у детей.

На сегодняшний день формотерол — оптимальный и универсальный бронхорасширяющий препарат с высоким профилем безопасности и выраженным бронхопротективным действием. Следует подчеркнуть, что в качестве базисной терапии формотерол применяется только в сочетании с адекватными дозами ИГКС.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 2001; 1: 65–72.
3. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145–2160.
4. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210–215.
5. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting β_2 -agonists to inhaled corticosteroids. Respir. Med. 2001; 95 (suppl. B): S12–S16.
6. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19:182–191.
7. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher doses beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14: 627–632.
8. Condemi J.J., Goldstein S., Kelberg C. et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 82: 383–389.
9. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids: Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344:219–224.
10. <http://www.fda.gov/>
11. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the anti-inflammatory effects of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996–1001.
12. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticoids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. Am. J. Physiol. 1995; 268: L41–L46.
13. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H., et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo. J. Clin. Invest. 1995; 96: 99–106.
14. Mitchell C., Jenkins C., Scicchitano R. et al. Formoterol (Foradil®) and medium-high doses of inhaled corticosteroids



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**



Форадил формотерол

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Фармакологическая функция. Картон с перфорацией для таблеток. 1 таблетка – 12 мкг. Показания. Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обструктивной или необструктивной хронической обструкцией легких (ХОБЛ). Дозы и способ применения. Для взрослых для профилактики для регулярной поддерживающей терапии бронхоспастической астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно принимать 12-24 мкг в день, но не чаще, чем 2 раза в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, мышечного физического напряжения или аллергии, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным бронхоспастической астмой постоянного течения может потребоваться до 24 мкг. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхоспастической астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принимать 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) в день, но не чаще, чем 2 раза в неделю. Для профилактики бронхоспазма, мышечного физического напряжения или аллергии, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или месту. Детский возраст до 5 лет. Кардиостероидность. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости, особенно при аритмогенной бронхоспастической астме. II степени, тяжелой сердечной недостаточности, хроническим сердечным астматическим синдромом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, пролапсом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при остром диабете. После начала лечения Форадилом пациентам следует продолжать профилактическую терапию без изменений. Риск развития такой гипотензии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхоспастической астмой постоянного течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. II том случае, если симптомы астмы сохраняются, необходим пересмотр дозы базовой терапии. Наблюдать применение препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникло головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомобиля или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. Взаимодействие. С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, глюкокортикоиды, ингаляционные кортикостероиды, диуретики, препараты никотиновой кислоты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, фенотерол, фенотерол, ингаляционные препараты. Побочное действие. Часто: головная боль, кашель, ощущение сердцебиения. Иногда: головокружение, чувство жжения, нервозность, бессонница, головная боль, ощущение сухости во рту, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки полости рта и глотки, судороги в мышцах, мигрень. Очень редко: реакция повышенной чувствительности (в том числе анафилактическая реакция, крапивница, ангионевротический отек, зуд, сыпь), тахипноэ. Форма выпуска. 30 капсул в упаковке с устройством для ингаляций Аэролайнер. Применение для врача. Препараты для врача. Препараты, чем назначить препарат, показания, противопоказания, побочные эффекты, взаимодействие, информация о препарате.

*НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО *НОВАРТИС ФАРМА ШТЯЙН АГ* ШВЕЙЦАРИЯ

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисес Инк.:**
123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1258,
www.novartis.ru

- teroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 299–306.
15. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251: 127–135.
16. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
17. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S., et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1405–1411.
18. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
19. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9:1684–1688.
20. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:1481–1488.

Поступила 25.01.06

© Княжеская Н.П., Потапова М.О., 2006

УДК 616.248-085.234

В журнале "Пульмонология" № 5 за 2005 год в статье Татарского А.Р., Сухановой Е.В., Бобкова Е.В., Кирюхина А.В. "Комбинированная ингаляционная длительная терапия при ХОБЛ растворами ипратропиума бромид и амброксола у интенсивно курящих пациентов" были допущены опечатки в названии препарата "ипратропиум бромид". Редакция приносит свои извинения и обращает внимание читателей на то, что коммерческим названием амброксола, выпускаемого компанией "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ", является Лазолван.

Зильбер Анатолий Петрович

К 75-летию со дня рождения

Anatoly P. Zilber

By the 75-th anniversary



13 февраля 2006 года исполнилось 75 лет со дня рождения профессора Анатолия Петровича Зильбера, заслуженного деятеля науки РФ, народного врача РК, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования Петрозаводского университета и бессменного главного специалиста Минздрава Карелии по указанным проблемам. Юбилар выступил с актовой лекцией, по сути выражающей взгляды автора на принципы современного медицинского образования, а по форме — являющейся смесью науки и искусства, иллюстрированной оригинальными слайдами и философскими песнями автора по обсуждаемой проблеме.

Анатолий Петрович Зильбер не только корифей отечественной анестезиологии и реаниматологии: с самого начала в своей более чем полувековой практике он занимается проблемами дыхательной недостаточности, и в этом году можно было бы отметить не только его 75-летие, но и полувековой юбилей выхода его первых публикаций по клинической физиологии дыхания и респираторной медицине. И его кандидатская диссертация ("Постуральные реакции дыхания", 1961), и докторская ("Регионарные функции легких", 1969) были оригинальны — в них исследовались проблемы, которыми до него никто не занимался. Анатолий Петрович вообще избегает проторенных кем-то путей: он впервые в нашей стране изучил проблемы экспираторного закрытия дыхательных путей (это его термин), режимы дыхания ПДКВ и НПД (также его термины), первые работы по осцилляторной механике дыхания выполняются им и его сотрудниками начиная с 1972 г., его первые публикации по изучению 3-компонентной модели дыхания (нейрореспираторный импульс, усилие мышц вдоха и выдоха, механические свойства легких) появились в 1988 г. и продолжают изучаться до сих пор. Первые исследования синдромов сонного апноэ начаты им в 1982 г., первая отечественная монография по этой проблеме — тоже его (1984).

А.П.Зильбер — один из идеологов респираторной медицины как междисциплинарного раздела здравоохранения, главным объектом которого является не только пульмонологический больной, но диагностика, респираторная терапия и реабилитация больных с дыхательной недостаточностью любой формы и тяжести и в любом разделе клинической медицины. Это сближает респираторную медицину как с пульмонологией, так и с медициной критических состояний, в которой А.П.Зильбер является признанным авторитетом. Он автор первых отечественных руководств по клинической физиологии критических состояний, по респираторной медицине, дыхательной недостаточности, респираторной терапии и др. Из более трех десятков его монографий и свыше 400

статей, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, не менее половины относятся к проблемам респираторной медицины и пульмонологии. Часть книг А.П.Зильбера переведена и издана за рубежом. Для публикаций Анатолия Петровича характерны три главных черты: оригинальность обсуждаемой проблемы, четкость формулировок и нестандартный стиль изложения — язык и иллюстрации.

Особую черту опубликованных работ юбиляра составляет уместное использование примеров из истории, литературы и искусства, которыми автор распоряжается легко и свободно, поскольку является коллекционером материалов по медицинскому труду — редкому виду коллекционирования. В базе данных его коллекции, собираемой свыше полувека, содержатся подробные иллюстрированные сведения о более чем трех тысячах врачей, прославившихся вне медицины — как политики, философы, историки, музыканты, художники, юристы, физики, экономисты, лингвисты, лексикологи и т.п. Возможно, благодаря владению разнообразнейшим материалом, лекции А.П.Зильбера и в нашей стране, и за рубежом всегда собирают обширную аудиторию, и при том не только специалистов по медицине критических состояний и респираторной медицине, но даже неврачей.

А.П.Зильбер — организатор здравоохранения: он не только создал одно из первых в стране отделений интенсивной терапии, анестезии и реанимации —

ИТАР (1959), но и курс преподавания этого предмета в медвузе (1966). А два десятка лет назад выделил из состава отделения ИТАР отделение интенсивной респираторной терапии, преобразованное ныне в Республиканский респираторный центр Карелии во главе с главным пульмонологом Минздрава.

Одним из направлений работы кафедры А.П.Зильбера является не только респираторная медицина, но и гуманитарные аспекты медицинской практики и образования. Об этом свидетельствует ряд монографий А.П.Зильбера: "Медицинская культура сауны" (1991), "Этика и закон в медицине критических состояний" (1998), "Трактат об эйтаназии" (1998), "Эмансипация: от Лилит до русских нигилисток" (2004), "Легенды и реалии профессионального врача" (2005) и др.

Главное, однако, не в части отмеченных здесь успехов А.П.Зильбера и его школы, а в том, что на его письменном столе лежит толстая папка с надписью "Нереализованные задумки", которая содержит программы предстоящих исследований и схемы незавершенных книг. Часть содержимого папки время от времени уходит в разряд реализованных работ, но папка не худеет за счет появления новых идей и программ.

Редколлегия журнала "Пульмонология", многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Анатолия Петровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, удачи и успехов в реализации задуманных идей, благополучия и процветания его семье.

Л.И.Волкова¹, Ю.М.Падеров², Л.Р.Вильданова³

Остеохондропластическая трахеобронхопатия: клинко-морфологическое наблюдение

1 — Сибирский государственный медицинский университет;

2 — Областная клиническая больница, Томск

L.I.Volkova, Yu.M.Paderov, L.R.Vildanova

Osteochondroplastic tracheobronchopathy: clinical and morphological features. Case report

Несмотря на появление целого ряда обзорных и описательных публикаций, посвященных остеохондропластической трахеобронхопатии (ОХТ) [1–5], данная патология по-прежнему является скорее случайной диагностической находкой, обнаруживаемой в результате исследования бронхобиоптатов, либо при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки. Субъективной причиной этого, на наш взгляд, является не только позднее развитие клинических симптомов заболевания, но и редкость его прижизненного выявления, которая в большей мере обусловлена слабым знакомством с данной патологией врачей общеклинической сети и специалистов функциональной диагностики, что приводит к тому, что в значительном проценте случаев диагноз ОХТ выставляется посмертно, по результатам аутопсии. Между тем, по мнению ряда исследователей [2], ОХТ вовсе не является казуистической патологией и встречается гораздо чаще, чем 3 случая на 1 000 аутопсий [5]. Все это диктует необходимость дальнейшего накопления и обобщения клинко-морфологических сведений о проявлениях данного заболевания.

Приводим наше наблюдение.

Больная В. 43 лет, сельская жительница, поступила в ревматологическое отделение ОКБ 15.11.02 на обследование с диагнозом системное заболевание соединительной ткани. Предъявляла жалобы на одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, ощущение онемения и холода в пальцах рук и ног, вечернее повышение температуры тела до 38 °С, резкую слабость. Считает себя больной в течение года, когда впервые стала отмечать одышку, вначале выраженную при небольшой физической нагрузке, ходьбе, а затем и в покое. В феврале 2001 г. по этому поводу обследовалась у пульмонолога и кардиолога ОКБ, выставлен диагноз обострение хронического обструктивного бронхита. На рентгенограмме органов грудной клетки в феврале 2001 г.: корни структурны, легочный рисунок в прикорневых зонах и нижних легочных полях с обеих сторон усилен, локально деформирован и обогащен. Проведено лечение (ципролетом, теопеком, халиксолом), после которого отмечалось незначительное улучшение. В июле у больной вновь усилилась одышка, температура повысилась до субфебрильных цифр. После назначения вышеуказанные препараты улучшения самочувствия не было отмечено. В сентябре больная повторно проконсультирована у пульмонолога ОКБ, ей выставлен диагноз бронхиальная астма и назначен будесонид в суточной дозе 600 мкг. В октябре–ноябре во время приема будесонида больная наблюдалась у терапевта районной больницы, кото-

рым и была направлена на стационарное лечение в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и нарастанием одышки.

При поступлении в стационар состояние больной средней степени тяжести. Цианоз губ, одышка в покое, ЧД — 24 в 1 мин. При перкуссии над легкими звук легочный, дыхание жесткое, хрипов нет. Границы сердца в норме, ритм правильный, ЧСС — 90 в мин., усиление 2-го тона на легочной артерии, АД — 120 / 80 мм рт. ст. В вечерние часы отмечено повышение температуры тела до 37,8–38,2 °С.

Анализ крови: Нв — 111 г / л, лейкоциты — $12,1 \times 10^9$ / л, палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 67 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 8 %, лимфоциты — 14 %, СОЭ — 60 мм / ч. Анализ на Le-клетки отрицательный.

Рентгенограмма органов грудной клетки: диффузный пневмофиброз. Компьютерная томография органов грудной клетки: признаки диссеминированного поражения легких, лимфаденопатия. Необходимо дифференцировать заболевания с диссеминированным туберкулезом, саркоидозом, метастазами в легкие и лимфоузлы. ЭхоКГ: незначительное расширение полости правого желудочка. ЭКГ: синусовая тахикардия, 115 в мин, отклонение электрической оси сердца вправо, признаки перегрузки правого желудочка.

Проводился дифференциальный диагноз между системным васкулитом, фиброзирующим альвеолитом, туберкулезом легких, метастазами в легкие. Планировавшиеся для верификации диагноза бронхоскопия, биопсия легкого, спирография были отложены из-за тяжести состояния больной.

Лечение: эуфиллин 2,4 % — 10,0 в/в, дексаметазон — 4 мг в/в, ампициллин — 2 млн ед. / сут. в/м, верапамил — 120 мг / сут., оксигенотерапия.

На фоне проводимой терапии состояние больной ухудшилось, нарастала одышка, в связи с чем 20.11.02 пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где в этот же день на фоне нарастающей дыхательной недостаточности наступила смерть больной.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: диссеминированный туберкулез легких.

Осложнения болезни: дыхательная недостаточность III ст.; легочное сердце в стадии декомпенсации.

На вскрытии: труп женщины правильного телосложения, умеренного питания. Грудная клетка цилиндрической формы. Плевра гладкая, блестящая, прозрачная. Просвет трахеи сужен: периметр — 3,5 см. Слизистая трахеи на всем протяжении, кроме задней поверхности, вне хрящевого полукольца, слизистая главных, долевых и частично сегментарных бронхов замещена округлыми, линейными или неправильной формы участками костной ткани, выбухающими в просвет до 2–3 мм. Стенки бронхов утолщены, выступают над поверхностью среза, в просвете их — небольшое количество прозрачной жидкой слизи. Легкие тестоватой консистенции, пестрой окраски за счет чередования бледно окрашенных, почти белых, и ярко-красных участков. С поверхности среза при надавливании отделяется небольшое количество пенистой прозрачной жидкости. Все группы внутригрудных лим-

фоузлов увеличены до 0,5–1 см, образуют "цепочки" и "пакеты". Сердце — 340 г. Перикард, клапанный, пристеночный и хордальный эндокард не изменены. Толщина миокарда левого желудочка — 1 см, правого — 0,8 см. Длина приносящего тракта правого желудочка — 8,2 см, выносящего — 8,5 см. Миокард дряблый, красно-коричневого цвета. На интима коронарных артерий — липидные пятна. В печени (1 400 г) выражен мускатный рисунок. В полости желчного пузыря — большое количество конкрементов с фасетированной поверхностью.

При гистологическом исследовании в трахее, главных и доле-вых бронхах отмечаются очаговая атрофия слизистой оболочки и очаговая плоскоклеточная метаплазия. В собственной пластинке слизистой и подслизистой основе — разнокалиберные кальци-наты и островки новообразованной костной ткани (рисунок). Хрящевая ткань с дистрофическими изменениями, участками осси-фикации, негустой диффузной лимфоидной инфильтрацией. В доле-вых бронхах выражена гипертрофия мышечного слоя. В мелких бронхах — очаговая атрофия слизистой, гипертрофия гладкомышечного слоя, диффузная лимфоидная инфильтрация стенок. В легких наряду с участками дистелектазов встречаются комплексы эмфизематозно расширенных альвеол. Стенки ме-жалльвеолярных перегородок утолщены за счет склероза, густо инфильтрированы лимфоцитами и сегментоядерными лейкоци-тами. В просвете единичных альвеол обнаруживается эозино-фильная жидкость с примесью лейкоцитов, альвеолоцитов и сидерофагов. Имеет место выраженный диффузно-очаговый пневмосклероз с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтра-цией. Интраорганные сосуды полнокровны, со значительно утол-щенными за счет гипертрофии мышечных волокон стенками, ги-алинозом коллагеновых волокон с накоплением между ними PAS-положительных субстанций. В сегментарных ветвях легоч-ной артерии выявляются атеросклеротические бляшки. Во внут-ригрудных лимфатических узлах — картина хронического неспе-цифического лимфаденита.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: остеохондропластическая трахеобронхо-патия.

Осложнения болезни: хроническое, преимущественно интре-стициальное, воспаление легких с обострением. Выраженный диффузно-очаговый пневмосклероз. Эмфизема легких. Легочная гипертензия (гипертрофия мышечных волокон, гиалиноз колла-геновых волокон, атеросклероз интраорганных артерий легких). Декомпенсированное легочное сердце (гипертрофия правого же-лудочка — 0,8 см, вес сердца — 340 г), венозное полнокровие пе-чени, почек, селезенки.

Сопутствующие заболевания: камни желчного пузыря.

Причина смерти: острая дыхательная недостаточность.

Особенностью данного случая является распро-страненное поражение трахеобронхиального дерева с вовлечением в процесс трахеи, главных и доле-вых бронхов. Деформация и сужение воздухоносных пу-тей привели к развитию бронхообструкции со сте-пенью сужения до 30 % и легочной гипертензии с

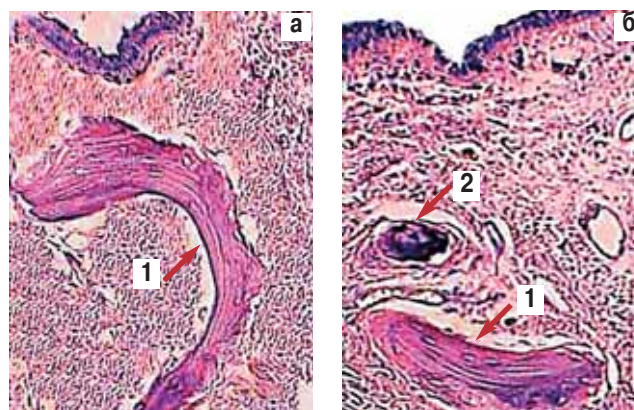


Рис. Остеохондропластическая трахеобронхопатия: а, б — очаги разрастания губчатой костной ткани (1) и обызвествления (2) в стенке бронха. Окраска гематоксилином и эозином (× 140)

формированием легочного сердца и его последую-щей декомпенсацией. Нарастающая дыхательная недостаточность, явившаяся непосредственной при-чиной смерти, была обусловлена бронхообструк-цией и хроническим, преимущественно интерсти-циальным, воспалением легких. Прижизненная трудность диагностики была связана с характерной для данной патологии скудностью клинической симптоматики и в большей мере с тяжестью состоя-ния больной во время последнего пребывания в кли-нике, не позволившей выполнить бронхоскопию с получением бронхобиоптата.

Литература

1. Марга О.Я., Битуле Э.А. Хондроостеопластическая трахеобронхопатия. Грудная хир. 1974. 5: 111–112.
2. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Алипченко Л.А. и др. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. Арх. пат. 1995; 1: 34–39.
3. Черняев А.Л., Новиков Ю.К., Белевский А.С., Самсонова М.В. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. Пульмонология 1994; 2: 79–81.
4. Юдин А.Л., Думанов М.А. Остеопластическая трахеобронхопатия. Диагноз с помощью КТ. Вестн. рентгенол. 1992; 2: 56–57.
5. Ashley D.J. Bony metaplasia in trachea and bronchi. J. Pathol. 1970; 102 (3): 186–188.

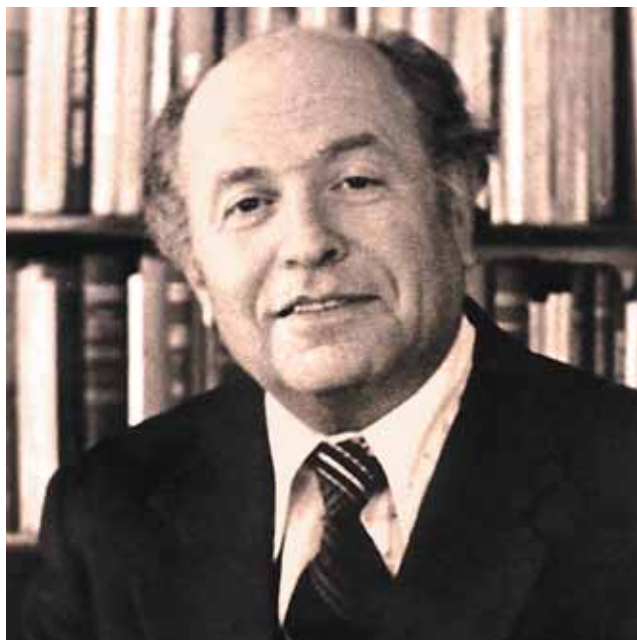
Поступила 02.02.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.231+616.233]-007.15-091

Памяти профессора Александра Исааковича Борохова

By the memory of Prof. Alexander I. Borokhov



28 декабря 2005 года на 81-м году ушел из жизни заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук профессор, участник Великой Отечественной войны Александр Исаакович Борохов.

В жизни Александра Исааковича было только два события — Великая Отечественная война и медицина.

Восемнадцатилетним юношей он участвовал в боевых действиях на Кавказе. После окончания войны вся жизнь А.И.Борохова была связана со Смоленским медицинским институтом, затем академией. Еще будучи студентом, он активно занимался общественной работой, был секретарем комитета комсомола. С отличием окончив институт, пошел служить в Камчатскую военную флотилию начальником терапевтического отделения. После демобилизации жизнь А.И.Борохова была связана с работой на кафедре госпитальной терапии, которую он возглавлял более четверти века. А.И.Борохов одним из первых в стране начал изучать хронические неспецифические заболевания легких, успешно защитил в 1966 г. докторскую диссертацию. Написанные им монографии по вопросам пульмонологии и в настоящее время не потеряли актуальности благодаря тому, что они основаны на хорошем анализе клинического материала.

А.И.Борохов был широко известен в стране, т. к. активно участвовал в работе многих съездов, конференций, где он, как правило, всегда выступал с актуальными проблемными докладами.

Еще в начале 70-х годов под руководством Александра Исааковича в г. Смоленске была создана крупная многопрофильная клиника со специализированными

отделениями, в том числе неотложной кардиологии, где широко использовались современные принципы лечения. В этом отделении одним из первых в стране А.И.Борохов начал активно использовать аспирин при лечении больных инфарктом миокарда. Вопросы кардиологии — это было то второе направление научной и практической деятельности, которым он занимался, чему посвятил десятки своих статей, монографий. А.И.Борохов подготовил несколько десятков учеников, кандидатов, докторов наук, которые успешно работают как в Смоленске, так и других городах России.

Александр Исаакович постоянно вел большую педагогическую работу. На высоком эмоциональном уровне проводил семинары, читал лекции нескольким поколениям студентов, интернов, ординаторов. Десятки молодых врачей, ежегодно обучавшихся на кафедре, сохранили в своей душе благодарность к своему первому учителю в клинике внутренних болезней. А.И.Борохов создал также семейную династию врачей: его дочь и внук продолжают врачебную деятельность.

А.И.Борохов проводил большую лечебную работу. Его клинические обходы, разборы больных всегда привлекали большое внимание любого врачебного коллектива. На протяжении 30 лет он являлся организатором ежегодных терапевтических конференций врачей областей центрального региона, где участвовали многие выдающиеся терапевты нашей страны. Многие десятки лет он был председателем областного общества терапевтов. За заслуги в работе научных обществ в 1998 г. он был избран почетным членом Российского общества терапевтов.

Очень много времени А.И.Борохов уделял общественной работе. Острое чувство справедливости не оставляло его в стороне от многих аспектов жизни здравоохранения не только Смоленской области, но и страны. Александр Исаакович был не только ученым, врачом, но и талантливым писателем. Ряд его книг выдержали не одно издание. А.И.Борохов был почетным профессором Смоленской медакадемии, награжден правительственными наградами. А.И.Борохов всегда работал с душой, отдавая любимой работе все свои силы, знания, талант.

Память об Александре Исааковиче Борохове навсегда сохранится в сердцах всех, кто его знал. Мы гордимся, что учились и работали рядом с ним.

*Ученики и коллектив кафедры госпитальной терапии
Смоленской государственной академии,
редколлегия журнала "Пульмонология"*

Памяти профессора Инны Григорьевны Даниляк

By the memory of Prof. Inna J. Danilyak



Инна Григорьевна Даниляк родилась 21 апреля 1931 г. в Москве в семье служащих. Окончив с золотой медалью школу, семнадцатилетняя девушка поступила в 1-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова. Ее учителями были *Борис Борисович Коган*, *Александр Леонидович Мясников*, *Владимир Харитонович Василенко*, чьим научным и гуманистическим принципам Инна Григорьевна оставалась верна всю свою жизнь.

После окончания института в 1954 г. поступила в клиническую ординатуру при кафедре госпитальной терапии 1 ММИ им. И.М.Сеченова, пройдя путь от старшего лаборанта до профессора кафедры госпитальной терапии. В этом же коллективе сформировались ее научные интересы.

В 1962 г. Инна Григорьевна стала кандидатом медицинских наук, защитив под руководством видного советского пульмонолога профессора Б.Б.Когана диссертацию по весьма актуальной для тех лет теме "Лечение бронхиальной астмы АКГГ и кортикостероидами и некоторые показатели функции коры надпочечников при этом заболевании".

В 1985 г. защитила докторскую диссертацию на тему "Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой". В этой работе она не просто обобщила свой многолетний опыт лечения больных бронхиальной астмой, но и, предвосхитив современные взгляды на терапию этого заболевания, предложила алгоритмизированный поэтапный подход к назначению препаратов больным с астмой в зависимости от тяжести течения и выраженности обостре-

ния заболевания. Диссертация была отмечена дипломом Научно-координационного совета по смотр-конкурсу лучших научных работ 1984 г.

В течение многих лет в числе других преподавателей Московской медицинской академии, Инна Григорьевна оказывала шефскую помощь практическому здравоохранению. Здесь в полную силу развернулся ее блестящий талант педагога и лектора. Она неоднократно проводила клинические разборы в Тульской областной больнице, сотрудничая с практическими врачами. Инна Григорьевна пользовалась большим уважением местных коллег, со многими из которых у нее многие годы сохранялись теплые дружеские отношения. Лекции и семинарские занятия Инны Григорьевны по пульмонологии привлекали врачей из различных учреждений Москвы.

И.Г.Даниляк — достойный продолжатель школы *Б.Б.Когана*. Она автор более 400 научных публикаций как чисто научного, так практического и учебного характера. Автор большого числа учебно-методических пособий для студентов и врачей. В своих пособиях она одна из первых в стране предложила использовать в медицине принцип алгоритмизации для более успешного освоения процесса диагностики и обучения, подбору адекватной фармакотерапии. Наиболее известные ее работы: "Бронхоспастический синдром, бронхиальная астма" (в соавторстве с *Ф.И.Комаровым* и *М.В.Калиничей*), "Бронхиальная астма (варианты течения и лечения)", "Диагностика бронхиальной астмы и ее лечение", "Бронхообструктивный синдром" и вышедшая незадолго до смерти монография "Трудный диагноз болезней органов дыхания", отражающая многолетний опыт практической работы автора.

И.Г.Даниляк длительное время являлась членом Бюро пульмонологической секции МГНОТ, стояла у истоков создания Всероссийского общества пульмонологов, была членом его президиума, много лет входила в редколлегия журнала "Пульмонология".

Всю жизнь увлеченно занималась научной работой. Соавтор двух изобретений и одного открытия. Награждалась бронзовой (1975) и серебряной (1986) медалями Выставки достижений народного хозяйства СССР.

В течение многих лет была бессменным руководителем студенческого научного кружка на кафедре Госпитальной терапии.

Воспитала одиннадцать кандидатов и двух докторов медицинских наук из разных уголков России и СНГ.

1988 г. награждена медалью "Ветеран труда", а в 1991 г. — знаком "Отличник здравоохранения".
Инна Григорьевна умерла 20 мая 2005 г., оставив о себе светлую и добрую память в сердцах своих учеников, коллег по кафедре и клинике, многочислен-

ных больных — всех, кто знал ее и имел счастье сотрудничать с ней.

*Коллеги, ученики Инны Григорьевны,
редколлегия журнала "Пульмонология"*

Памяти профессора Владимира Петровича Сильвестрова By the memory of Prof. Vladimir P. Silvestrov

19 января 2006 г. на 83-м году жизни умер известный терапевт, один из основателей отечественной пульмонологии профессор Владимир Петрович Сильвестров.

Владимир Петрович Сильвестров родился 11 сентября 1923 г. Окончив в 1948 г. с золотой медалью Военно-медицинскую академию им. С.М.Кирова г. Ленинграда, он был зачислен в адъюнктуру, а после завершения учебы работал преподавателем кафедры госпитальной терапии под руководством профессора Н.С.Молчанова. В 1962—1965 гг. служил в Советской армии в должности главного терапевта южной группы войск, после чего вернулся в Военно-медицинскую академию в клинику Н.С.Молчанова, где успешно сочетал медицинскую, научную и педагогическую деятельность. В 1970 г. избран по конкурсу профессором кафедры терапии для усовершенствования врачей Военно-медицинской академии, где в полной мере проявились блестящие организаторские и педагогические способности Владимира Петровича Сильвестрова.

С марта 1976 г. начинается московский период деятельности профессора В.П.Сильвестрова, когда он был назначен заведующим клиникой внутренних болезней Центральной научно-исследовательской лаборатории и одновременно заведующим отделением пульмонологии Центральной клинической больницы бывшего Четвертого главного управления при Минздраве СССР (в настоящее время — Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ). В последние годы жизни В.П.Сильвестров работал в качестве научного руководителя Поликлиники при Центральной клинической больнице и Центра реабилитации Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ.

Профессор В.П.Сильвестров является одним из основателей современной отечественной пульмонологии. Сфера его научных интересов была чрезвычайно широка: хроническая обструктивная болезнь

легких, причины затяжного разрешения пневмонии, нарушения иммунитета при заболеваниях легких и методы их коррекции, немедикаментозные методы коррекции бронхообструктивного синдрома. Под руководством В.П.Сильвестрова проведены исследования состояния малого круга кровообращения при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме в целях ранней диагностики легочного сердца и коррекции гемодинамических нарушений. Одними из первых В.П.Сильвестров и его ученики изучили состояние кислородного режима тканей человека в норме и при гипоксии различного генеза.

Результаты научных исследований В.П.Сильвестрова обобщены более чем в 400 печатных работах. Под его руководством выполнены 49 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Биография Владимира Петровича включена в сборник "2000 выдающихся людей XX века", изданный Международным биографическим центром (Кембридж, Англия, 1998 г.).

В течение многих лет профессор В.П.Сильвестров плодотворно работал членом редакционной коллегии журнала "Терапевтический архив", был требовательным, но всегда доброжелательным при рецензировании статей по различным разделам внутренней медицины.

Истинная интеллигентность, доброта, неизменная внимательность к окружающим снискали Владимиру Петровичу искренние любовь и уважение сотрудников и учеников, с которыми он щедро делился своим богатым клиническим и жизненным опытом и поддерживал дружеские отношения до последних дней своей жизни.

Светлая память о Владимире Петровиче Сильвестрове навсегда сохранится среди тех, кто его знал и с ним работал.

*Заслуженный врач Российской Федерации,
кандидат медицинских наук Ю.А.Суровов,
редколлегия журнала "Пульмонология"*

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале “Пульмонология” в 2005 году

Передовая статья

- Медников Б.Л.**
Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* .2, 5
- Черняев А.Л.**
Диагностические ошибки в пульмонологии3, 5
- Чучалин А.Г.**
Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы1, 5
- Чучалин А.Г.**
Отек легких: клинические формы5, 5
- Чучалин А.Г.**
Отек легких: лечебные программы6, 5
- Чучалин А.Г.**
Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких4, 9

Клинические рекомендации

- Кемпбелл И.А., Феннерти А., Миллер А.**
Руководство Британского Торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочных артерий4, 19
- Комитет по стандартам медицинской помощи BTS**
Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам: рекомендации Британского торакального общества5, 13
- Козлов Р.С. см. Чучалин А.Г.**
Миллер А. см. Кемпбелл И.А.
Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус Американского торакального общества2, 9
- Решедько Г.К. см. Чучалин А.Г.**
Руднов В.А. см. Чучалин А.Г.
Синопальников А.И. см. Чучалин А.Г.
Стецюк О.У. см. Чучалин А.Г.
Страчунский Л.С. см. Чучалин А.Г.
Феннерти А. см. Кемпбелл И.А.
Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Яковлев С.В., Стецюк О.У., Решедько Г.К.
Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей3, 13
- Яковлев С.В. см. Чучалин А.Г.**

Оригинальные исследования

- Аблицов Ю.А. см. Шевченко Ю.Л.**
Абуева Р.М. см. Минкаилов Э.К.
Авдеев С.Н. см. Анаев Э.Х.

Авдеев С.Н. см. Белевский А.С.
Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.

Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З., Чучалин А.Г.
Эффективность терапии Беродуалом Н с помощью малых спейсеров при обострении обструктивных болезней легких6, 86

Авдеев С.Н., Эттеева З.С., Вознесенский Н.А., Мещерякова Н.Н., Чучалин А.Г.
Симбикорт у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой: возможность снижения дозы системных стероидов4, 71

Айсанов З.Р. см. Шмелев Е.И.
Александрова О.Ю. см. Духанина И.В.
Алексеева Я.Г. см. Чучалин А.Г.
Алешина Л.А. см. Поспехова Г.П.
Алешина О.А. см. Рубаник Т.В.
Амелина Е.Л. см. Черняк А.В.

Анаев Э.Х., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.
Исследование рН конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких5, 75

Анисимова О.В. см. Шевченко Ю.Л.
Аренс П. см. Мелешкевич О.А.
Аржников В.В. см. Скоряков А.В.
Архипов В.В. см. Цой А.Н.
Ассадулина Р.Р. см. Белевский А.С.
Атун Р. см. Балабанова Я.М.
Багшиева Н.В. см. Голевцова З.Ш.
Багрова Л.О. см. Вострикова Е.А.
Базаров Д.В. см. Черняев А.Л.

Балабанова Я.М., Кузнецов С.И., Грэм К., Федорин И.М., Радди М., Атун Р., Кокер Р., Дробневский Ф., Жестков А.В., Крюков Н.Н.
Особенности фармакотерапии специфических и неспецифических инфекций респираторного тракта 1, 87

Баскакова А.Е. см. Татарский А.Р.
Батын С.З. см. Авдеев С.Н.
Безлепо А.В. см. Чучалин А.Г.
Безлепо А.В. см. Шмелев Е.И.
Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.

Белевский А.С., Авдеев С.Н., Ассадулина Р.Р., Денисова Т.В., Корнева Л.И., Пешкова О.А., Попова Ю.Н.
Применение двух форм ингаляционного бесфреонового беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой5, 80

Бисенков Л.Н., Гладышев Д.В., Лишенко В.В., Чуприна А.Д.
Тораскопия в лечении буллезной болезни легких, осложненной пневмотораксом1, 29

Бобков Е.В. см. Татарский А.Р.
Бодрова Т.Н. см. Карзилов А.И.
Вахарловский В.Г. см. Поспехова Г.П.

Векс П., Хаас В., Утта Е.
Отдаленные результаты операций редукции объема легкого при гетерогенной форме эмфиземы легкого .1, 84

- Вертикова А.В. см. Черняев А.Л.**
Ветлугаева И.Т. см. Вострикова Е.А.
- Визель А.А., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Катаев О.Г., Мингалиев Ф.А.**
 Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе1, 24
- Визель А.А., Пронина Е.Ю., Визель И.Ю., Юнусова М.А.**
 Оценка влияния длительного приема фенспирида (Эреспала) на клинико-функциональное состояние больных хронической обструктивной болезнью легких ...6, 92
- Визель Е.А. см. Визель А.А.**
Визель И.Ю. см. Визель А.А.
- Вишнякова Л.А., Никитина М.А., Петрова С.И., Папаян А.В., Выдумкина С.П., Смольянинова Т.В.**
 Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей3, 43
- Вознесенский Н.А. см. Авдеев С.Н.**
Воронина О.В. см. Поспехова Г.П.
- Вострикова Е.А., Осипов А.Г., Багрова Л.О., Ветлугаева И.Т., Кузнецова О.В., Тихонова А.В., Стрелис А.К.**
 Курительный статус организованного населения промышленного центра2, 78
- Выдумкина С.П. см. Вишнякова Л.А.**
Гаврилов О.В. см. Лебедева М.Н.
Ганиева И.И. см. Светлаков В.И.
Георгиади С.Г. см. Котляров П.М.
Герайн В. см. Мелешкевич О.А.
Гладышев Д.В. см. Бисенков Л.Н.
- Гноевых В.В.**
 Эффективность адаптации респираторной системы к курению у студентов медицинских вузов при никотинассоциированном риске хронической обструктивной болезни легких3, 69
- Голевцова З.Ш., Багшиева Н.В., Овсянников Н.В.**
 Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы1, 48
- Горшунцова Н.А. см. Фассахов Р.С.**
Гричева З.О. см. Шмелев Е.И.
Грэм К. см. Балабанова Я.М.
Денисова Т.В. см. Белевский А.С.
Дмитриева А.И. см. Севостьянова Н.В.
Добрых В.А. см. Чучалин А.Г.
Дробневский Ф. см. Балабанова Я.М.
Дулин К.С. см. Черняев А.Л.
- Духанина И.В., Малявин А.Г., Александрова О.Ю., Духанина М.В.**
 Объективизация оценки качества труда и материального стимулирования медицинского персонала в стационаре 6, 77
- Духанина М.В. см. Духанина И.В.**
Жестков А.В. см. Балабанова Я.М.
Жестков А.В. см. Фассахов Р.С.
Зайцева А.С. см. Чучалин А.Г.
Игнатова Г.Л. см. Степанищева Л.А.
Игнатьев В.А. см. Чучалин А.Г.
Иннс Дж.А. см. Ленней Дж.
Исламова Л.В. см. Визель А.А.
Кайгородов А.А. см. Павленко С.С.
Карабиненко А.А. см. Светлаков В.И.
- Каракина М.Л.**
 Эффективность программы ведения больных военно-служащих с бронхиальной астмой согласно международным рекомендациям2, 63
- Карзилов А.И., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н.**
 Влияние респираторной терапии на регуляцию дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом и здоровых лиц3, 77
- Карпов А.Б. см. Севостьянова Н.В.**
Катаев О.Г. см. Визель А.А.
Ким И.А. см. Черняев Б.А.
Кириллов М.М. см. Скоряков А.В.
Кириллов М.М. см. Шальнова О.А.
Кириллов С.М. см. Шальнова О.А.
Кирюхин А.В. см. Татарский А.Р.
Клыгина Н.И. см. Фассахов Р.С.
Клячкина И.Л. см. Синопальников А.И.
Кокер Р. см. Балабанова Я.М.
Коломиец С.А. см. Севостьянова Н.В.
- Колпакова А.Ф.**
 Коррекция некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких при лечении тровентолом ...3, 74
- Кондарова О.В. см. Попова Е.Н.**
Корнев А.В. см. Сухова Е.В.
Корнев Б.М. см. Попова Е.Н.
Корнева Л.И. см. Белевский А.С.
- Котляров П.М., Георгиади С.Г.**
 Новые технологии и прогресс лучевой диагностики диффузных заболеваний легких6, 61
- Краснощекова О.И. см. Рубаник Т.В.**
Кромптон Дж.К. см. Ленней Дж.
Крошкина И.Ю. см. Рубаник Т.В.
Крюков Н.Н. см. Балабанова Я.М.
Куделя Л.М. см. Павленко С.С.
Кузнецов Н.А. см. Шевченко Ю.Л.
Кузнецов С.И. см. Балабанова Я.М.
Кузнецова О.В. см. Вострикова Е.А.
Кураев В.И. см. Мищенко О.В.
- Лазарева Я.В., Соколова Г.Б., Соловьева И.П.**
 Казеозная пневмония: КТ-варианты, дифференцированное лечение3, 52
- Ландышев Ю.С. см. Приходько О.Б.**
- Лебедева М.Н., Гаврилов О.В.**
 Новые подходы к прогнозированию течения внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста 3, 48
- Лебедин Ю.С. см. Черняев А.Л.**
- Ленней Дж., Иннс Дж.А., Кромптон Дж.К.**
 Неправильное использование ингаляторов: оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов при сравнении семи различных ингаляционных устройств ...4, 80
- Лещенко И.В. см. Чучалин А.Г.**
- Ливерко И.В., Убайдуллаев А.М.**
 Инсулинорезистентность и причины ее формирования у больных бронхиальной астмой1, 62
- Лишенко В.В. см. Бисенков Л.Н.**
Малявин А.Г. см. Духанина И.В.
- Малявин А.Г.**
 Использование физических факторов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой2, 47
- Мартыненко Т.И. см. Чучалин А.Г.**
- Марченков Я.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г., Сеницын В.Е.**
 Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у больных ХОБЛ3, 62
- Мелешкевич О.А., Арнс П., Герайн В.**
 Диагностическая значимость оксида азота при проведении бронхиальных провокационных тестов6, 70

- Мещерякова Н.Н. см. Авдеев С.Н.
Мещерякова Н.Н. см. Чучалин А.Г.
Мингалеев Ф.А. см. Визель А.А.
Минкаилов К.-М.О. см. Минкаилов Э.К.
- Минкаилов Э.К., Минкаилов К.-М.О., Абуева Р.М., Строк А.Б.
Распространенность аллергических заболеваний
у подростков1, 77
- Миронов М.Б. см. Синопальников А.И.
Михалева Л.М. см. Черняев А.Л.
- Мищенко О.В., Павлов В.В., Кунаев В.И.
Новые подходы к оценке фармакотерапии больных
бронхиальной астмой в Самарской области5, 108
- Морозова Л.Я. см. Павленко С.С.
Насретдинова Г.Р. см. Визель А.А.
Науменко Ж.К. см. Пащикова Т.Л.
Неклюдова Г.В. см. Пащикова Т.Л.
Неруш Е.В. см. Севостьянова Н.В.
Никитина М.А. см. Вишнякова Л.А.
Николаева Е.В. Степанищева Л.А.
Носуля Е.В. см. Черняк Б.А.
Нуралиева Г.С. см. Авдеев С.Н.
Овсянников Н.В. см. Голецова З.Ш.
Овчаренко С.И. см. Шмелев Е.И.
Огородова Л.М. см. Севостьянова Н.В.
Огородова Л.М. см. Фассахов Р.С.
Орлова М.М. см. Шальнова О.А.
Осипов А.Г. см. Вострикова Е.А.
Павленко Н.С. см. Павленко С.С.
- Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М., Морозова Л.Я.,
Кайгородов А.А.
Исследование эффективности лечения больных
хронической обструктивной болезнью легких
препаратом Спирива (тиотропия бромид)
в Новосибирской области4, 92
- Павлов В.В. см. Мищенко О.В.
Павлов В.М. см. Светлаков В.И.
Папаян А.В. см. Вишнякова Л.А.
Пащикова Т.Л. см. Марченков Я.В.
- Пащикова Т.Л., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Науменко Ж.К.,
Неклюдова Г.В., Шварц Г.Я., Чучалин А.Г.
Клиническая эффективность и переносимость новой
бесфреоновой лекарственной формы тровентола при
бронхиальной астме6, 96
- Петрова С.И. см. Вишнякова Л.А.
Петровский Ф.И. см. Фассахов Р.С.
Пешкова О.А. см. Белевский А.С.
Плотникова Н.Н. см. Севостьянова Н.В.
- Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В.
Патогенетическое и клиническое обследование
применения N-ацитилцистеина (Флуимуцила)
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите ...1, 34
- Попова Ю.Н. см. Белевский А.С.
- Поспехова Г.П., Алешина Л.А., Воронина О.В., Вахарловский
В.Г., Разоренова Т.С.
Клеточные маркеры непрогрессиентности
при респираторном оксалозе6, 81
- Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б.
Клинико-функциональные особенности течения бронхи-
альной астмы в различные периоды беременности ...1, 73
- Пронина Е.Ю. см. Визель А.А.
Пузырев В.П. см. Севостьянова Н.В.
Радди М. см. Балабанова Я.М.
Разоренова Т.С. см. Поспехова Г.П.
Резникова К.У. см. Попова Е.Н.
Решетникова И.Д. см. Фассахов Р.С.
Романцова Е.Б. см. Приходько О.Б.
- Рубаник Т.В., Крошкина И.Ю., Шапорова Н.Л., Трофимов
В.И., Сергеева Г.Р., Краснощеклова О.И., Алешина О.А.
Анализ эффективности антибактериальной терапии
у пациентов с заболеваниями органов дыхания
в амбулаторной терапевтической практике2, 73
- Самсонова М.В. см. Черняев А.Л.
- Светлаков В.И., Карабиненко А.А., Широхова Н.М., Ганиева
И.И., Соколов А.С., Павлов В.М.
Бенакорт™ — первый отечественный ингаляционный
глюкокортикостероид для ингаляций через
небулайзер2, 113
- Свистов А.С. см. Серeda В.П.
- Севостьянова Н.В., Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузы-
рев В.П., Чердынцева Н.В., Плотникова Н.Н., Коломиец С.А.,
Уразова Л.Н., Карпов А.Б., Тахауров Р.М., Тен И.А., Неруш Е.В.,
Дмитриева А.И.
Особенности репаративного синтеза ДНК и полиморфиз-
ма генов биотрансформации ксенобиотиков у больных
раком легкого1, 11
- Секретарева Л.Б. см. Черняк Б.А.
Сергеева Г.Р. см. Рубаник Т.В.
- Серeda В.П., Свистов А.С.
Эффективность небулайзерной терапии суспензией буде-
сонида при тяжелом обострении бронхиальной астмы:
контролируемое исследование2, 66
- Синицын В.Е. см. Марченков Я.В.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л., Миронов М.Б.
Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" — новые возможности
широко известного препарата в лечении бронхиальной
астмы1, 66
- Скоряков А.В., Шаповалова Т.Г., Кириллов М.М., Аржников В.В.
Сравнительная эффективность отечественных бронхоли-
тических средств в терапии бронхиальной астмы с учетом
влияния патогенных факторов заболевания2, 42
- Смирнов Н.А. см. Фассахов Р.С.
Смолянинова Т.В. см. Вишнякова Л.А.
- Собченко С.А., Счетчикова О.С., Яковлева Н.В.
Обострение неаллергической поздней астмы, индуциро-
ванное респираторной инфекцией1, 53
- Соколов А.С. см. Светлаков В.И.
Соколова Г.Б. см. Лазарева Я.В.
Соловьева И.П. см. Лазарева Я.В.
- Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Николаева Е.В.
Опыт применения Беродуала-Н при ХОБЛ у рабочих
на промышленном предприятии1, 103
- Стрелис А.К. см. Вострикова Е.А.
Строк А.Б. см. Минкаилов Э.К.
Суточкина О.А. см. Чучалин А.Г.
Суханова Е.В. см. Татарский А.Р.
Сухов В.М. см. Сухова Е.В.
Сухов В.М. см. Сухова Е.В.
- Сухова Е.В., Сухов В.М.
Анализ причин поздней диагностики туберкулеза
легких2, 89
- Сухова Е.В., Сухов В.М., Корнев А.В.
Социальные последствия туберкулеза легких6, 101
- Счетчикова О.С. см. Собченко С.А.
- Татарский А.Р., Баскакова А.Е.
Шестилетняя выживаемость больных, получавших дли-
тельную кислородотерапию на дому по поводу тяжелой
дыхательной недостаточности1, 81

Татарский А.Р., Суханова Е.В., Бобков Е.В., Кирюхин А.В.
Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической обструктивной болезни легких растворами ипратропия бромид и амброксола у интенсивно курящих пациентов5, 102

Тахауов Р.М. см. Севостьянова Н.В.
Тен И.А. см. Севостьянова Н.В.
Тетенов Ф.Ф. см. Карзилов А.И.
Тихонова А.В. см. Вострикова Е.А.

Третьяков А.Ю.
Особенности течения бронхиальной астмы в зависимости от реализации феномена преодоления болезни2,37

Трофименко И.Н. см. Черняк Б.А.
Трофименко И.Н. см. Чучалин А.Г.
Трофимов В.И. см. Рубаник Т.В.
Трофимов В.И. см. Фассахов Р.С.
Убайдуллаев А.М. см. Ливерко И.В.
Уразова Л.Н. см. Севостьянова Н.В.
Утта Е. см. Векс П.

Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., Ильина Н.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Трофимов В.И., Черняк Б.А., Жестков А.В., Смирнов Н.А., Горшунуова Н.А.
Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА5, 87

Федорин И.М. см. Балабанова Я.М.
Федорова Т.А. см. Шмелев Е.И.
Фрейдин М.Б. см. Севостьянова Н.В.
Хаас В. см. Векс П.
Хмелькова М.А. см. Шмелев Е.И.
Цой А.Н. см. Чучалин А.Г.
Цой А.Н. см. Шмелев Е.И.

Цой А.Н., Архипов В.В.
Новые концепции применения комбинированных препаратов для терапии бронхиальной астмы. Исследование CONCEPT3, 83

Чамсутдинов Н.У.
Эндокринная система желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой1, 58

Чердынцева Н.В. см. Севостьянова Н.В.

Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Дулин К.С., Михалева Л.М., Самсонова М.В., Вертикова А.В., Базаров Д.В.
Гистопатология ветвей легочных артерий при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование)3, 59

Черняк А.В. см. Пашкова Т.Л.
Черняк А.В. см. Чучалин А.Г.

Черняк А.В., Амелина Е.Л.
Применение импульсной осциллометрии у больных муковисцидозом2, 84

Черняк Б.А. см. Фассахов Р.С.
Черняк Б.А. см. Чучалин А.Г.
Черняк Б.А. см. Чучалин А.Г.

Черняк Б.А., Носуля Е.В., Секретарева Л.Б., Ким И.А.
Влияние продолжительности терапии назальными кортикостероидами на ее эффективность при полипозном риносинусите2, 107

Черняк Б.А., Трофименко И.Н.
Эффективность 6-месячной терапии хронической обструктивной болезни легких Серетидом4, 86

Чикина С.Ю. см. Пашкова Т.Л.
Чумакова Е.С. см. Шальнова О.А.

Чуприна А.Д. см. Бисенков Л.Н.
Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
Чучалин А.Г. см. Анаев Э.Х.
Чучалин А.Г. см. Марченков Я.В.
Чучалин А.Г. см. Пашкова Т.Л.
Чучалин А.Г. см. Шмелев Е.И.

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Безлепо А.В., Добрых В.А., Игнатев В.А., Лещенко И.В., Мартыненко Т.И., Мещерякова Н.Н., Суточникова О.А., Шмелев Е.И., Цой А.Н., Черняк Б.А., Черняк А.В.

Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Открытое проспективное мультицентровое исследование2, 92

Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А., Алексеева Я.Г., Трофименко И.Н., Зайцева А.С.
Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования ИКАР-ХОБЛ1, 93

Шальнова О.А., Кириллов М.М., Орлова М.М., Кириллов С.М., Чумакова Е.С.
Изучение патологии легких у юношей призывного возраста как возможность исследования ранних форм бронхиальной астмы и хронического бронхита2, 57

Шаповалова Т.Г. см. Скоряков А.В.
Шапорова Н.Л. см. Рубаник Т.В.
Шварц Г.Я. см. Пашкова Т.Л.

Шевченко Ю.Л., Аблицов Ю.А., Кузнецов Н.А., Анисимова О.В.
Рак легкого при наличии сочетанных и конкурирующих заболеваний: прогноз радикальных операций1, 16

Широхова Н.М. см. Светлаков В.И.
Шмелев Е.И. см. Чучалин А.Г.

Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н., Безлепо А.В., Айсанов З.Р., Шмелева Н.М., Федорова Т.А., Чучалин А.Г.
Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких5, 93

Шмелев Е.И., Хмелькова М.А., Гринева З.О.
Результаты длительного лечения бронходилататорами короткого действия больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой2, 101

Шмелева Н.М. см. Шмелев Е.И.
Эттеева З.С. см. Авдеев С.Н.
Юнусова М.А. см. Визель А.А.
Яковлева Н.В. см. Собченко С.А.

Ярцев С.С.
Графический анализ информативности ОФV₁ при оценке бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой1, 42

Лекции

Авдеев С.Н.
Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности6, 37

Васильева О.С.
Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика5, 61

Величковский Б.Т.
Молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких на Крайнем Севере4, 61

Гущин И.С., Курбачева О.М., Павлова К.С.
Экономическая целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии5, 46

- Дидковский Н.А., Жарова М.А.**
Наследственные факторы при болезнях органов дыхания4, 53
- Жарова М.А. см. Дидковский Н.А.**
- Зубков М.Н.**
Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых5, 53
- Куклина Г.М. см. Шмелев Е.И.**
Курбачева О.М. см. Гущин И.С.
Павлова К.С. см. Гущин И.С.
- Приймак А.А.**
Размышления о туберкулезе5,35
- Самсонова М.В. см. Черняев А.Л.**
- Стручков П.В.**
Контроль эффективности восстановительного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с использованием методов функциональной диагностики5, 69
- Чернеховская Н.Е.**
Новые технологии в бронхоскопии6, 55
- Черняев А.Л., Самсонова М.В.**
Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия4, 65
- Шмелев Е.И., Куклина Г.М.**
Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких5, 39

Обзоры

- Айсанов З.Р. см. Гусейнов А.А.**
- Белланти Джозеф А., Оливьери Дарио, Серрано Эли**
Рибосомальная иммуностимуляция. Обзор исследований, оценивающих ее клиническую значимость в предотвращении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей4, 112
- Булгакова Н.Н. см. Соколов В.В.**
Власова М.В. см. Терещенко Ю.А.
Воронкова О.О. см. Цветкова О.А.
- Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.**
Акустический анализ дыхательных звуков: состояние вопроса6, 105
- Дьякова Е.Ю. см. Капилевич Л.В.**
- Емельянов А.В.**
Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких стабильного течения5, 115
- Еремина С.С. см. Карабиненко А.А.**
Зайцева Т.Н. см. Капилевич Л.В.
- Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Зайцева Т.Н., Сазонов А.Э., Лещева И.С., Носарев А.В.**
Экспериментальные модели в изучении механизмов развития аллергического бронхоспазма3, 112
- Карабиненко А.А., Сторожаков Г.И., Еремина С.С., Новиков Ю.К., Черняев А.Л.**
Диффузно-очаговый фиброз легких при приеме ингаляционного наркотического вещества3, 125
- Корольченко Л.В. см. Шилова Е.В.**
Лещева И.С. см. Капилевич Л.В.
- Лещенко И.В., Эсаулова Н.А.**
Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких3, 101

- Новиков Ю.К. см. Карабиненко А.А.**
Носарев А.В. см. Капилевич Л.В.
Оливьери Дарио см. Белланти Джозеф А.
Сазонов А.Э. см. Капилевич Л.В.
Сернов Л.Н. см. Шилова Е.В.
Серрано Эли см. Белланти Джозеф А.
Скачилова С.Я. см. Шилова Е.В.
- Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Булгакова Н.Н.**
Флуоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого1, 107
- Сторожаков Г.И. см. Карабиненко А.А.**
Телегина Л.В. см. Соколов В.В.
Терещенко С.Ю. см. Терещенко Ю.А.
- Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В.**
Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы)2, 119
- Трахтенберг А.Х. см. Соколов В.В.**
Филоненко Е.В. см. Соколов В.В.
Франк Г.А. см. Соколов В.В.
- Цветкова О.А., Воронкова О.О.**
Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких ...3, 96
- Черняев А.Л. см. Карабиненко А.А.**
- Чикина С.Ю.**
Флуимуцил и современная клиническая практика ...4, 97
- Чиссов В.И. см. Соколов В.В.**
Чучалин А.Г. см. Гусейнов А.А.
Чучалин А.Г. см. Шилова Е.В.
- Шилова Е.В., Корольченко Л.В., Сернов Л.Н., Скачилова С.Я., Чучалин А.Г.**
Перспективные направления исследований по созданию противоастматических лекарственных средств. Заметки из практики3, 120
- Эсаулова Н.А. см. Лещенко И.В.**

Ретроспектива

- Изаконов Эдуард**
О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких4, 41
- Плетнев Д.Д.**
К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца. Доклад на VIII Съезде терапевтов 25–31 мая 1925 г.3, 37

Дискуссии

- Данциг И.И. см. Скипский И.М.**
- Пискунов Г.З.**
Оториноларингология — основа профилактического направления медицины6, 113
- Радченко В.Г. см. Скипский И.М.**
Скипская Л.Г. см. Скипский И.М.
- Скипский И.М., Радченко В.Г., Данциг И.И., Скипская Л.Г.**
О трактовке и клиническом значении номинаций "кровохарканье" и "легочное кровотечение"1, 117

Заметки из практики

- Завражина И.Н. см. Овчаренко С.И.**
Клестер Е.Б. см. Трубников Г.В.

Королева И.М. см. Овчаренко С.И.
Литвинова И.В. см. Овчаренко С.И.

Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Забражна И.Н., Королева И.М., Фоминых Е.В.
 Тромбоз легочных сосудов под маской пневмонии с плевральным выпотом. Трудности диагностики6, 119

Овчинников А.А., Середин Р.В., Середин В.П.
 Случай первичной солитарной плазмоцитомы трахеи 5, 123

Середин В.П. см. Овчинников А.А.
Середин Р.В. см. Овчинников А.А.
Танков Ю.П. см. Трубников Г.В.

Трубников Г.В., Клестер Е.Б., Танков Ю.П.
 Синдром желтых ногтей и поражение плевры1, 119

Фоминых Е.В. см. Овчаренко С.И.

Приоритетные направления развития науки

Воробьев А.А., Егорова Н.Б., Захарова Н.С., Курбатова Е.А., Семенов Б.Ф., Гинцбург А.Л., Народицкий Б.С., Семенова И.Б., Зверев В.В., Киселевский М.В.
 Прогноз в области создания вакцин нового поколения для вакцинопрофилактики и вакцинотерапии инфекционных и неинфекционных болезней6, 15

Гинцбург А.Л. см. Воробьев А.А.
Егорова Н.Б. см. Воробьев А.А.
Захарова Н.С. см. Воробьев А.А.
Зверев В.В. см. Воробьев А.А.
Киселевский М.В. см. Воробьев А.А.

Курбатова Е.А. см. Воробьев А.А.
Народицкий Б.С. см. Воробьев А.А.
Семенов Б.Ф. см. Воробьев А.А.
Семенова И.Б. см. Воробьев А.А.

Юбилейные даты

Алексей Николаевич Кокосов. К 75-летию со дня рождения3, 92
 Евгений Иванович Шмелев. К 60-летию со дня рождения3, 94
 К 70-летию профессора Генриха Маттиса2, 127
 Казанбиев Нариман Кадисламович. К 75-летию со дня рождения4, 125
 Михаил Израилевич Перельман. К 80-летию со дня рождения3, 90
 Федосеев Глеб Борисович. К 75-летию со дня рождения4, 126

Памяти ученого

Щегольков А.М.
 Лев Михайлович Клячкин — выдающийся клиницист, ученый, педагог6, 125

Некролог

Памяти Самуила Юрьевича Каганова3, 127



Более семи лет назад в ходе проведения мультицентрических исследований были применены технологии, которые позволили создать специфичные антитела природы JgG1 против иммуноглобулина класса Е. Для исследований была отобрана достаточно сложная группа больных, страдающих средней и тяжелой формами бронхиальной астмы (БА), а институт Пульмонологии стал одним из тех учреждений, где проводились эти исследования. На сегодняшний день можно утверждать, что результаты проведенного исследования действительно являются эффективным лечением тяжелой астмы, потому что большая часть исследуемых больных приостановили прием системных глюкокортикостероидов, произошла значительная редукция доз ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов. Эти методы терапии стали распространяться и на детскую астму, на больных, страдающих аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, поэтому особый интерес был привлечен к исследованию тяжелой формы БА. Проводился целый ряд симпозиумов, дискуссий, где обсуждался вопрос, является ли тяжелая астма той же болезнью, что и астма легкой и средней степени тяжести. Общая концепция сегодня выглядит таким образом, что тяжелая астма — это гетерогенная группа заболеваний, при которых происходит определенный тип

морфологических изменений со стороны слизистой дыхательных путей. Эти изменения затрагивают соотношение эпителиальных клеток и миофибробластов через экстрацеллюлярный матрикс. Был выведен целый ряд генов, отвечающих за эти изменения. К ним относятся гены туморнекротического фактора альфа. Группой профессора *Холгэйт* был описан ген "Адам-33", с которым связывают развитие тяжелой формы БА. Можно сказать, что в этом направлении и развиваются современные методы лечения. Основная концепция основана на том, что при тяжелой астме ингаляционные и системные глюкокортикостероидные препараты неэффективны, и как раз у такой группы больных моноклональные тела против иммуноглобулина класса Е являются тем лекарственным средством, которое позволяет эффективно влиять на течение болезни. Таким образом, за последнее десятилетие, когда произошли существенные изменения в ингаляционной терапии больных БА, на первое место вышли пролонгированные β_2 -агонисты и современное поколение глюкокортикостероидных препаратов, очень остро обозначилась проблема тяжелой астмы, а также современные методы генетического обследования, методы, связанные с протеомикой, и ряд других современных научных технологий, которые позволили более четко охарактеризовать тяжелую форму БА.