



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

В этом номере редакционная колонка посвящена трансплантации легких. В 2006 г. исполняется 60 лет с того момента, когда вскоре после окончания Второй мировой войны в условиях эксперимента нашим выдающимся соотечественником *Владимиром Петровичем Демиховым* впервые была произведена подобная операция, которая касалась легких и комплекса "легкие—сердце". До сих пор подобная пересадка остается одним из самых сложных видов операций и является вершиной существующих проектов по трансплантации различных органов. Перед российскими учеными стояла и этическая проблема, связанная с тем, чтобы тщательно подготовиться к операции и провести ее успешно.

Нашим пациентом стала врач — *Смирнова Наталья Борисовна*, которая прежде неоднократно поступала к нам в клинику. Она колебалась, соглашаться ли на предложение о трансплантации легких, но в конечном счете после перенесенного пневмоторакса (в апреле 2006 г.) приняла окончательное решение строго следовать рекомендациям врачей. В течение периода с мая по начало августа 2006 г. она точно и аккуратно следовала всем необходимым рекомендациям. К участию в операции готовились несколько торакальных бригад г. Москвы и г. Санкт-Петербурга, но в итоге остановились на г. Санкт-Петербурге, поскольку организовать операцию в г. Москве на тот период было достаточно сложно, особенно в том, что касалось работы донорской службы.

В ночь с 31 июля на 1 августа 2006 г. была осуществлена двусторонняя трансплантация легких, которая прошла успешно. Больная была быстро экстубирована и переведена на самостоятельное дыхание. Результат был достигнут благодаря высокой профессиональной подготовке задействованных в операции врачей разных специальностей (всего около 45 специальностей). Без каждого из них невозможно представить себе благополучный исход операции.

Необходимо отметить сильные волевые качества пациентки, которая на всех этапах активно сотрудничала с врачами и помогала им в разрешении трудностей, особенно в послеоперационный период.

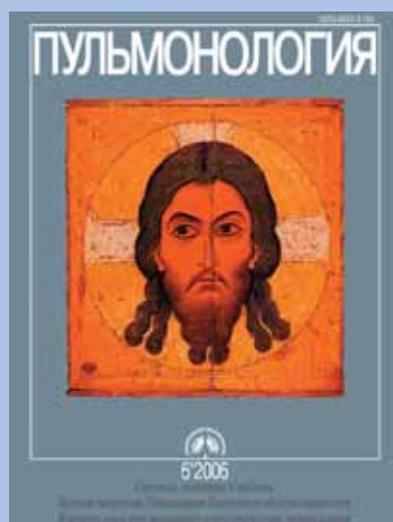
Коллективу врачей удалось избежать значительного количества ошибок за счет кооперации с зарубежными центрами трансплантации университетов г. Пенсильвании, г. Мюнхена, г. Вены, г. Страсбурга. Коллеги из перечисленных городов активно содействовали в разрешении практических вопросов послеоперационного периода. Удалось предотвратить такие осложнения, как первичная дисфункция трансплантата, синдром острого отторжения, а также клинически значимые инфекционные заболевания пациентки.

Строгая реализация протоколов ведения больной в послеоперационном периоде позволила быстро приступить к расширению режима: пациентка смогла выходить сначала за пределы палаты, а потом — и больницы.

На сегодняшний день пациентка продолжает наблюдаться в терапевтической клинике. Она достаточно активна, и мы определяем ее прогноз как положительный.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А. Г. Чучалин



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

На обложке Спас Нерукотворный. Втор. пол. XII в.

На золотом фоне изображен лик Иисуса Христа, окруженный кресчатым нимбом. Легенда объясняет возникновение этого иконографического типа так. Во время описанных в Евангелиях событий жил в Эдессе (ныне г. Урфа в Турции) царь Авгарь. Он был слеп и потому носил прозвище Темный. Царь письмом обратился к Христу с просьбой об излечении. Спаситель, приложив к лицу полотенце (плат), чудесным образом запечатлел на нем свой облик. Плат этот был послан царю Авгарю и излечил его. Поэтому на иконах типа Спас Нерукотворный лик Христа часто изображен на убрусе, то есть на полотенце.

На Западе распространена другая легенда о происхождении нерукотворного образа Спасителя. Когда Христос совершал свой крестный путь на Голгофу, из толпы вышла св. Вероника и протянула ему платок, чтобы он вытер пот и кровь. Поэтому на плате Вероники Христос изображен в терновом венце и со следами ран.

Публикуемая икона имеет название Спас Златые волосы. Облик Христа идеально прекрасен, полон неземного величия и строгой готовности к жертве. Образ как бы рождается из чудесного золотого сияния и сам излучает его.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Визель А.А.*
Саркоидоз: достижения и проблемы5

Клинические рекомендации

- Рабочая группа по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии
Европейского общества кардиологов*
Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии .12

Оригинальные исследования

- Комро-мл. Дж.*
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)53
- Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С.*
Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии56
- Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Неманова Д.И., Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А.*
Состояние респираторной системы при грудном сколиозе62
- Игнатъев В.А., Киселева Е.А., Титова О.Н., Цветкова Л.Н., Суховская О.А., Шкляревич Н.А.*
Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОБЛ холинолитиком пролонгированного действия65
- Лещенко И.В., Пономарев А.С.*
Оценка эффективности ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением бронхиальной астмы на скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга72
- Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е.*
Особенности туберкулиновой чувствительности при бронхиальной астме у детей79
- Либман О.Л., Чучалин А.Г., Шугинин И.О.*
Лечение обострений бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами84
- Черняк Б.А., Секретарева Л.Б., Иванов А.Ф.*
Эффективность Беклазона Эко Легкое Дыхание у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в реальной клинической практике88
- Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А.*
Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой94

Обзоры

Царева Н.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия103

Шмелев Е.И.
Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания
и бронходилатирующие средства112

Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф.
Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях
органов дыхания118

Юбилейные даты

Минкаилов Кура-Магомед Омарович. К 70-летию со дня рождения124

Организационные вопросы здравоохранения

Резников Д.А.
Менеджмент качества медицинской помощи — залог безопасности
лечения больного126

Новости ERS128

Contents

Editorial

Visel A.A.
Sarcoidosis: success and problems5

Clinical guidelines

*The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
of the European Society of Cardiology*
Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension12

Original studies

Comroe J.H.Jr.
Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)53

Semenkova G.G., Provotorov V.M., Ovsyannikov E.S.
The evaluation of cough induced by gastroesophageal reflux disease with the use
of tussography and spectral tussophonobarography56

Enaldieva R.V., Avtandilov A.G., Nemanova D.I., Vetrilae S.T., Kuleshov A.A.
The lung function in patients with thoracic scoliosis62

*Ignatiev V.A., Kiseleva E.A., Titova O.N., Tsevtikova L.N., Shklyarevich N.A.,
Sukhovskaya O.A.*
Eurespal influence on efficacy of COPD therapy by kholinolytic of the long-term
operation during 6 months of treatment65

Leshchenko I.V., Ponomarev A.S.
Efficacy of first-aid inhalation programmes in patients with asthma exacerbation
in Ekaterinburg emergency care service72

Borodulina E.A., Borodulin B.E.
Specific features of tuberculin sensitivity in children with bronchial asthma79

Libman O.L., Chuchalin A.G., Shuginin I.O.
Therapy of asthma exacerbation in pregnant women84

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 С. (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"

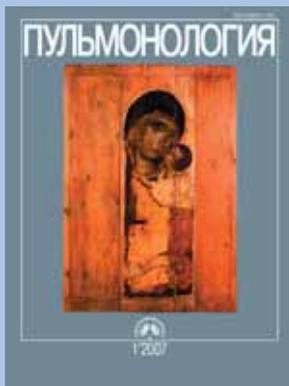
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор Н.Н.Доломанова

Научный редактор С.Н.Авдеев
Корректор Н.В.Сухова
Перевод С.Ю.Чикина
Компьютерная верстка В.И.Рохлин
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 09.01.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 1
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2006

<hr/>	
<i>Chernyak B.A., Sekretareva L.B., Ivanov A.F.</i>	
Efficacy of Beclasonе Eco EasyBreathe in patients with moderate to severe bronchial asthma in real clinical practice	88
<i>Chuchalin A.G., Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Gavrishina E.A.</i>	
Asthma in Russia: results of national trial of healthcare quality	94
Reviews	
<i>Tsareva N.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G.</i>	
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	103
<i>Shmelev E.I.</i>	
Bronchial obstruction in respiratory pathology and bronchodilating drugs	112
<i>Bilichenko T.N., Baldueva M.F.</i>	
Role of measurement of nitric oxide in exhaled air in respiratory pathology	118
Anniversaries	
Kura-Magomed O. Minkailov. To the 70th birthday	124
Healthcare organizational points	
<i>Reznikov D.A.</i>	
Management of healthcare quality is a guarantee of a patient's safe treatment	126
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Синдром острого повреждения легких

Чучалин А.Г.

Клинические рекомендации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по легочной реабилитации

Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы 1-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин

Солодилова М.А., Иванов В.П., Полоников А.В. и соавт.



A.A. Визель

Саркоидоз: достижения и проблемы

Казанский медицинский университет МЗСР РФ

A.A. Visel

Sarcoidosis: success and problems

Саркоидоз — системный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул.

Краткая история вопроса

История изучения этого заболевания начинается с работы *J. Hutchinson* (1828–1913), британского врача, дерматолога, офтальмолога, хирурга, венеролога и патолога. В 1869 г. он наблюдал больного с поражением почек, что связал с подагрой (поражением суставов пальцев рук). В 1877 г. *J. Hutchinson* опубликовал этот случай, как "папиллярный псориаз", а в 1898 г. описал больную Мортиммер с хронически текущим саркоидозом кожи.

До 1916 г. исследования саркоидоза проводили дерматологи. В 1889 г. француз *E. Besnier* описал ознобленную волчанку (*lupus pernio*) и отметил вовлечение в процесс лимфатических узлов. В 1892 г. *M. Tenneson* дал первую морфологическую характеристику саркоидоза: множественные эпителиодные и отдельные гигантские клетки. В 1899 г. норвежец *Цезарь Бек* опубликовал сообщение о "Множественном доброкачественном саркоиде кожи" ("*Multiple benign sarkoid of the skin*"), что и стало решающим в создании термина "саркоидоз" ("*sark*" и "*oid*": "подобный мясу").

Только в 1916 г. шведский дерматолог *J. Shaumann* описал двустороннюю лимфаденопатию корней легких, которую сегодня считают одним из значимых признаков саркоидоза. В 1939 г. особое значение приобрела гиперкальциемия.

В 1941 г. норвежский дерматолог *Ансгар Квейм* установил, что внутрикожное введение ткани лимфатического узла, пораженного саркоидозом, вызывает образование папулы. *Луис Зильцбах* описал аналогичный феномен при введении суспензии селезенки (проба Квейма–Зильцбаха).

В 1946 г. *Свен Лефгрен* опубликовал один из острых, драматических вариантов течения саркоидоза:

узловатая эритема, двусторонняя лимфаденопатия, лихорадка и полиартрит (назван позднее синдромом Лефгрена). В том же году мировое научное сообщество приняло научный термин "саркоидоз", а в 1951 г. впервые при этом заболевании начали применять глюкокортикоиды.

В 1958 г. учение о внутригрудном саркоидозе пополнилось новыми знаниями: *Карл Вурм* ввел 3 рентгенологические стадии. В 1975 г. *Либерман* предложил использовать активность гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в качестве маркера активности процесса. Последнее обобщение мирового опыта диагностики и лечения саркоидоза "*Statement on Sarcoidosis*" было опубликовано в 1999 г. [1]. Последние российские клинические рекомендации по саркоидозу увидели свет в 2005 г. в составе рекомендаций Российского респираторного общества под редакцией академика *А.Г. Чучалина* [2].

Саркоидоз и фтизиатрия

Российская история саркоидоза связана с фтизиатрами (*А.Е. Рабухин, А.Г. Хоменко, З.И. Костина* и др.) и пульмонологами (*М.М. Илькович, Е.И. Шмелев* и др.). В связи с этим в нашей стране саркоидоз часто рассматривали преимущественно как легочную патологию. Но согласно МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу III: болезни крови, кровяных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. Некоторое время этих больных в России госпитализировали в противотуберкулезные учреждения. Следует отдать должное отечественным фтизиатрам, но в эпоху полирезистентного туберкулеза соседство туберкулеза и саркоидоза противоречит главному врачебному принципу "не вреди"... Одной из основных теорий развития саркоидоза сегодня является теория триггера, когда возбудитель является не этиологическим, но провоцирующим фактором в возникновении и прогрессирования заболевания. В этом ключе пребывание больных в близости к туберкулезу должно приводить к неблагоприятному течению. При наблюдении и лечении больных

саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях спонтанные ремиссии отмечены с частотой от 6,9 до 12 % [3]. При ведении больных в условиях многопрофильного учреждения в Нидерландах в строгой изоляции от инфекций, спонтанное благоприятное течение было в 93,3 % случаев [4]. Этот факт свидетельствует в пользу микобактериального триггера в патогенезе саркоидоза, а также о хорошем прогнозе для наших соотечественников в связи с упразднением VIII группы диспансерного учета и прекращением принудительного контакта этих больных с больными туберкулезом.

Анализ последних публикаций

При анализе англоязычных публикаций 2004–2005 гг. прослеживается тенденция к более совершенной диагностике этого заболевания. "Клиническая" диагностика без клеточной или тканевой верификации диагноза более не обсуждается. Нет морфологического подтверждения — нет и диагноза. Все чаще визуализация строится на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (28 работ в 2004 г. и 32 — в 2005 г.), причем при саркоидозе самых разных локализаций. Много внимания уделено поражению сердца при саркоидозе (32 работы в 2004 г. и 38 работ в 2005 г.). Нейросаркоидоз и магнитно-резонансная визуализация (МРВ) описывались в 46 работах в 2004 г. и в 34 — в 2005 г. В апреле 2006 г. при поиске на сайте *PubMed* были отмечены 18 845 работ, посвященных саркоидозу. Среди российских работ последнего времени по саркоидозу можно отметить методические и исследовательские работы профессора *С.Е. Борисова* и его учениц (г. Москва), аналитические работы и уникальные исследования профессора *Е.И. Шмелева* [5] и его соратников (г. Москва) по модификации лимфоцитов при саркоидозе, блестящее диссертационное исследование рецидивов саркоидоза, выполненное *Б.И. Дауровым* [6] (г. Москва), аналитические и прикладные работы профессора *М.М. Ильковича* [7] и его научной школы (г. Санкт-Петербург), работы по внелегочному саркоидозу профессора *В.Л. Добина* с учениками (г. Рязань), публикации и сообщения по инвазивной диагностике саркоидоза и других диссеминаций профессора *П.К. Яблонского* (г. Санкт-Петербург), блестящие публикации и лекции профессора *В.Е. Тюрина* (г. Санкт-Петербург — г. Москва), а также работы сотрудников Казанского медицинского университета (более 100 публикаций за 5 лет).

Саркоидоз как мультиорганное заболевание

Пристальное внимание к внелегочным проблемам саркоидоза было характерно для XV Европейского респираторного конгресса, прошедшего в 2005 г. в г. Копенгагене (Дания). Профессор *U. Costabel* (г. Эс-

сен, Германия) [8], один из мировых экспертов по саркоидозу, отметил, что саркоидоз — комплексное мультиорганное заболевание с множеством неспецифических симптомов, которые обычно не замечают специалисты по легким. Он так представил частоту поражения различных органов и систем при саркоидозе: лимфоузлы средостения — 95–98 %, легкие > 90 %, печень — 50–80 %, селезенка — 40–80 %, глаза — 20–50 %, периферические лимфоузлы (ЛУ) — 30 %, кожа — 25 %, нервная система — 10 %, сердце — 5 %. Профессор *U. Costabel* [8] подчеркнул, что критериями диагноза "саркоидоз" вне зависимости от локализации являются: сопоставимость клинической и рентгенологической картины; гистологическое подтверждение наличия неказеифицирующей гранулемы; отрицательные результаты исследований на бактерии и грибы биоптатов и физиологических жидкостей.

Нейросаркоидоз

Марьялейн Дрент (Нидерланды), признанный эксперт по качеству жизни больных саркоидозом, представила участникам Европейского конгресса уникальную лекцию по нейросаркоидозу. Она подчеркнула, что поражения нервной системы при саркоидозе довольно часто проявляются нарушением зрения. Наиболее часто поражения глаз при саркоидозе отмечено в Японии (до 89 %), тогда как в Италии — только 10 %. Частота поражений лицевого нерва при саркоидозе также широко варьировала — от 8 % до 66 %. К трудноразрешимой проблеме при саркоидозе *М. Дрент* отнесла нейропатию мелких нервных волокон. Сенсорные симптомы этой патологии проявляются болью, парестезией, синдромом беспокойных ног. Симптомы автономной дисфункции состоят в гипо- или гипергидрозе, диарее или запоре, недержании или задержке мочи, парезе желудка, "сухом синдроме", затуманивании зрения, мышечных подергиваниях, ортостатических нарушениях и сексуальной дисфункции. Одним из способов диагностики нейропатии мелких волокон является определение порога кожной чувствительности к изменению температуры. Лучшим методом диагностики интракраниального саркоидоза является магнитно-резонансная томография. *М. Дрент* представила четкий алгоритм лечения больных нейросаркоидозом. В качестве стартовой терапии она рекомендовала трехдневную пульс-терапию метилпреднизолоном по 1 г в сутки 3 дня, 6–8 нед. лечения преднизолоном внутрь из расчета 1 мг/кг/сут. При положительной динамике дозу снижают. Рецидивы лечат с использованием метотрексата, плаквенила или имурана. При отсутствии эффекта от стартовой гормональной терапии переходят на пентоксифиллин, метотрексат или плаквенил. Если и это лечение не приводит к улучшению, применяют циклофосфамид, инфликсимаб или лучевую терапию [9].

Поражение кожи

Профессор *R. Baughman* из университета г. Цинциннати (США) раскрыл проблему поражений кожи при саркоидозе, которые имеют семь вариантов проявлений: *Erythema nodosum*, макуло-папулярные изменения, подкожные узлы, келоид, гиперпигментация, гипопигментация и *lupus pernio*. Со свойственной ему обстоятельностью *R. Baughman* проиллюстрировал каждый вариант поражения. Он отметил, что лечение саркоидоза — это творческий процесс, в котором уместно применение преднизолона, топических стероидов, метотрексата, делагила, тетрациклина, миноциклина, талидомида, антител против фактора некроза опухолей. В одной из недавних работ *R. Baughman et al.* [10] доказали, что применение системных кортикостероидов в течение первых 6 мес. после постановки диагноза саркоидоз приводит к высокой вероятности их повторного применения через 2 года.

Передача саркоидоза от одной особи к другой

Одним из интригующих аспектов саркоидоза является изучение его передачи от одного организма к другому, возможность которой обсуждается уже более четверти века. Остановимся на этом подробнее. В 1975 г. гомогенаты биоптатов лимфатических узлов и кожи, полученных от больных саркоидозом и контрольной группы, вводили в стопу мышей линии СВА / J и оценивали гистологически тканевую реакцию в течение периода от 15 до 360 дней. В каждой группе животных проводили пробу Квейма и полное исследование при аутопсии. Гранулемы или подозрение на развитие гранулем были установлены в 14,8 % биоптатов тканей мышей, получавших саркоидный гомогенат, и в 14,8 % — в контрольной группе животных. После инъекции лимфоцитов, взятых от больных и здоровых, образований гранулем не наблюдали. Проба Квейма была отрицательной у всех мышей, результаты аутопсий не имели различий. Эта работа не подтвердила гипотезы о наличии "трансмиссивного агента" в тканях, пораженных саркоидозом [11]. Однако через год в г. Лондоне было проведено другое исследование. В контролируемых экспериментах нормальным мышам и мышам с пищевым иммунодефицитом, внутрибрюшинно или внутривенно вводили саркоидные гомогенаты в свежем виде, в виде супернатанта и свежего фильтрата супернатанта, а также те же препараты, но после автоклавирования или облучения Co^{60} (2,5 MR). В контрольных группах мышам вводили аналогичные гомогенаты без саркоидоза. Эпителиоидные гранулемы с наличием в них гигантских клеток образовались спустя 15 мес. после введения саркоидных гомогенатов, но не образовались ни в одном случае введения несаркоидных гомогенатов либо облученных или автоклавированных саркоидных гомогенатов.

От мышей с саркоидными гранулемами удалось сделать последующий пассаж гомогенатом гранулематозной ткани. Спустя много месяцев у "привитых" мышей развились гранулемы. Исследование показало, что фактор образования саркоидных гранул инактивируется при автоклавировании или облучении, но проходит через ультрафильтры (0,2 мк). Вероятным агентом мог быть вирус или L-формы бактерий [12]. Греческие гистологи брали жидкость бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) от больных саркоидозом и вводили ее интратрахеально кроликам. У всех животных, которым была введена жидкость БАЛ, были признаки долевой пневмонии, при этом у 13 развились неказеифицирующее гранулематозное воспаление, сходное с тем, что встречается у больных саркоидозом. Микробиологические исследования тканей легких и лимфатических узлов как при посеве, так и при окраске по Цилю—Нильсену, а также при ПЦР-исследованиях ДНК не обнаружили признаков присутствия микобактериальной инфекции. У животных, которым вводили в трахею питьевую воду или стерилизованную жидкость БАЛ, этих патологических изменений не было. Авторы отметили, что жидкость БАЛ больных саркоидозом несет в себе агент, способный вызывать сходные изменения у кроликов. Однако микроскопия, посев и ПЦР-исследования не выявляли при этом присутствия *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycobacterium avium complex* [13].

Рецидив саркоидоза в пересаженном органе

Интернисты из Мичиганского университетского медицинского центра (г. Энн-Арбор, США) описали первый случай рецидива саркоидоза с клинической симптоматикой, изменениями на рентгенограмме и патологическими изменениями у больного после двусторонней аллогенной пересадки легких. Это был больной 40 лет, которому пересадили оба легких в связи с терминальной стадией легочного саркоидоза. Спустя 13 мес. после трансплантации у него возникли слабость, одышка и инфильтрация в верхних долях обоих легких. При трансbronхиальной биопсии обнаружили неказеифицирующие гранулемы. Клинические проявления и изменения на рентгенограммах разрешились после увеличения оральной дозы преднизолона [14].

Группа врачей из Великобритании обобщила результаты трансплантации легких у 12 больных саркоидозом, проведенные в 1988–1997 гг. Саркоидные гранулемы появились в донорском легком в 3 случаях. В одном из этих случаев было столь тяжелое ухудшение клинического состояния, что потребовалась ретрансплантация [15]. В университете г. Питсбурга было проведено ретроспективное изучение результатов трансплантаций легких, проведенных в 1991–1995 гг. 30 больным с терминальной стадией саркоидоза. В 62,5 % случаев при биопсии пересаженного легкого были выявлены неказеифицированные

гранулемы, хотя рентгенологических признаков этого процесса не было [16]. Позднее ученые из того же университета отмечали случаи рецидива саркоидоза после пересадки легких. При окраске на кислотоустойчивые микроорганизмы результат был отрицательным [17]. Сотрудники отделения легочных заболеваний и трансплантации университетского госпиталя в г. Кронингене (Нидерланды) также наблюдали рецидив саркоидоза в пересаженном легком [18].

Саркоидоз, приобретенный от донора

Саркоидоз, приобретенный от донора — это развитие саркоидоза у реципиента, не страдавшего ранее саркоидозом, которому были пересажены ткани или органы от донора с нераспознанным до этого активным саркоидозом. Американские пульмонологи отмечали, что до 1999 г. в литературе было 4 таких случая из 8 пересадок органов или тканей от больных саркоидозом. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что саркоидоз вызывает некий трансмиссивный агент, возможно инфекционной природы. Поскольку не у всех реципиентов, получивших органы или ткани от больных активным саркоидозом, развился саркоидоз, авторы отметили значимость факторов хозяина в патогенезе этого заболевания. По их мнению, внешние факторы и экология имеют меньшее значение. Мнение об исходной толерантности хозяина как возможного объяснения отсутствия смертности или потери функции трансплантата в течение ограниченного периода наблюдения также может быть предметом дискуссии [19]. При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) развитие саркоидоза легких встретилось у трех пациентов. В каждом из них саркоидоз был также у донора стволовых клеток. Пульмонологи из Северной Каролины (США) описали 4 новых случая возникновения саркоидоза легких после HSCT (три после ауто трансплантации и 1 — после аллогенной трансплантации). Авторы сделали вывод о том, что легочный саркоидоз может развиваться как при взятой от той же особи, так и от другой HSCT, среди таких реципиентов частота саркоидоза была в 10 раз выше, чем в популяции ранее здоровых людей [20].

В г. Дюссельдорфе (Германия) 34-летнему мужчине была проведена пересадка аллогенного костного мозга в связи с неходжкинской лимфомой. За 2 года до этого у его донора был диагностирован саркоидоз. После лечения стероидами у донора наступила клиническая ремиссия с минимальными рентгенологическими изменениями к моменту взятия костного мозга. Через 90 дней после пересадки у реципиента развился активный саркоидоз с характерными клиническими признаками: повышенным уровнем АПФ сыворотки крови и гистологическим подтверждением при биопсии легких и печени. Иммуносупрессивная терапия была изменена: циклоспорин заменили высокие дозы метилпреднизолона, и

симптомы саркоидоза стихли в течение 10 нед. Этот случай свидетельствовал о возможности передачи саркоидоза от человека к человеку при трансплантации костного мозга [21]. Пульмонологи из Юты (США) описали случай развития гранулематозного пневмонита у реципиента после пересадки костного мозга. Было установлено, что через год после взятия костного мозга у донора развился саркоидоз [22].

Таким образом, саркоидоз остается заболеванием, природа которого до конца неясна, однако достигнуты существенные успехи в понимании его патогенеза, клинических проявлений и симптоматического лечения.

Литература

1. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Am. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
3. Борисов С.Е., Кунавецова Е.А. Лечение саркоидоза. В кн.: Сборник науч. трудов, посвящ. 80-летию научно-исследовательского ин-та фтизиопульмонологии. М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова; 1998: 62–68.
4. Drent M., Wirnsberger R.M., de Vries J. et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. Eur. Respir. J. 1999; 13(4): 718–722.
5. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол. 2004; 2 (13): 3–10.
6. Дауров Б.И. Проблема реактивации саркоидоза и возможности ее решения: Автореф. дис.... док. мед. наук. М.; 2004.
7. Илькович М.М., Добощ К.В., Перлей В.Е. и др. Комплексная оценка эффективности различных способов кортикостероидной терапии в лечении саркоидоза легких. Пульмонология 1999; 3: 71–75.
8. Costabel U. Skeletal muscle weakness, fatigue and sarcoidosis. Thorax 2005; 60 (1): 1–2.
9. Michielsen H.J., De Vries J., Drent M., Peros-Golubicic T. Psychometric qualities of the fatigue assessment scale in Croatian sarcoidosis patients. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2005; 22 (2): 133–138.
10. Baughman R.P., Judson M.A., Teirstein A. et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. Quart. J. Med. 2006; 99 (5): 307–315.
11. Belcher R.W., Reid J.D. Sarcoid granulomas in CBA/J mice. Histologic response after inoculation with sarcoid and non-sarcoid tissue homogenates. Arch. Pathol. 1975; 99 (5): 283–285.
12. Mitchell D.N. The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1976; 278: 233–248.
13. Ikonomopoulos J.A., Gorgoulis V.G., Kastrinakis N.G. et al. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results. In Vivo 2000; 14 (6): 761–765.
14. Martinez F.J., Orens J.B., Deeb M. et al. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. Chest 1994; 106 (5): 1597–1599.

15. Walker S., Mikhail G., Banner N. et al. Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53(4): 281–284.
16. Nunley D.R., Hattler B., Keenan R.J. et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 93–100.
17. Klemen H., Husain A.N., Cagle P.T. et al. Mycobacterial DNA in recurrent sarcoidosis in the transplanted lung — a PCR-based study on four cases. *Virchows Arch.* 2000; 436 (4): 365–369.
18. Slebos D.J., Verschuuren E.A., Koeter G.H. et al. Bronchoalveolar lavage in a patient with recurrence of sarcoidosis after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (8): 1010–1013.
19. Padilla M.L., Schilero G.J., Teirstein A.S. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (1): 18–24.
20. Bhagat R., Rizzieri D.A., Vredenburg J.J. et al. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest* 2004; 126 (2): 642–644.
21. Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14 (1): 161–164.
22. Sundar K.M., Carveth H.J., Gosselin M.V. et al. Granulomatous pneumonitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28 (6): 627–630.

Поступила 30.04.06
 © Визель А.А., 2006
 УДК 616.24-002.28

1 августа 2006 г. совместно коллективами НИИ пульмонологии Росздрава г. Москвы (директор — проф., академик А.Г.Чучалин) и хирургической клиники ГКБ № 2 г. Санкт-Петербурга (руководитель — проф. П.К.Яблонский) была выполнена первая в России двусторонняя трансплантация легких больной, страдавшей буллезной эмфиземой и терминальной дыхательной недостаточностью.

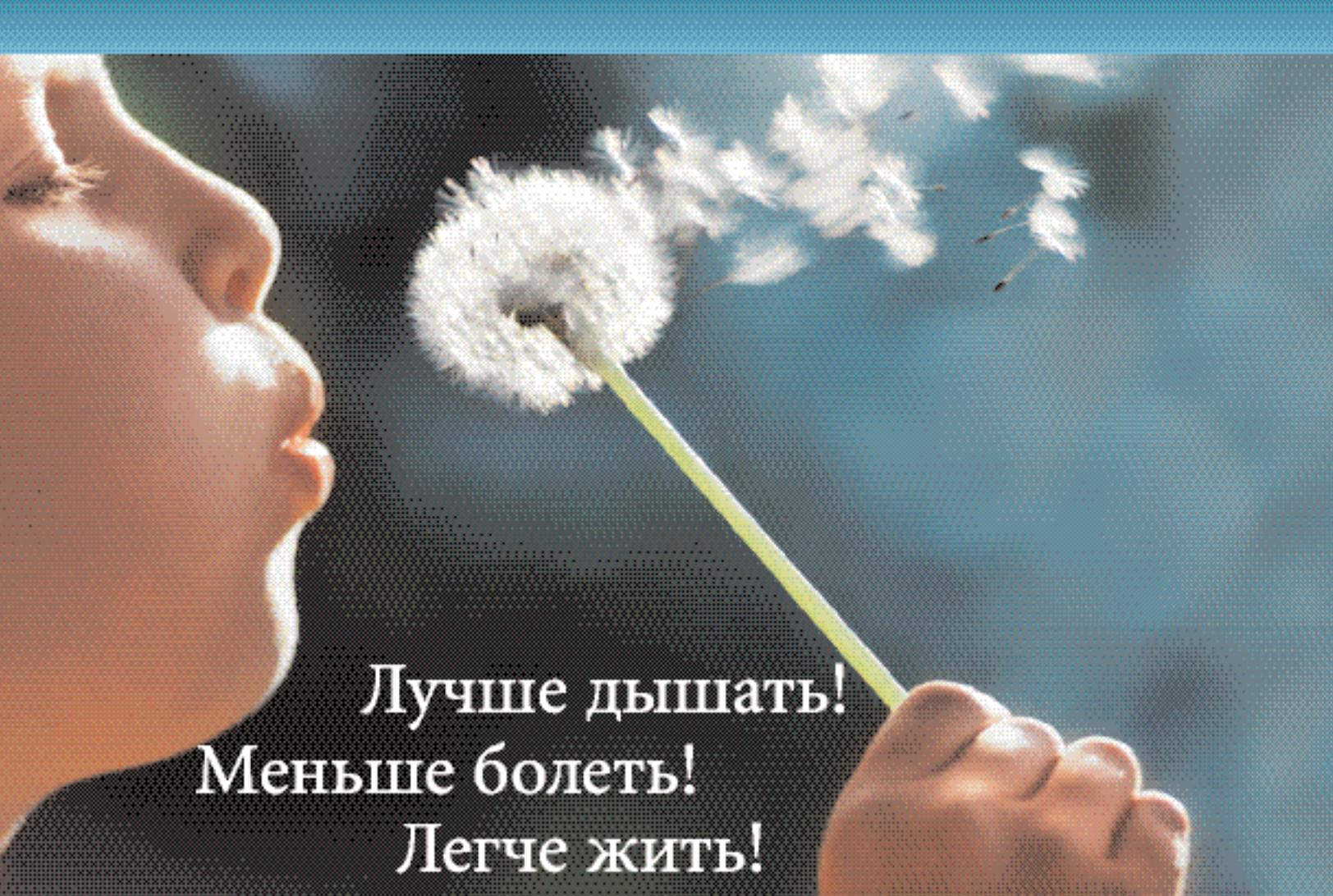
Дорогой Александр Григорьевич!



Считаю святым делом поздравить Вас и Ваших помощников с трансплантационным успехом. Дело важное и принципиально необходимое. К сожалению, по известным причинам я не смог заняться этим в более молодом возрасте. Но теперь Вы сделали то, что мы хотели, но не смогли сделать раньше. Еще раз поздравляю, обнимаю и желаю дальнейших успехов и всего самого хорошего!

Искренне Ваш,

*Михаил Перельман
 30 октября 2006 г.*



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких
при муковисцидозе
Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капризов Н.И., Шабалова Л.А., Казарская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tidens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietchel E., Bailmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol. 169, p.719-725



Пульмозим
дорназа альфа



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125455, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Пульмозим (дорназа альфа):

Международное непатентованное название: Дорназа альфа (*Dornase alfa*).

Торговое название препарата: Пульмозим (*Pulmozyme*).

Фармакотерапевтическая группа: Муколитическое средство.

Состав и форма выпуска: Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке – 6 ампул. Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа – 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы Пульмозима предназначены только для разового введения.

Фармакологическое действие: Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу (дорназу альфа), идентичную ДНКазе человека. Дорназа альфа – генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

Фармакокинетика: Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

Показания: Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

Способ применения: Ингаляционно, с помощью компрессорного ингалятора. Рекомендованная доза – 2 500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 раз в сут., что соответствует ингаляции содержимого 1 ампулы. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сут. У большинства больных оптимального эффекта удастся достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Побочное действие: К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса. Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без. После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

Меры предосторожности: На фоне лечения Пульмозимом необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение больных.

Беременность и лактация: Безопасность Пульмозима для беременных не установлена. Пульмозим следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

Фармацевтическая несовместимость: Пульмозим представляет собой водный раствор, который не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и / или функциональным изменениям Пульмозима.

Передозировка: Случаев передозировки Пульмозима не было.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: По рецепту врача.

Производитель: "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария). Произведено "Дженентек Инк.", США. Официальный дистрибьютор в России ЗАО "Рош-Москва": 125445, Смольная ул. д. 24Д. Бизнес-центр "Меридиан". Тел.: +7 (495) 258-2777, факс: +7 (495) 258-2771.

Пульмозим включен в "Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи". Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №665 от 18.09.2006 г.

Рабочая группа по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов

Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии

The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology

Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension

Преамбула

Руководства и экспертные соглашения создаются для того, чтобы помочь врачам взвесить пользу и риск диагностических или лечебных процедур на основании соответствующих доказательств. Эти документы должны использоваться в повседневной клинической практике.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (*ESC*) и другими организациями и обществами разработано огромное число руководств и экспертных соглашений. При этом изобилии во главу угла следует ставить авторитетность и объективность руководств. Эти качества могут быть гарантированы, только если документы были разработаны на основе единогласно принятых решений. Это одна из причин, почему *ESC* и другие организации публикуют рекомендации по формулированию и изданию руководств и экспертных соглашений.

Несмотря на тот факт, что стандарты создания качественных руководств и экспертных соглашений четко установлены, недавно выполненные обзоры руководств и экспертных соглашений, опубликованных между 1985 и 1998 гг., показали, что в огромном количестве случаев методологические стандарты не соблюдаются. Таким образом, представляется очень важным, чтобы руководства и рекомендации имели доступную для понимания форму, а программы их внедрения в практику были осуществимы. В настоящее время предпринимаются попытки определить, улучшают ли руководства качество клинической практики и использование ресурсов здравоохранения.

Комитет *ESC* по практическим руководствам осуществляет надзор и координирует подготовку новых руководств и экспертных соглашений, создаваемых Рабочими группами, группами экспертов или согласительными группами. Перед избранными экспертами в этих авторских коллективах ставится задача создания заявлений, вскрывающих все взаимосвязи, которые могут быть восприняты как реальный или потенциальный конфликт интересов. Такая открытая форма поддерживается Европейским Домом Сердца, штаб-квартирой *ESC*. Комитет также ответ-

ственен за утверждение этих руководств и экспертных соглашений и заявлений.

Рабочая группа определила и классифицировала рекомендованные диагностические и лечебные мероприятия по их эффективности и целесообразности и уровню доказательности.

Классы рекомендаций

Класс I	Доказательство и / или общее соглашение, которое делает диагностическую процедуру / лечение выгодным, полезным и эффективным
Класс II	Спорное доказательство и / или расхождение мнений о целесообразности / эффективности лечения
Класс IIa	Доказательство / мнение склоняется в пользу целесообразности / эффективности
Класс IIb	Целесообразность / эффективность меньше подтверждена доказательствами / мнениями
Класс III*	Доказательство или общее соглашение, что лечение нецелесообразно / неэффективно и в некоторых случаях может привести к нежелательным результатам

Примечание: * – использование рекомендаций класса III не одобряется *ESC*.

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) или метаанализах
Уровень доказательности B	Данные получены в единичных РКИ или крупных нерандомизированных исследованиях
Уровень доказательности C	Результат соглашения экспертов и / или мелких исследований, ретроспективных исследований, данные регистров

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что ведет к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти [1]. Средняя продолжительность жизни в середине 80-х гг.

прошлого века от момента установления диагноза у больных с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), ранее известной как первичная легочная гипертензия (ПЛГ), до появления специфической направленной терапии была 2,8 лет [2]. ЛАГ включает ИЛАГ [3] и легочную гипертензию (ЛГ) при различных других состояниях, таких как заболевания соединительной ткани (ЗСТ), врожденные шунты между системными и легочными сосудами, портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция [4]. При всех этих состояниях развиваются одинаковые обструктивные изменения в системе легочной микроциркуляции [5, 6], что предполагает равнозначные патобиологические процессы при всех заболеваниях, сопровождаемых ЛАГ [7].

В последнее десятилетие достигнуты большие успехи в изучении патогенеза, в диагностике и лечении ЛАГ.

Большим достижением в выяснении последовательности патогенетических событий при ЛАГ стало обнаружение мутаций рецепторного костного морфогенетического протеина 2 (BMPR2) в большинстве случаев семейной ЛАГ (СЛАГ) [8, 9]. Описаны разнообразные клеточные изменения в легочных сосудах больных, которые могут играть важную роль в развитии и прогрессировании ЛАГ [7]. К ним относятся легочная эндотелиальная дисфункция [10], характеризующаяся нарушением синтеза оксида азота, тромбоспандина А2, простациклина и эндотелина, патологией калиевых каналов и нарушением транспорта серотонина в гладкомышечных клетках, а также усилением продукции матрикса в адвентиции [7].

В настоящее время разработаны новая клиническая классификация и консенсус, основанные на алгоритмах различных диагностических мероприятий, которые позволяют исключить другие причины и обеспечивают точный диагноз ЛАГ [11]. Кроме того, предложены неинвазивные маркеры тяжести заболевания, биомаркеры или физиологические тесты, которые могут широко применяться и позволяют надежно мониторировать клиническое течение болезни [11, 12].

Наконец, многочисленные контролируемые клинические исследования по ЛАГ, проведенные в последнее время, позволили отказаться от терапии, базирующейся на клинической картине, и принять стратегию, основанную на доказательствах, которая включает новые классы лекарственных препаратов, такие как простаноиды [13], антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР) [14] и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) [15].

Настоящее руководство содержит четкие показания к практическому применению новой клинической классификации, краткий вариант новой патогенетической классификации и новый взгляд на патогенез этого заболевания. При обсуждении диагностического процесса построена логическая последовательность мероприятий для выявления этиологической причины, оценки тяжести и дальнейшего наблюдения за больным. Особое внимание обраща-

ется на алгоритм лечения, основанный на доказательствах, в соответствии с предложениями ESC по уровням доказательности и классам рекомендаций [16] для доступных методов лечения.

Клиническая классификация ЛГ

ЛГ определяется как среднее артериальное давление в легочной артерии (среднее ДЛА) > 25 мм рт. ст. в покое или > 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [17]. Существующая классификация ЛГ представлена в табл. 1. Она представляет собой результат широкой дискуссии и консенсус, суммирующий наше современное понимание патофизиологии, а также клинические различия и сходства разных вариантов ЛГ. Пониманию и правильному клиническому применению классификации помогут следующие рассуждения.

Ранее ЛГ разделялась на 2 категории: ПЛГ и вторичная ЛГ в зависимости от наличия или отсутствия выявленной причины или факторов риска [3, 17]. Диагноз ПЛГ был диагнозом исключения после исключения всех других причин ЛГ.

В 1998 г. во время II Всемирного совещания по ЛГ, проходившего в г. Эвиане (Франция), была предложена классификация ЛГ, основанная на клинических проявлениях [18]. Цель "Эвианской классификации" заключалась в выделении вариантов ЛГ, имеющих сходные патофизиологические механизмы, клинические проявления и лечебные подходы. Такая клиническая классификация необходима для обсуждения конкретных больных, стандартизации диагноза и лечения, проведении исследований на гомогенных группах больных и, наконец, для анализа патобиологических изменений в хорошо подобранных популяциях больных. Очевидно, что клиническая классификация не исключает существования других классификаций, таких как патологическая классификация, основанная на гистологических признаках, или функциональная классификация, основанная на тяжести симптомов. III Всемирный симпозиум по ЛАГ, проведенный в 2003 г. в г. Венеции (Италия), оценил значение и целесообразность использования "Эвианской классификации" и предложил некоторые изменения.

Было решено сохранить основную идею и структуру "Эвианской классификации", но в то же время был предложен ряд изменений, основными из которых явились отказ от термина "первичная легочная гипертензия" и замена его термином "идиопатическая легочная артериальная гипертензия", пересмотр места легочной вено-окклюзивной болезни (ЛВОБ) и легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГ) в классификации, пересмотр факторов риска и состояний, связанных с ЛАГ, а также усовершенствование классификации врожденных системно-легочных шунтов (см. табл. 1). Целью этих изменений было сделать Венецианскую клиническую классификацию всеобъемлющей, более простой в использовании и распространить ее как практический инструмент.

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
1.1. Идиопатическая (ИЛАГ)
1.2. Семейная (СЛАГ)
1.3. Ассоциированная (АЛАГ) — связанная с:
1.3.1. заболеваниями соединительной ткани;
1.3.2. врожденными шунтами между системными и легочными сосудами;
1.3.3. портальной гипертензией;
1.3.4. ВИЧ-инфекцией;
1.3.5. лекарствами и токсинами;
1.3.6. другими состояниями (патология щитовидной железы, заболевания, связанные с нарушением обмена гликогена, болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
1.4. Связанная со значительными изменениями вен или капилляров:
1.4.1. легочная вено-окклюзивная болезнь (ЛВОБ);
1.4.2. легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)
1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН)
2. Легочная гипертензия, связанная с патологией левого желудочка
2.1. Заболевания левого предсердия или левого желудочка
2.2. Патология клапанного аппарата левых отделов сердца
3. Легочная гипертензия, связанная с легочной респираторной патологией и / или гипоксией
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Нарушения дыхания во время сна
3.4. Альвеолярная гиповентиляция
3.5. Хроническое пребывание на больших высотах
3.6. Патология развития
4. Легочная гипертензия, обусловленная хроническим тромботическим и / или эмболическим заболеванием
4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий
4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий
4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухолевая, паразитарная, инородным телом)
5. Смешанные причины
Саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, сдавление легочных сосудов (лимфоаденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастенит)

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

Термин ПЛГ был принят "Эвианской клинической классификацией" из-за повсеместного его применения и привычности, а также из-за того, что в последние 50 лет он широко использовался в научных и клинических исследованиях. Однако слово "первичная" подразумевает использование термина "вторичная", от которого эвианская версия отказалась из-за того, что он объединял очень разнообразную группу патологий. Во избежание любых недоразумений в г. Венеции было решено, что 1-я категория, называемая "первичной легочной гипертензией — ПЛГ", должна включать следующие 3 группы: [1.1] идиопатическая легочная артериальная гипертензия — ИЛАГ, [1.2] семейная легочная артериальная гипертензия — СЛАГ, [1.3] легочная артериальная гипертензия, связанная с факторами риска или другими состояниями (ассоциированная легочная артериальная гипертензия — АЛАГ).

Факторы риска и связанные с ЛАГ состояния

Фактором риска для ЛАГ является любой фактор или состояние, потенциально предрасполагающие

или способствующие развитию заболевания. Факторы риска включают лекарства и химические вещества, заболевания и фенотипы (возраст, пол). Термин "состояния, связанные с ЛАГ" используется, если выявляется статистически достоверное возрастание частоты ЛАГ при влиянии данного предрасполагающего фактора, но при отсутствии "постулата Коха" для случайных взаимосвязей. Поскольку абсолютный риск известных факторов риска для ЛАГ в целом низкий, вероятно, важную роль играют индивидуальная восприимчивость или генетическая предрасположенность. Во время Эвианского совещания в 1998 г. различные факторы риска и состояния, связанные с ЛАГ, были классифицированы соответственно силе их взаимосвязи с ЛАГ и их вероятной причинной роли. Определенными были названы взаимосвязи, выявленные в нескольких однонаправленных наблюдениях, включая крупное контролируемое или эпидемиологическое исследование с однозначным результатом. Очень вероятные взаимосвязи означали результаты нескольких однонаправленных исследований (в том числе крупных серий наблюдений и исследований), но в которых причина заболевания не была установлена. Вероятными считались взаимосвязи, выявленные в сериях

случаев, регистрах или на основании мнений экспертов. Маловероятными назывались предполагаемые факторы риска, связь которых с ЛАГ не была установлена в контролируемых исследованиях.

В табл. 2 в соответствии с уровнем доказательности суммированы факторы риска и состояния, связанные с ЛАГ, известные ранее, а также и новые, которые установлены недавно в нескольких сериях наблюдений или в отдельных описанных случаях. Новые воз-

Таблица 2
Факторы риска и состояния, связанные с ЛАГ, в зависимости от уровня доказательности

1. Лекарства и токсины	
1.1. Определенные	Аминорекс Фенфлюрамин Дексфенфлюрамин Токсичное рапсовое масло
1.2. Очень вероятные	Амфетамины L-триптофан
1.3. Вероятные	Мета-амфетамины Кокаин Химиотерапевтические препараты
1.4. Маловероятные	Антидепрессанты Оральные контрацептивы Эстрогеновые препараты Курение табака
2. Демографические и медицинские состояния	
2.1. Определенные	Пол
2.2. Возможные	Беременность Системная гипертензия
2.3. Маловероятные	Ожирение
3. Заболевания	
3.1. Определенные	ВИЧ-инфекция
3.2. Очень вероятные	Портальная гипертензия / болезни печени Заболевания соединительной ткани Врожденные шунты между системными и легочными сосудами
3.3. Вероятные	Патология щитовидной железы Гематологические заболевания: <ul style="list-style-type: none"> • Аспления после хирургической спленэктомии • Серповидноклеточная анемия • β-талассемия • Хронические миелопролиферативные заболевания Редкие генетические и метаболические нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение обмена гликогена типа 1a (болезнь фон Гирке) • Болезнь Гоше • Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рендю-Вебера-Ослера)

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

можные факторы риска включают гематологические заболевания, такие как аспления после хирургической спленэктомии [20], серповидноклеточная анемия [21], β -талассемия [22] и хронические миелопролиферативные заболевания [23] (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз с миелоидной метаплазией на фоне хронического миелолейкоза или миелодиспластического синдрома). К возможным факторам риска также относятся редкие генетические или обменные нарушения, такие как нарушение обмена гликогена типа 1a (болезнь фон Гирке) [24], болезнь Гоше [25] и наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рендю-Вебера-Ослера) [26].

Легочная вено-окклюзивная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз

По "Эвианской классификации" ЛВОБ отнесена к легочной венозной гипертензии, которая включает преимущественно заболевания левых отделов сердца; ЛКГ включен в последнюю разнородную группу ЛГ, вызванной заболеваниями, поражающими непосредственно легочные сосуды. Сходство патоморфологических черт и клинических проявлений, наряду с возможным развитием отека легких во время терапии эпопростенолом, дает основания предположить, что эти состояния могут встречаться вместе. Соответственно этому представляется логичным объединить ЛВОБ и ЛКГ в одну категорию ЛАГ. Фактически клинические проявления ЛВОБ и ЛКГ в целом похожи на ИЛАГ. Факторы риска и состояния, связанные с ЛАГ и ЛВОБ / ЛКГ, также сходные и включают склеродермию, ВИЧ-инфекцию, использование анорексигенов. Таким образом, в новой клинической классификации (см. табл. 1) группа 1 классификации ЛАГ имеет в составе подгруппу "ЛАГ, связанная со значительными изменениями вен или капилляров" (класс 1.4).

Классификация врожденных системно-легочных шунтов

Предлагаемая классификация врожденных системно-легочных шунтов учитывает тип и размер дефекта, наличие связанной с этим экстракардиальной патологии и состояние коррекции (табл. 3). Все эти факторы имеют отношение к развитию ЛГ, синдрома Эйзенменгера и прогнозу.

Синдром Эйзенменгера может быть вызван как простым, так и комплексным (около 30 % случаев) врожденным пороком сердца [27].

Среди простых пороков наиболее часто встречаются дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), после них — дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) и незаращение артериального протока [27]. Рассчитано, что у 10 % больных с ДМЖП любого размера старше 2 лет может развиваться синдром Эйзенменгера, а у больных с ДМПП — в 4-6 % случаев [28, 29]. ЛАГ и заболевания легочных сосудов развиваются у больных с пороками больших размеров, почти у всех больных с артериальным стволом, в 50 % случаев ДМЖП и у 10 % больных

Таблица 3
Классификация врожденных системно-легочных шунтов

1. Тип
Простой
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)
Открытый артериальный проток
Полный или частичный необструктивный аномальный легочный венозный возврат
Комбинированный
Описывается комбинация и определяется превалирующий дефект
Комплексный
Артериальный ствол
Единый желудочек с необструктивным легочным током крови
Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок
2. Размеры
Маленький (ДМПП ≤ 2 см и ДМЖП ≤ 1 см)
Большой (ДМПП > 2 см и ДМЖП > 1 см)
3. Связанная с шунтами экстракардиальная патология
4. Состояние коррекции
Нескорректированный
Частично скорректированный (возраст)
Скорректированный: спонтанно или хирургически (возраст)

с ДМПП [30]. Среди больных с ДМПП частота ЛАГ выше у больных с дефектами венозного синуса (16 %) по сравнению с дефектом *ostium secundum* (открытое овальное окно) (4 %) [31].

Развитие ЛАГ с патологией легочных сосудов, по-видимому, зависит от величины дефекта. Фактически только у 3 % больных с небольшим или среднего размера ДМЖП развивается ЛАГ [32, 33]. Напротив, при большом размере дефекта ($> 1,5$ см в диаметре) ЛАГ развивается в 50 % случаев. При небольшом дефекте (ДМЖП < 1 см, ДМПП < 2 см эффективного диаметра, оцениваемого при эхокардиографии) точная патофизиологическая роль порока сердца в развитии ЛАГ не выяснена.

У некоторых больных тяжелая ЛАГ развивается после "успешной" коррекции порока сердца. Во многих таких случаях остается неясным, имелись ли не-

обратимые повреждения легочных сосудов до хирургического вмешательства или заболевание легочных сосудов прогрессировало, несмотря на успешную коррекцию. Обычно рано проведенная коррекция предотвращает последующее развитие ЛАГ.

Патоморфология ЛАГ

ЛАГ включает различные формы ЛГ с разной этиологией, но со сходными клиническими проявлениями и во многих случаях со сходным ответом на лечение. Гистопатологические изменения при разных формах ЛАГ качественно одинаковые [5], но имеют количественные различия в распределении и преобладании патологических изменений различных компонентов сосудистой системы легких (артериолы, капилляры или вены). Приведенная ниже усовершенствованная патоморфологическая классификация была предложена на III Всемирном симпозиуме по ЛАГ в г. Венеции (табл. 4) [6].

Легочная артериопатия

Основными гистопатологическими чертами легочной артериопатии являются гипертрофия меди, утолщение интимы и адвентиция и комплексность повреждений.

Гипертрофия меди — это увеличение площади поперечного сечения пре- и интраацинарных легочных артерий. Это обусловлено как гипертрофией, так и гиперплазией гладкомышечных волокон, а также увеличением соединительно-тканного матрикса и эластических волокон в меди мышечных артерий.

Утолщение интимы может быть концентрическим пластинчатым, эксцентрическим и концентрическим непластинчатым. При ультраструктурном и иммуногистохимическом исследованиях клетки интимы имеют черты фибробластов, миофибробластов и гладкомышечных клеток.

Таблица 4
Патоморфологическая классификация васкулопатий при легочной гипертензии

(1) Легочная артериопатия^a (пре- и интраацинарные артерии)
Подгруппы
легочная артериопатия с изолированной гипертрофией меди
легочная артериопатия с гипертрофией меди и утолщением интимы (клеточное, фибротическое)
• концентрическое пластинчатое
• эксцентрическое, концентрическое непластинчатое
легочная артериопатия с плексиформным повреждением и / или дилатацией или артериитом
легочная артериопатия с изолированным артериитом
(1а) Описанное выше, но с сопутствующими изменениями вен и венул^a (клеточное и / или фибротическое утолщение интимы, мускуляризация)
(2) Легочная окклюзивная венопатия^a (вен различного размера и венул) с сопутствующей артериопатией или без нее
(3) Легочная микроваскулопатия^c с сопутствующей артериопатией и / или венопатией или без них
(4) Неклассифицируемые изменения
Атипичные гистопатологические черты или недостаточный образец легочных сосудов

Примечание: ^a — эти изменения типичны для групп 1.1. ИЛАГ, 1.2. СЛАГ и 1.3. АЛАГ клинической классификации (см. табл. 1); ^b — эти изменения типичны для группы 1.4.1. ЛВОБ клинической классификации (см. табл. 1); ^c — эти изменения характерны для группы 1.4.2. ЛКГ клинической классификации (см. табл. 1).

Утолщение адвентиция появляется в большинстве случаев ЛАГ, но трудно поддается оценке.

Комплексное повреждение. Плексиформное повреждение — это локальная пролиферация эндотелиальных каналов, заполненных миофибробластами, гладкомышечными клетками и соединительнотканым матриксом. Эти повреждения локализируются в месте ветвления артерий или в месте отхождения дополнительной артерии, дистальнее места выраженного облитерирующего утолщения интимы основной артерии. Частота плексиформных повреждений при ЛАГ остается невыясненной. С плексиформными повреждениями может быть связан артериит, который характеризуется некрозом стенки артерии с фибриноидным пропитыванием и инфильтрацией воспалительными клетками.

Все вышеописанные изменения являются типичными для групп 1.1 (ИЛАГ), 1.2 (СЛАГ) и 1.3 (АЛАГ) клинической классификации (см. табл. 1).

Легочная окклюзивная венопатия (легочная вено-окклюзивная болезнь)

На долю легочной окклюзивной венопатии приходится относительно небольшая часть всех случаев ЛГ; основные гистопатологические черты — распространенная диффузная окклюзия легочных венул и вен различного размера. Окклюзия просвета сосуда может быть сплошной или эксцентричной. Кроме того, может наблюдаться утолщение меди. При легочной окклюзивной венопатии обнаруживается большое количество гемосидерина как в цитоплазме альвеолярных макрофагов и альвеолоцитов II типа, так и в интерстиции. Капилляры переполняются кровью и выбухают, они могут быть настолько извилистыми, что иногда создают подобие легочного капиллярного гемангиоматоза. Легочные артериолы могут иметь черты ремоделирования с гипертрофией меди и фиброзом интимы. Плексиформные повреждения и фибриноидный артериит при легочной окклюзивной венопатии не описаны. Легочный интерстиций в междольковых перегородках часто отечный, при прогрессировании может развиваться интерстициальный фиброз. Лимфатические сосуды в легких и плевре также расширены. Эти изменения типичны для группы 1.4.1 клинической классификации (ЛВОБ, см. табл. 1).

Легочная микроваскулопатия (легочный капиллярный гемангиоматоз)

Легочная микроваскулопатия — другое редкое состояние, характеризующееся локальной пролиферацией легочных капилляров. Распределение легочной микроваскулопатии обычно панлобарное и очаговое. Патологически пролиферирующие капилляры инфильтрируют стенки артерий и вен, прорастая мышечный слой и перекрывая просвет сосуда. В участках пролиферации капилляров также присут-

ствует легочный гемосидероз в виде макрофагов и альвеолоцитов II типа, нагруженных гемосидерином. Аналогично легочной окклюзивной венопатии, при легочной микроваскулопатии артерии легких имеют выраженную гипертрофию мышечного слоя и утолщение интимы. Эти изменения характерны для группы 1.4.2. клинической классификации (ЛКГ, см. табл. 1).

Патогенез легочной артериальной гипертензии

До настоящего времени точно неизвестны процессы, инициирующие патологические изменения, характерные для ЛАГ, несмотря на то, что сегодня мы знаем гораздо больше о механизмах, вовлеченных в этот процесс. Установлено, что ЛАГ имеет многофакторную патофизиологию, включающую различные биохимические реакции и типы клеток. Повышение ЛСС связано с различными механизмами, в том числе с вазоконстрикцией, обструктивным ремоделированием стенки легочных сосудов, воспалением и тромбозом.

Легочная вазоконстрикция, вероятно, является ранним компонентом процесса формирования ЛГ [34]. Избыточная вазоконстрикция связана с патологической функцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках [35] и с эндотелиальной дисфункцией [10]. У больных с ЛАГ в плазме снижается уровень вазодилатирующего и антипролиферативного вещества, каким является вазоактивный интестинальный пептид [36].

Эндотелиальная дисфункция приводит к хроническому снижению продукции вазодилаторов, таких как оксид азота (NO) и простациклин, наряду с избыточной выработкой вазоконстрикторов, таких как тромбоксан A2 (TxA2) и эндотелин-1 (ET-1) [10]. Многие из этих нарушений повышают сосудистый тонус и способствуют ремоделированию сосудов.

Процесс ремоделирования легочных сосудов охватывает все слои сосудистой стенки и характеризуется пролиферативными и обструктивными изменениями с участием нескольких типов клеток, включая эндотелиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты [6, 7]. Кроме того, в адвентиции повышается продукция экстрацеллюлярного матрикса, в том числе коллагена, эластина, фибронектина и тенасцина [17]. По-видимому, при ЛГ в зависимости от тяжести заболевания стимулируется продукция ангиопоэтина-1, ангиогенного фактора, необходимого для развития сосудистой системы легких [38].

Также в развитии ЛАГ играют роль воспалительные клетки и тромбоциты. Фактически воспалительные клетки участвуют во всех патологических изменениях при ЛАГ, и в плазме больных с ЛАГ повышается уровень провоспалительных цитокинов [39]. Также у больных ЛАГ выявляется нарушение метаболизма серотонина, легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах [40].

У больных ЛАГ выявляются протромботические нарушения [41], и тромбы присутствуют как в микроциркуляторном русле, так и в эластических легочных артериях [6]. Фактически у больных ИЛАГ повышены уровни как фибропептида А, что отражает активность тромбина [42], так и ТхА₂ [43].

Несмотря на выявление мутаций в BMPR2 в большинстве случаев СЛАГ [8, 9], патобиологические связи между генетическими нарушениями и развитием легочного сосудистого гипертензивного заболевания не подтверждены. С другой стороны, высокая частота "истинной" спорадической ИЛАГ и снижение распространенности СЛАГ (проявления заболевания развиваются только в 20 % случаев мутации гена BMPR2) позволяют предположить, что для развития заболевания требуются дополнительные триггеры. Этими механизмами могут быть вторичные соматические мутации при нестабильном BMPR2 [44], полиморфизм генов, связанных с ЛАГ (ген-транспортер серотонина 5HTT [40], ген NO-синтазы (eс-NOS) [45] и ген карбамил-фосфатсинтазы (CPS) [46]) или любые воздействия, способные нарушать контроль роста клеток легочных сосудов. Кроме того, могут существовать другие, пока неизвестные гены, имеющие отношение к цепочке BMP / TGF- β . На самом деле мутации рецепторов TGF- β , активин-рецептороподобной киназы 1 (ALK-1) и эндоглина выявляются у больных ЛАГ с индивидуальным или семейным анамнезом наслед-

ственной геморрагической телеангиоэктазии или болезни Рендю–Вебера–Ослера [26, 47].

Несмотря на то, что при ЛАГ установлены многие патобиологические механизмы в клетках и тканях, точные взаимодействия этих механизмов в инициации и прогрессировании патологических процессов изучены недостаточно хорошо. Вероятные теоретические взаимосвязи (рис. 1) включают классические взаимоотношения между генетической предрасположенностью и факторами риска, которые могут индуцировать изменения в клетках различных типов (гладкомышечные, эндотелиальные, воспалительные клетки, тромбоциты) и в экстрацеллюлярном матриксе легочной системы микроциркуляции. Дисбаланс между тромбогенными, митогенными, провоспалительными и вазоконстрикторными факторами в противоположность антикоагулянтным, антимитотическим и вазодилатирующим механизмам могут инициировать и закреплять такие процессы, как вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз и воспаление в системе легочной микроциркуляции. Эти механизмы ответственны за возникновение и прогрессирование патологических обструктивных изменений, типичных для ЛАГ. Последующее нарастание ЛСС ведет к перегрузке правого желудочка и затем к правожелудочковой недостаточности и смерти.

Для выяснения, какие из этих нарушений являются причиной ЛАГ и на какие лучше всего направ-

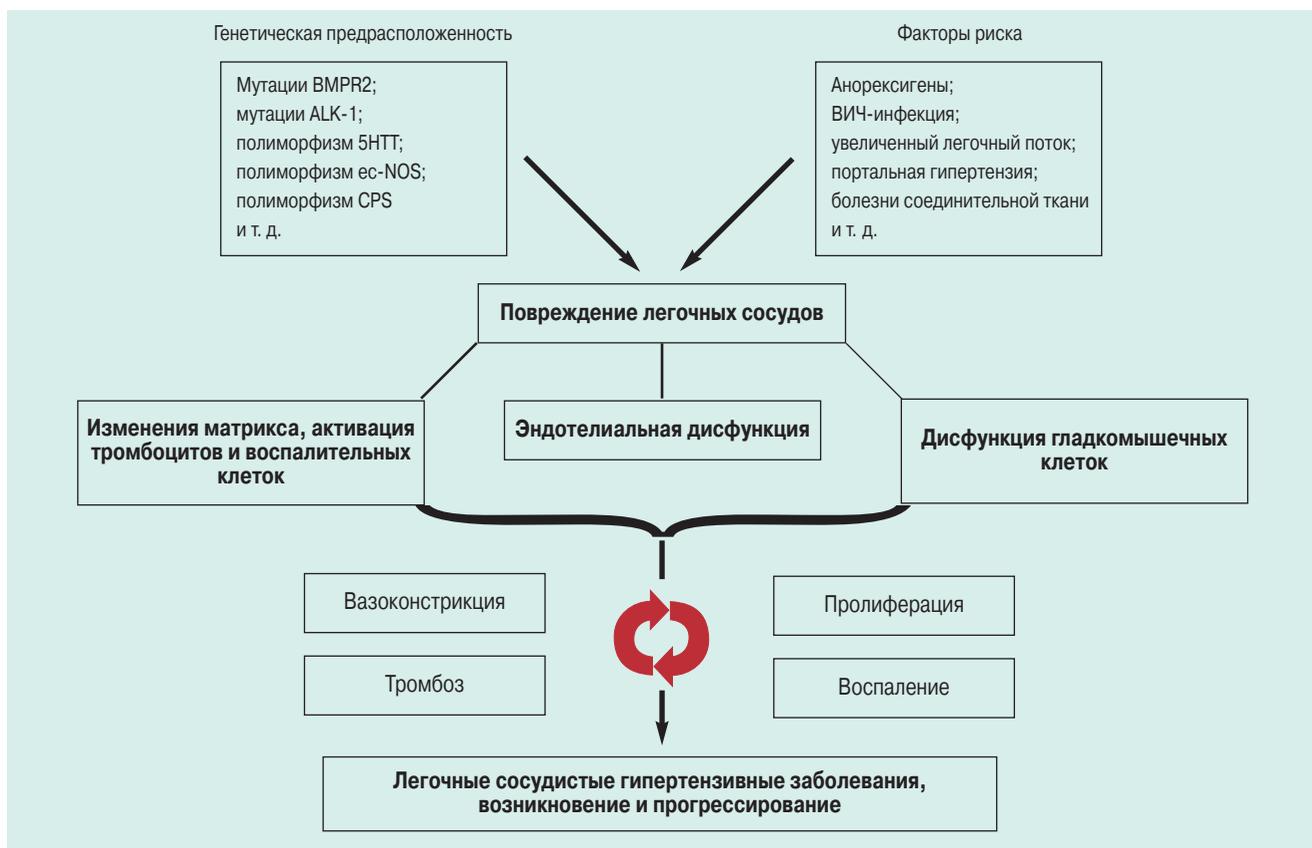


Рис. 1. Легочная артериальная гипертензия: потенциальные патогенетические и патобиологические механизмы

Примечание: BMPR2 — ген костного морфогенетического рецепторного протеина 2; ALK-1 — ген активин-рецептороподобной киназы 1; 5HTT — ген-транспортер серотонина; eс-NOS — ген NO-синтазы; CPS — ген карбамил-фосфатсинтазы.

лать лечение этого заболевания, требуются дальнейшие исследования.

Диагностика

Процесс диагностики ЛГ требует проведения ряда исследований, направленных на установление диагноза, определение клинического класса ЛГ и типа ЛАГ и оценку функциональных и гемодинамических нарушений. В практике удобно использовать последовательный подход, состоящий из 4 этапов (рис. 2):

- I. Клиническое подозрение о ЛГ.
- II. Установление диагноза ЛГ.
- III. Определение клинического класса ЛГ.
- IV. Оценка типа ЛАГ, физической толерантности, гемодинамики.

Клиническое подозрение о ЛГ

Клиническое подозрение о ЛГ должно возникать в любом случае одышки без явных признаков сердечного или легочного заболевания или у больных с имеющимся заболеванием сердца или легких при нарастании одышки, которое нельзя объяснить этим заболеванием. Симптомы ЛГ [48] также включают утомляемость, слабость, ангинозные боли в грудной клетке, синкопальные состояния и вздутие живота. Симптомы в покое появляются только в далеко зашедших случаях.

Физикальные признаки ЛГ [48] могут потребовать определенного опыта для их оценки. К ним относятся усиление сердечных тонов по левой парастернальной линии, усиление легочного компонента II тона, пансистолический шум трикуспидальной регургитации, диастолический шум недостаточности легочных клапанов и правожелудочковый III тон. Набухание шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит и похолодание конечностей характерны для более развернутой стадии заболевания с признаками правожелудочковой недостаточности в покое. Также может иметь место центральный цианоз (а иногда периферический и смешанный цианоз). Аускультация легких, как правило, не выявляет изменений.

Клиническое подозрение о ЛГ появляется, когда эти признаки возникают на фоне состояния, которое может сопровождаться ЛАГ, например, ЗСТ, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца с системно-легочными шунтами. При наличии этих предрасполагающих заболеваний некоторые эксперты высказываются за периодическое скрининговое обследование таких больных с целью выявления асимптоматической ЛГ на ранней ее стадии [49] (см. ниже раздел "Особые состояния").

Наконец, ЛГ может быть заподозрена при изменениях электрокардиограммы, рентгенограммы органов грудной клетки или при эхокардиографии, которые выполнялись по другим клиническим причинам.

Установление диагноза ЛГ

Этот этап требует проведения исследований, которые способны подтвердить диагноз ЛГ. К таким исследованиям относятся ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки и доплер-эхокардиография (Д-ЭхоКГ).

ЭКГ

ЭКГ может дать предположительную или подтверждающую информацию о ЛГ при появлении гипертрофии и растяжения правого желудочка и дилатации правого предсердия. Гипертрофия правого желудочка выявляется на ЭКГ у 87 % больных, а отклонение электрической оси сердца вправо – у 79 % больных с ИЛАГ [48]. Однако ЭКГ недостаточно чувствительна (55 %) и специфична (70 %), чтобы быть скрининговым методом для диагностики ЛАГ [50]. Нормальная ЭКГ не исключает наличия тяжелой ЛАГ.

Рентгенограмма органов грудной клетки

У 90 % больных с ИЛАГ в момент постановки диагноза имеются изменения на рентгенограмме органов грудной клетки [48]. Они включают расширение легочной артерии, которая при контрастировании "теряет" периферические ветви. Также можно увидеть увеличение правых предсердия и желудочка, которое прогрессирует в развернутой стадии заболевания.

I. Подозрение на ЛГ	Симптомы и данные врачебного осмотра, результаты скрининговых мероприятий, случайные находки
II. Установление диагноза ЛГ	ЭКГ, рентгенография легких, эхокардиография
III. Определение клинического класса ЛГ	Легочные функциональные тесты и газовый анализ крови, вентиляционно-перфузионное сканирование легких, компьютерная томография (КТ) легких высокого разрешения (КТВР), спиральная КТ, ангиография легочных сосудов
IV. Оценка типа ЛАГ: тип	Анализ крови и иммунологические исследования, анализ на ВИЧ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
Физическая толерантность	Тест с 6-минутной ходьбой, пиковое потребление кислорода (VO ₂);
гемодинамика	Катетер изация правых отделов сердца + сосудистая реактивность

Рис. 2. Диагностический подход при ЛГ

Рентгенография органов грудной клетки позволяет достаточно надежно исключить связанные с ЛГ среднетяжелые и тяжелые заболевания легких и легочную венозную гипертензию, обусловленную патологией левых отделов сердца. Однако нормальная рентгенограмма органов грудной клетки не исключает легкую посткапиллярную легочную гипертензию на фоне заболеваний левых отделов сердца или ЛВОБ.

Допплер-эхокардиография

Д-ЭхоКГ является превосходным неинвазивным скрининговым методом для больных с подозрением на ЛГ. Д-ЭхоКГ позволяет оценить систолическое давление в легочной артерии (сДЛА) и может дать дополнительную информацию о причине и последствиях ЛГ. При отсутствии обструкции выходного отдела правого желудочка сДЛА эквивалентно систолическому давлению в правом желудочке (сДПЖ). сДПЖ рассчитывается при измерении скорости потока систолической регургитации на уровне трехстворчатого клапана v и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле: $\text{сДПЖ} = 4v^2 + \text{ДПП}$. ДПП — либо стандартизованная величина, либо рассчитывается по параметрам нижней полой вены [51] или величине расширения югулярной вены. Поток трикуспидальной регургитации можно измерить у большинства больных ЛГ (74 %) [52]. В большинстве исследований получена выраженная корреляция (0,57–0,93) между величинами сДЛА, измеренными при Д-ЭхоКГ и при катетеризации правых отделов сердца (КПС) [53]. Однако для минимизации ложноположительных результатов [54] важно определить при Д-ЭхоКГ специфические показатели, подтверждающие диагноз ЛГ.

Разброс сДПЖ у здоровых лиц хорошо изучен. В большой популяции мужчин и женщин в возрасте от 1 до 89 лет сДПЖ было 28 ± 5 мм рт. ст. (разброс 15–57 мм рт. ст.). сДПЖ повышается с возрастом и увеличением индекса массы тела [55]. В соответствии с этими данными легкую ЛГ можно определить как сДПЖ примерно 36–50 мм рт. ст. или скорость трикуспидальной регургитации в покое 2,8–3,4 м/с (принимая за норму ДПП 5 мм рт. ст.). Следует заметить, что такое определение влечет в некотором числе случаев гипердиагностику ЛГ, особенно у пожилых, и при наличии клинической картины ЛГ (класс II–III по Нью-Йоркской классификации Ассоциации Сердца — NYHA) необходимо подтвердить диагноз с помощью КПС. У асимптоматических больных (класс I по NYHA) следует исключать сопутствующие ЗСТ и повторить ЭхоКГ через 6 мес. Необходимо иметь в виду, что установление повышенного сДПЖ не определяет точку, в которой повышенное сДПЖ становится клинически значимым, а прогнозирует дальнейшие последствия этого повышения и / или требует специфической терапии. Также следует принимать во внимание возможность ложноотрицательных результатов Д-ЭхоКГ даже при больших клинических подозрениях [56].

При подтверждении диагноза ЛГ и оценке ее тяжести важную роль играют дополнительные доплер-эхокардиографические параметры, в том числе размеры и функция правого и левого желудочков, изменения трикуспидального, митрального клапанов и клапана легочной артерии, фракция выброса правого желудочка и параметры наполнения левого желудочка, размеры нижней полой вены и перикардальный выпот [57, 58].

Помимо выявления ЛГ, Д-ЭхоКГ позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин ЛГ и начать фазы III и IV диагностического процесса. Д-ЭхоКГ может выявить патологию клапанов и миокарда левых отделов сердца, которые становятся причиной легочной венозной гипертензии (клинический класс 2), врожденные пороки сердца с системно-легочными шунтами (клинический класс 1.3.2). Внутривенное введение контрастного вещества может выявить незарощенное овальное окно или небольшой дефект МПП по типу венозного синуса, которые можно пропустить при стандартной Д-ЭхоКГ. Потребность в трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭ-ЭхоКГ) возникает редко, это исследование обычно используется для подтверждения наличия и оценки точного размера маленького дефекта МПП.

Определение клинического класса ЛГ

Следующим шагом после установления диагноза ЛГ является определение клинического класса в соответствии с Венецианской клинической классификацией (см. табл. 1) [1]. Это требует применения обязательных методов исследования, таких как Д-ЭхоКГ (как описано выше), легочных функциональных тестов, в том числе исследования газового состава артериальной крови, и вентиляционно-перфузионного (V/Q) сканирования легких. При необходимости в отдельных ситуациях могут использоваться дополнительные методы, такие как компьютерная томография легких (КТ) высокого разрешения (КТВР), спиральная КТ, ангиография легочных сосудов.

Легочные функциональные тесты и исследование газового состава артериальной крови

Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови могут оценить вклад лежащих в основе ЛГ заболеваний дыхательных путей или легочной паренхимы. У больных с ЛАГ обычно снижена диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLco) (как правило, в пределах 40–80 %_{долж.}) и уменьшены легочные объемы в легкой или умеренной степени. В результате альвеолярной гипервентиляции напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) может слегка снижаться или оставаться нормальным, а напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) снижается. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как причина гипоксической ЛГ диагностируется на основании

необратимой бронхиальной обструкции [59], выявляемой обычно при измерении объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Такие больные наряду с ограничением воздушного потока и увеличением остаточного объема часто имеют нормальное или повышенное PaCO₂ и снижение DLco. Эмфизема сегодня диагностируется с помощью КТВР. Снижение легочных объемов при одновременном снижении DLco может означать наличие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). КТВР является основным способом оценки тяжести ИЗЛ [60]. При клиническом подозрении на обструктивное апноэ / гипопноэ сна и десатурацию в ночное время проводится скрининговая оксиметрия и полисомнография в течение ночи.

Вентиляционно-перфузионное (V / Q) сканирование легких

При ЛАГ V / Q сканирование может быть полностью нормальным. Однако это исследование может выявить маленькие периферические несегментарные дефекты перфузии. Эти участки нормально вентилируются, следовательно, соотношение V / Q будет изменено. V / Q сканирование легких является способом диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ, клинический класс 4) [61]. При ХТЭЛГ дефекты перфузии обычно располагаются на долевым и сегментарном уровне, что отражается сегментарными дефектами перфузии при ее графическом изображении. Поскольку эти участки вентилируются нормально, то дефекты перфузии не совпадают с дефектами вентиляции. При дифференциальной диагностике ИЛАГ и ХТЭЛГ V / Q сканирование легких обладает высокой чувствительностью (90-100 %) и специфичностью (94-100 %) [61]. Однако дефекты перфузии, не совпадающие с вентиляционными, также могут выявляться при ЛВОБ. Такие пациенты нуждаются в тщательном дальнейшем обследовании (см. раздел по КТВР). У больных с паренхиматозными заболеваниями легких дефекты перфузии совпадают с вентиляционными дефектами.

КТВР легких

КТВР дает детальную информацию о состоянии легочной паренхимы и облегчает диагностику ИЗЛ и эмфиземы. Наличие интерстициальных признаков, сходных с теми, что встречаются при левожелудочковой недостаточности, таких как диффузные центральные затемнения по типу "матового стекла" и утолщение междольковых перегородок, позволяет заподозрить ЛВОБ; дополнительными признаками являются лимфоаденопатия, плевральные затемнения и выпот [62]. Диффузное двухстороннее утолщение междольковых перегородок и наличие маленьких центрилобулярных округлых затемнений с нечетким контуром дает основание предположить ЛКГ.

Спиральная КТ легких с контрастным усилением, ангиография легочных сосудов и магнитно-резонансная томография

Спиральная КТ легких с контрастным усилением показана больным с ЛГ, у которых V / Q сцинтиграфия легких выявила сегментарные или субсегментарные дефекты перфузии при нормальной вентиляции, т. е. получено изменение V / Q соотношения, что может быть свидетельством хронической тромбоэмболии легких. КТ признаками хронической тромбоэмболической болезни являются полная окклюзия легочных артерий, дефекты наполнения после тромбов, реканализация и стенозы, или сетчатость [63, 64].

Традиционная ангиография легких по-прежнему необходима в диагностике ХТЭЛГ для более тщательного выявления больных, которым показана эндартериэктомия [61]. Легочная ангиография более точная для выявления дистальной обструкции сосудов и также показана в случаях сомнительного результата спиральной КТ с контрастированием у больных с клиническим и сцинтиграфическим подозрением на ХТЭЛГ. Эта процедура достаточно безопасна даже для больных с тяжелой ЛГ при выполнении опытными сотрудниками. Полезные технические детали включают использование современных контрастных препаратов, раздельное введение в правую и левую ветвь и множественные снимки.

С возрастающей частотой у больных с ЛАГ применяется магнитно-резонансная томография для оценки патологических и функциональных изменений как сердечной, так и легочной циркуляции [63]. Однако необходимо накопление дополнительного опыта, прежде чем сделать это исследование рутинным для больных с ЛАГ.

Оценка ЛАГ (тип, физическая толерантность, гемодинамика)

После того, как определен клинический класс ЛАГ (клинический класс 1), могут потребоваться дополнительные исследования для точного определения типа ЛАГ и для оценки физической толерантности и гемодинамики.

Исследование крови и иммунология

Необходимы рутинный общий и биохимический анализы крови и исследование функции щитовидной железы. Следует также выполнить скрининговое обследование на тромбофилию, включающее антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). ЗСТ диагностируются первоначально по клиническим и лабораторным критериям и по аутоиммунному скринингу, включающему антиядерные антитела (АНА), к которым относятся антицентромерные антитела, анти-SCL70 и рибонуклеарный протеин (RNP). Около трети больных с ИЛАГ имеют положительный, но низкий титр АНА ($\leq 1 : 80$) [65]. Больные со значительным повышением

АНА и / или с клинической картиной, подозрительной в отношении ЗСТ, нуждаются в дальнейшем серологическом обследовании и консультации ревматолога. Наконец, все больные должны быть обследованы на ВИЧ-инфекцию.

Ультразвуковое обследование органов брюшной полости

Цирроз печени и / или портальную гипертензию можно надежно исключить при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Использование цветного доплера также помогает отличить пассивную портальную гипертензию в результате правожелудочковой недостаточности от портальной гипертензии, вызванной повышением транспеченочного венозного градиента на фоне цирроза печени. Использование контрастных веществ улучшает диагностику [66]. Диагноз портальной гипертензии можно подтвердить, определив повышенный градиент между свободным давлением и давлением заклинивания в печеночной вене при КПС (см. раздел "Порто-пульмональная гипертензия") [67].

Физическая толерантность

Объективная оценка толерантности к физической нагрузке у больных с ЛАГ является важным способом установления тяжести болезни [68, 69] и эффективности лечения [70, 71]. Наиболее часто при ЛГ используются такие нагрузочные тесты как тест с 6-минутной ходьбой (6МТ) и кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с оценкой параметров газообмена.

6МТ является недорогим и технически простым методом [72]. Он прогнозирует выживаемость при ИЛАГ и отрицательно коррелирует с оценкой функционального статуса по NYHA [68]. При проведении 6МТ обычно используют шкалу Борга, которая определяет субъективную степень тяжести одышки на фоне физической нагрузки. Снижение сатурации артериальной крови $> 10\%$ во время 6МТ в 2,9 раз увеличивает риск летального исхода в течение 26 мес. в среднем [73]. 6МТ является традиционным "первичным" конечным показателем в большинстве клинических контролируемых исследований у больных с ЛАГ [70].

КПНТ позволяет измерять показатели вентиляции и газообмена во время физической нагрузки, что дает дополнительную патофизиологическую информацию помимо той, которую обычно получают при стандартном нагрузочном тестировании. У больных с ЛАГ, как правило, снижаются пиковое VO_2 , пиковая мощность работы, соотношение динамики VO_2 к динамике мощности работы на фоне нагрузки, анаэробный порог и пиковый кислородный пульс; у них увеличиваются легочная вентиляция VE и VCO_2 , отражающие неэффективность вентиляции [69]. Пиковое VO_2 коррелирует с прогнозом у больных ЛАГ [69].

КПНТ использовалось в недавно проведенных мультицентровых исследованиях, но этот тест не

подтвердил улучшение, полученное при 6МТ [74, 75]. Возможное объяснение этому факту состоит в том, что КПНТ технически более сложное исследование, чем 6МТ, и результаты КПНТ могли зависеть от опыта исследователей. Другое объяснение заключалось в недостаточной чувствительности КПНТ при оценке эффективности лечения, которая могла быть менее выражена при максимальных нагрузках по сравнению с субмаксимальными.

Гемодинамика

Для подтверждения диагноза ЛАГ, оценки тяжести гемодинамических изменений и исследования реактивности сосудов малого круга кровообращения необходима КПС. При этом всегда следует оценивать следующие параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС), ДПП, ДЛА (систолическое, диастолическое и среднее), давление заклинивания в легочных капиллярах (ЛДЗ), сердечный выброс (путем термодилуции или методом Фика в случаях системно-легочных шунтов), кровяное давление, легочное и системное сосудистое сопротивление, сатурацию кислорода артериальной и смешанной венозной крови (и сатурацию в верхней полой вене в случаях системно-легочных шунтов).

Диагноз ЛАГ выставляют при среднем ДЛА > 25 мм рт. ст. в покое или > 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, ЛДЗ ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 мм рт. ст./л/мин (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца требуется в редких ситуациях, когда нельзя надежно измерить ЛДЗ.

Подтверждение диагноза путем КПС требуется у пациентов с клинической картиной ЛГ (классы II и III по NYHA) с легкой ЛГ при оценке по Д-ЭхоКГ (см. выше) с целью выявления больных, которым необходимы дальнейшие диагностические исследования и лечение. Измерение ЛДЗ помогает различить артериальную и венозную ЛГ у больных с сопутствующим поражением левых отделов сердца.

КПС также важна для больных с уже установленным диагнозом среднетяжелой и тяжелой ЛАГ в связи с тем, что гемодинамические параметры имеют прогностическое значение [2].

Повышение среднего ДПП, среднего ДЛА, снижение сердечного выброса и центральной венозной сатурации кислорода связано с наиболее неблагоприятным прогнозом у больных с ИЛАГ. Измерение гемодинамических показателей позволяет установить патогенез ИЛАГ у конкретного больного, рассчитав формулу прогноза [2], которую также применяют для оценки отдаленных результатов новых методов лечения или выживаемости [76–78]. Однако эта формула была выведена почти 15–20 лет назад и не вполне подходит для нынешней популяции больных ЛАГ.

Результаты неконтролируемых исследований допускают, что длительное назначение антагонистов кальция увеличивает выживаемость в редких случаях "остро" реагирующих на это лечение больных по

сравнению с не ответившими на терапию [79]. В целом принято, что больных, у которых возможен благоприятный прогноз в результате длительного лечения антагонистами кальция, можно выявить при остром вазодилатационном тесте во время КПС [80]. Однако предполагается, что для полной уверенности в таком прогнозе необходима и положительная реакция в остром тесте на вазореактивность, и стабильный эффект от длительного лечения антагонистами кальция [81].

Для снижения риска возможных осложнений острый вазодилатационный тест следует проводить, используя только легочные вазодилататоры короткого действия во время первой КПС в клинических центрах, имеющих опыт таких исследований [82]. В настоящее время для острого теста используют внутривенный простаглицлин или аденозин и ингаляционный NO [83, 84]. Периоды полувыведения, дозы и длительность введения представлены в табл. 5.

Реакция в остром тесте на вазореактивность считается положительной, если среднее ДЛА снижается на ≥ 10 мм рт. ст. и достигает абсолютной величины ≤ 40 мм рт. ст. при повышении или неизменной величине сердечного выброса (больные с положительной острой реакцией) [11, 81, 85]. Такой результат наблюдается только у 10–15 % больных с ИЛАГ [81, 83]. У больных с положительной острой реакцией более вероятен стабильный положительный эффект от длительного лечения высокими дозами антагонистов кальция, и это единственная категория больных, которых можно безопасно лечить этими препаратами. Эмпирическое назначение антагонистов кальция без проведения острого теста на вазореактивность крайне нежелательно из-за возможных тяжелых побочных эффектов.

Больные с положительной долговременной реакцией на высокие дозы антагонистов кальция — это больные с I или II функциональным классом по NYHA и почти нормальными показателями гемодинамики после нескольких месяцев монотерапии антагонистами кальция. Только около половины больных с ИЛАГ, положительно ответивших на острый вазодилатационный тест, положительно отвечают и на длительное лечение антагонистами кальция [81], и только в этих случаях допускается продолжение лечения антагонистами кальция в качестве монотерапии.

Целесообразность острого теста на вазореактивность и длительного лечения антагонистами кальция

больных с ЛАГ на фоне ЗСТ или врожденных пороков сердца менее изучена по сравнению с ИЛАГ [81, 86]. Однако эксперты полагают, что у этих больных также следует проводить острый тест на вазореактивность и в соответствующих случаях оценивать эффект длительного лечения антагонистами кальция.

Биопсия легких

Открытая или торакокопическая биопсия легких сопровождается значительным риском осложнений и летального исхода. В связи с низкой вероятностью влияния результатов этой процедуры на диагноз и лечение рутинное проведение биопсии легких нежелательно.

Оценка тяжести

Показано, что определить прогноз больных с ИЛАГ можно по нескольким показателям, оцененным исходно и после целенаправленного лечения [71]. Для других видов ЛАГ, таких как ЛАГ на фоне ЗСТ, врожденных системно-легочных шунтов, ВИЧ-инфекции и портальной гипертензии, получено очень мало информации. В этих ситуациях на исход заболевания могут влиять дополнительные факторы. Фактически, больные с ЛАГ на фоне ЗСТ имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с ИЛАГ, а ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов прогрессирует медленнее, чем ИЛАГ.

В практике прогностическое значение одиночного показателя у конкретного больного меньше, чем нескольких конкордантных признаков (табл. 6).

Клинические показатели

Среди клинических показателей у больных с ИЛАГ, получающих традиционное лечение, четкое прогностическое значение имеет исходный функциональный класс по NYHA [2]. Прогностическое значение этого признака сохраняется и через 3 мес. лечения эпопростенолом [77, 87]. Наличие правожелудочковой недостаточности до начала лечения эпопростенолом является негативным прогностическим фактором [87]. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенная в г. Эвиане, адаптировала классификацию NYHA для больных ЛАГ (функциональная классификация NYHA / ВОЗ),

Таблица 5
Способы введения, период полувыведения, дозы и длительность назначения наиболее часто используемых препаратов для легочных вазодилатационных тестов

Препарат	Путь введения	Период полувыведения	Дозы ^а	Повышение доз ^б	Длительность введения ^с
Эпопростенол	внутривенно	3 мин	2–12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Аденозин	внутривенно	5–10 с	50–350 мкг/кг/мин	50 мкг/кг/мин	2 мин
NO	ингаляционно	15–30 с	10–20 ppm	-	5 мин ^д

Примечание: ^а — приведены первоначальная и максимальная дозы; ^б — ступенчатое повышение дозы на указанную величину; ^с — длительность каждой ступени; ^д — доза NO повышается однократно в указанных пределах.

Таблица 6
Прогностические показатели при ИЛАГ

Клинические показатели
Функциональный класс по NYHA
Функциональный класс по NYHA на фоне длительного лечения эпопростенолом
Правожелудочковая недостаточность в анамнезе
Толерантность к физической нагрузке
Расстояние, пройденное в 6МТ
Расстояние, пройденное в 6МТ, на фоне длительного лечения эпопростенолом
Пиковое VO ₂
Эхокардиографические показатели
Перикардиальный выпот
Размер правого предсердия
Индекс эксцентричности левого желудочка
Допплеровский индекс правого желудочка (индекс Tei)
Гемодинамические показатели
Давление в правом предсердии
Среднее ДЛА
Сердечный выброс
Смешанная венозная сатурация кислорода
Положительная реакция в остром вазодилатационном тесте
Снижение ЛСС < 30 % через 3 мес. лечения эпопростенолом
Показатели крови
Гиперурикемия
Исходный уровень мозгового натрийуретического пептида
Уровень мозгового натрийуретического пептида через 3 мес. лечения эпопростенолом
Тропонин
Норадреналин плазмы
Эндотелин-1 плазмы

и многие клиницисты используют обе классификации, которые почти идентичны (табл. 7) [11, 12].

Толерантность к физической нагрузке

Несколько исследователей показали, что большое прогностическое значение при ЛАГ имеет 6МТ: Miyamoto *et al.* [68] продемонстрировали, что больные с ИЛАГ, проходившие менее 332 м, имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с теми, кто проходил большее расстояние.

В другом исследовании рассчитано, что у больных с ИЛАГ при увеличении пройденного расстоя-

ния на 50 м риск летального исхода уменьшался на 18 % [73]. Предварительные данные показали, что десатурация артериальной крови > 10 % во время 6МТ повышала риск летального исхода в течение среднего периода наблюдения в 26 мес. в 2,9 раза [73]. У больных с III или IV функциональным классом по NYHA, проходивших < 250 м до начала лечения эпопростенолом или < 380 м через 3 мес. лечения эпопростенолом, прогноз был хуже, чем у больных, проходивших большее расстояние [87]. Абсолютное изменение в расстоянии, пройденном за 6 мин, на фоне лечения эпопростенолом не имело прогностического значения.

Пиковое VO₂ < 10,4 мг/кг/мин, измеренное при КПНТ, коррелировало с худшим прогнозом у больных с ЛАГ [69].

Эхокардиографические показатели

Наличие перикардиального выпота и его размеры, оцененные при Д-ЭхоКГ, имеют четкое отношение к прогнозу у больных ИЛАГ [88, 89]. Кроме того, размеры правого предсердия и индекс эксцентричности левого желудочка прогнозируют исход у больных с ИЛАГ [89].

Допплеровский правожелудочковый индекс [90], или индекс Tei, — показатель, оценивающий как систолическую, так и диастолическую функцию правого желудочка, также имеет прогностическое значение при ЛАГ [91].

Показатели гемодинамики

Исходно повышенные средние ДПП и ДЛА, как и снижение сердечного выброса и центральной венозной сатурации кислорода, означают наиболее неблагоприятный прогноз при ИЛАГ [2]. Больные с положительным острым тестом на вазореактивность имеют лучший прогноз, чем больные с отрицательной острой реакцией на вазодилататоры [79, 83, 92].

При однофакторном анализе исходными гемодинамическими показателями, связанными с неблагоприятным исходом у больных ИЛАГ, в последующем получавших лечение эпопростенолом, были ДПП > 12 мм рт. ст. и среднее ДЛА < 65 мм рт. ст. [87], даже несмотря на то, что последний показатель не был

Таблица 7
Классификация функционального статуса больных с ЛГ по NYHA / ВОЗ [11, 12]

Класс	Описание
I	Больные с ЛГ без ограничений обычной физической активности; обычная физическая активность не вызывает усиления одышки, утомляемости, болей в грудной клетке или предобморочных состояний
II	Больные с ЛГ, имеющие легкое ограничение физической активности. Они не ощущают дискомфорта в покое, но нормальная физическая активность вызывает усиление одышки, утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
III	Больные с ЛГ с выраженным ограничением физической активности. В покое дискомфорта нет, но при нагрузках меньше обычных усиливается одышка, появляются утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
IV	Больные с ЛГ, которые не могут переносить никакую физическую нагрузку и у которых в покое могут быть признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и / или утомляемость также могут присутствовать в покое, и симптомы усиливаются почти при любой физической активности

Таблица 8
Уровни доказательности эффективности

Уровень А	Данные получены из множественных РКИ или метаанализов.
Уровень В	Данные получены из единственного РКИ или множественных исследований с гетерогенными результатами.
Уровень С	Соглашение (консенсус) или мнение экспертов и / или маленькие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Таблица 9
Классификация рекомендаций

Класс I	Доказательства и / или общее соглашение, что данная диагностическая процедура / метод лечения являются выгодными, эффективными, полезными.
Класс II	Противоречивые доказательства и / или расхождение мнений о целесообразности / эффективности метода лечения.
Класс IIa	Вес доказательства / мнения склоняется в пользу целесообразности / эффективности.
Класс IIб	Целесообразность / эффективность в меньшей степени подтверждена доказательствами / мнением экспертов.
Класс III ^a	Доказательство или общее соглашение, что лечение не полезно / неэффективно и в некоторых случаях может принести вред.

Примечание: ^a — использование класса III не рекомендуется ESC.

подтвержден другими исследователями [77]. Снижение ЛСС < 30 % относительно исходного уровня через 3 мес. лечения эпопростенолом также было связано с плохим прогнозом [87].

Исследование крови

У больных с ЛГ часто выявляется гиперурикемия, что коррелирует с гемодинамическими нарушениями (повышением ДПП) и повышенной летальностью при ИЛАГ [93]. Мозговой натрийуретический пептид повышается при перегрузке давлением правого желудочка и коррелирует со степенью тяжести правожелудочковой дисфункции и летальностью при ЛАГ [94].

С выживаемостью коррелируют и дополнительные нейрогормональные показатели плазмы, например норадреналин [95] и ЭТ-1 [96]. Недавно было показано, что уровень тропонина [97] как исходный, так и после целенаправленного лечения имеет прогностическое значение у больных с ЛАГ.

Лечение

Лечение ЛАГ традиционно имеет всего несколько трудноосуществимых вариантов [98]. Сегодня мы наблюдаем переход от медленного прогресса в этой области, занявшего несколько десятилетий, к большому числу РКИ, выполненных в последние несколько лет. В то же время существуют различные методы лечения, которые, согласно всеобщему мнению, являются эффективными (например, пероральные антикоагулянты, кислород, антагонисты кальция), хотя их эффективность не доказана в РКИ, и которые формально не имеют специфических показаний для назначения при ЛАГ.

Целью данного раздела является обзор всех видов лечения в соответствии с классификацией уровней

доказательности, как рекомендуется Комитетом ESC по практическим руководствам [16]. Кроме того, мы публикуем классификацию рекомендаций [16], учитываемую при оценке клинической эффективности методов лечения, которые по различным причинам не были исследованы в РКИ, например, пероральных коагулянтов, кислорода, антагонистов кальция, баллонной предсердной септостомии и / или трансплантации легких. В конце мы предлагаем алгоритм лечения ЛАГ, основанный на доказательствах [85] и описывающий показания для каждого метода лечения.

Предисловие к уровням доказательности и классификации рекомендаций

Система определения уровня доказательности во многом основана на числе РКИ, положительно оценивающих данную стратегию лечения [16] (табл. 8), и учитывает особые требования для редко встречающихся заболеваний. Единственная разница состоит в том, что мы не включили в группу В нерандомизированные исследования, поскольку все исследования по ЛАГ имеют небольшие размеры и, следовательно, они отнесены в группу С. В группу В включена категория "множественные РКИ с гетерогенными результатами", так как такая ситуация может возникнуть (и возникала), и эта формулировка более универсальная, даже если проведено единственное РКИ с положительным результатом. Анализ учитывал исследования и РКИ с участием больных с ЛАГ, опубликованные в реферативных журналах или представленные на недавних крупных совещаниях.

Система классификации уровней доказательности, основанная на числе РКИ, может иметь некоторые ограничения, которые следует учитывать и по возможности корректировать [99]. Фактически по мере проведения новых исследований уровень доказательности со временем может меняться. Кроме

Таблица 10

Классификация рекомендаций и уровней доказательности эффективности при ИЛАГ

Вид лечения	Класс рекомендаций			Уровень доказательности
	I	IIa	IIb	
Общие мероприятия		x		C
Пероральные антикоагулянты ^a		x		C
Диуретики	x			C
Дигоксин			x	C
Кислород ^b		x		C
Антагонисты кальция ^c	x			C
Эпопростенол	x			A
Трепростинил		x		B
Илопрост (ингаляционный)		x		B
Илопрост (внутривенный)		x		C
Берапрост			x	B
Босентан	x ^d			A
Ситаксентан ^e				B
Амбрисентан ^e				C
Силденафил	x ^d			A
Комбинированная терапия			x	C
Баллонная предсердная септостомия		x		C
Трансплантация легких	x			C

Примечание: ^a — IIa для ИЛАГ, IIb для других форм ЛАГ; ^b — если сатурация артериальной крови < 90 %; ^c — только у больных с положительным острым вазодилатационным тестом, I для ИЛАГ, IIb для других форм ЛАГ; ^d — IIa B при IV функциональном классе по NYHA; ^e — эти препараты в настоящее время изучаются в РКИ и класс рекомендаций для них не установлен.

того, система классификации не определяет размер РКИ как маленький, если его вес такой же, как РКИ большего размера. Кроме того, в отношении эффективности уровни доказательности не следует путать с уровнем клинической эффективности, который зависит от фармакодинамических эффектов действующего вещества и от его возможных побочных эффектов и недостатков (например, сложный путь введения). Так, метод лечения с более хорошим результатом, но оцененный только в одном или ни в одном РКИ, будет отнесен соответственно к группе В или С по сравнению с методом, имеющим худший результат и больше побочных эффектов, но оцененным более чем в одном РКИ, который будет отнесен к группе А. Органы фармакологического контроля могут дать разрешение на использование данного лечебного метода на основании единственного РКИ с достаточным размером выборки.

Соответственно этому классификация рекомендаций (табл. 9) основана на уровнях клинической эффективности.

Наконец, обе составляющие классификации рекомендаций и уровней доказательности дают полную характеристику каждого вида лечения (табл. 10). Класс рекомендаций не указан для лекарств, которые в настоящее время только изучаются в РКИ. Также приведены показания для каждого вида лечения, принятые в отдельных странах (табл. 11).

Общие мероприятия

Общие мероприятия включают ограничение влияния усугубляющих факторов и внешних воздействий

на больных с ЛАГ. Как и в других клинических ситуациях, значение таких мероприятий не исследовалось на научной основе, и рекомендации основаны только на мнении экспертов.

Класс рекомендаций IIa; уровень доказательности C.

Физическая активность. Остается неясным, может ли физическая активность оказывать негативное влияние на развитие и прогрессирование ЛАГ. Однако следует избегать появления таких неблагоприятных симптомов, как тяжелая одышка, обмороки и боли в грудной клетке. Для поддержания нормального состояния скелетной мускулатуры физическую нагрузку необходимо ограничить уровнем, не вызывающим никаких патологических проявлений. Следует избегать физических нагрузок после приема пищи или в условиях экстремальной температуры воздуха. Подбор уровня физической активности может улучшить качество жизни больных и снизить частоту патологических проявлений.

Путешествия / высотные условия. Гипоксия может усилить вазоконстрикцию у больных с ЛАГ, поэтому рекомендуется избегать гипобарической гипоксии, которая начинается на высоте между 1 500 и 2 000 м над уровнем моря. В салонах пассажирских самолетов условия эквивалентны высоте между 1 600 и 2 500 м, поэтому следует иметь в виду необходимость кислородотерапии во время перелетов у больных с ЛАГ. Планируя путешествие, следует собрать информацию о ближайшей к месту назначения клинике, занимающейся лечением ЛГ.

Профилактика инфекций. У больных с ЛАГ высокий риск развития пневмонии, которая в 7 % случаев приводит к летальному исходу. Легочные инфек-

ции у таких больных плохо переносятся и требуют активного распознавания и лечения. Рекомендуется вакцинация против гриппа и против пневмококка. В любом случае длительной лихорадки у больного с внутривенным катетером для постоянного введения эпопростенола следует исключить инфицирование катетера.

Беременность, контроль рождаемости и постменопаузальная терапия [100]. Беременность и роды у больных с ЛАГ связаны с повышенным риском ухудшения состояния и смерти [101, 102]. Несмотря на сообщения в литературе об успешном течении беременности у больных с ИЛАГ [103], женщинам детородного возраста настоятельно рекомендуются соответствующие методы контроля рождаемости. Существует соглашение между клиническими руководствами Американской ассоциации сердца (*American Heart Association*) и Американским колледжем кардиологов, которые рекомендуют избегать беременности, а женщинам с цианотическими врожденными пороками сердца, ЛГ и синдромом Эйзенменгера – прерывать. Консенсус экспертов *ESC* по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности подчеркивает, что тяжелые легочные сосудистые поражения, как давно известно, являются причиной смерти матери в 30-50 % [104]. Однако о наиболее приемлемом методе контроля рождаемости у таких женщин единого соглашения между экспертами нет. Безопасность гормональной контрацепции остается спорной из-за ее протромботи-

ческого влияния. С другой стороны, существующая сегодня доступность контрацептивов с низкими дозами эстрогенов и одновременная пероральная антикоагулянтная терапия могут снизить риск этих препаратов. Недавно проведенные исследования с участием большого числа больных не смогли выявить взаимосвязи между использованием гормональных контрацептивов и ЛАГ [105]. Некоторые эксперты высказываются за применение контрацептивов, не содержащих эстрогенов, или хирургическую стерилизацию, или барьерные контрацептивы. Остается неясным, можно ли рекомендовать гормональную терапию женщинам с ЛАГ в постменопаузальном периоде. Вероятно, ее можно проводить только в случаях непереносимости менопаузальных симптомов и только вместе с антикоагулянтами.

Уровень гемоглобина. Больные с ЛАГ высокочувствительны к снижению уровня гемоглобина. Любой тип анемии легкой степени следует активно лечить. С другой стороны, больные с длительно существующей гипоксией, например при шунтировании крови справа налево, склонны к развитию эритроцитоза с повышением гематокрита. При таких обстоятельствах, если у больного с клиническими проявлениями эритроцитоза (головная боль, сниженное внимание) гематокрит выше 65 %, показаны флеботомии (см. раздел по синдрому Эйзенменгера) [106].

Сопутствующие лекарственные препараты. Следует избегать назначения лекарственных препаратов, которые взаимодействуют с пероральными

Таблица 11
Показания для различных видов лечения, принятые в отдельных странах

Вид лечения	Страна	Показания	
		Этиология	Функциональный класс по NYHA / ВОЗ
Пероральные антикоагулянты	–	–	–
Диуретики	–	–	–
Дигоксин	–	–	–
Кислород ^a	–	–	–
Антагонисты кальция ^b	–	–	–
Эпопростенол	Европа ^a	ИЛАГ	III–IV
	США, Канада	ИЛАГ и ЛАГ при ЗСТ	III–IV
Трепростинил	США	ЛАГ	II–III–IV
Илопрост (ингаляционный)	Европейский союз	ИЛАГ	III
	Австралия	ИЛАГ, ЛАГ при ЗСТ и ХТЭЛГ	III–IV
Илопрост (внутривенный)	Новая Зеландия	ЛАГ	III–IV
Берапрост	Япония, Корея	ИЛАГ	II–III–IV
Босентан	Европейский союз	ЛАГ ^b	III
	США, Канада	ЛАГ	III–IV
Ситаксентанд	–	–	–
Амбрисентанд	–	–	–
Силденафил	–	–	–
Комбинированная терапия	–	–	–
Баллонная предсердная септостомия	–	–	–
Трансплантация легких	–	–	–

Примечание: ХТЭЛГ – неоперабельная хроническая тромбоземболическая ЛГ; ^a – эпопростенол в Европе не зарегистрирован Европейским Агентством по лекарствам как централизованное лечение, но разрешен в различных европейских странах на местной основе; ^b – эффективность доказана при ИЛАГ и ЛАГ при ЗСТ без выраженного интерстициального поражения легких.

антикоагулянтами или увеличивают риск желудочно-кишечных кровотечений. Даже если нестероидные противовоспалительные препараты, по данным одного случай-контролируемого исследования [105], по-видимому, не связаны с ЛАГ, их применение у больных с низким сердечным выбросом и преренальной азотемией может снизить клубочковую фильтрацию. Анорексигены, которые связывали с развитием ЛАГ, теперь изъяты из продажи. Влияние новых поколений анорексигенов на основе серотонина на ЛГ пока неизвестно, но сообщения о связанных с легочной патологией побочных эффектах этих препаратов до настоящего времени отсутствуют. Эффективность современного лечения "двухжелудочковой" сердечной недостаточности ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторами у больных с ЛАГ не доказана [107]. С другой стороны, эмпирическое назначение этих препаратов, даже в низких дозах, может привести к тяжелым побочным эффектам, таким как гипертензия и правожелудочковая недостаточность, и поэтому не рекомендуется.

Психологическая помощь. Средний возраст больных с ЛАГ составляет около 40 лет, и ограничение физической активности значительно меняет их образ жизни. Кроме того, зачастую они получают информацию об их заболевании из различных непрофессиональных источников, которая не всегда достоверна. По этим причинам многие больные ЛАГ страдают от различных тревожных или депрессивных состояний, которые существенно влияют на качество их жизни. В связи с этим очень важна роль экспертов в предоставлении больным адекватной информации [108] и при необходимости направлении к психологу или психиатру. Для правильного понимания заболевания и отношения к нему больных также полезно создание групп поддержки больных и их семей под руководством психолога или психиатра либо без такового [109].

Избирательная хирургия. Даже при отсутствии соответствующих исследований предполагается, что избирательная хирургия несет повышенный риск для больных с ЛАГ. Кроме того, риск еще более увеличивается с нарастанием функционального класса по NYHA и в случаях хирургических вмешательств на грудной и брюшной полостях. Пока не ясно, какой тип анестезии более желателен, но вероятно, эпидуральная анестезия лучше переносится больными, чем общая. Общая анестезия должна проводиться опытными анестезиологами при поддержке экспертов по ЛГ для подбора адекватной терапии в случае возможных осложнений. Больные, получающие внутривенный эпопростенол или подкожные инъекции трепростинила, имеют меньше проблем, чем пациенты, получающие пероральную или ингаляционную терапию. В последнем случае возможны проблемы с назначением средств для кратковременного наркоза и вспомогательной вентиляцией. Если предполагается длительное (более 12–24 ч) пребыва-

ние пациента без лечения, рекомендуется временный перевод на внутривенную терапию с последующим возвращением к первоначальным препаратам. Лечение антикоагулянтами следует прерывать на возможно меньший период и при этом проводить профилактику тромбоза глубоких вен.

Фармакологическое лечение

Лечение пероральными антикоагулянтами

Целесообразность применения пероральной антикоагулянтной терапии у больных с ЛАГ объясняется наличием таких традиционных факторов риска венозной тромбоэмболии как сердечная недостаточность и сидячий образ жизни, а также предрасположенностью к тромбоэмболии [41, 42] и тромботическим изменениям в системе легочной микроциркуляции [5, 6] и в эластических легочных артериях [110].

Подтверждение положительного эффекта пероральной антикоагулянтной терапии у больных с ИЛАГ или ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов, получено в ретроспективном анализе одноцентровых исследований [79, 111, 112]. Эти исследования не были рандомизированными, и в них были включены только больные ИЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов.

Международное нормализационное отношение (МНО) у больных с ИЛАГ варьировало от 1,5 до 2,5 в большинстве клинических центров Северной Америки и от 2,0 до 3,0 в Европейских клинических центрах.

Доказательства необходимости антикоагулянтов у больных с ИЛАГ можно экстраполировать на больных с другими формами ЛАГ при условии тщательной оценки соотношения риска и пользы.

Так, принято считать, что риск желудочно-кишечного кровотечения повышается у больных с ЛАГ, связанной с ЗСТ. Больные с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца с внутрисердечным шунтированием имеют повышенный риск кровохарканья, а также риск парадоксальной легочной эмболии и тромбоза церебральных вен [77]. Больные с портупульмональной гипертензией имеют повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений за счет вазорикозного расширения вен и тромбоцитопении. Больные с ЛАГ, получающие постоянную терапию внутривенным эпопростенолом, при отсутствии противопоказаний тоже нуждаются в антикоагулянтах, хотя бы из-за дополнительного риска тромбозов, связанных с постоянным катетером.

В недавно выполненных РКИ пероральные антикоагулянты назначались 51–86 % больных. Интересно, что наибольшая распространенность пероральной антикоагулянтной терапии наблюдалась в исследованиях с участием преимущественно больных с ИЛАГ III и IV функциональных классов по NYHA, а самая низкая – в исследованиях, включавших только больных со склеродермией [113]. Следует обратить внимание на то, что данные о разной

эффективности пероральной антикоагулянтной терапии в зависимости от функционального класса или других критериев тяжести отсутствуют.

Для ИЛАГ: **класс рекомендаций Па, уровень доказательности С**; для других форм ЛАГ: **класс рекомендаций Пб, уровень доказательности С**.

Диуретики

У больных с декомпенсацией правожелудочковой недостаточности возникает задержка жидкости в организме, что ведет к повышению центрального венозного давления, застою в органах брюшной полости, периферическим отекам и затем к асциту. Соответствующая диуретическая терапия у больных с ЛАГ и правожелудочковой недостаточностью дает отчетливый клинический и симптоматический эффект и рекомендуется даже при отсутствии специальных РКИ. В последних РКИ, посвященных новым методам лечения, 49–70 % больных получали диуретики. Однако недостаток исследований по конкретным классам диуретиков у больных с ЛАГ и индивидуальная вариабельность их эффективности оставляет выбор препарата и дозировок на усмотрение врача. У больных, получающих терапию диуретиками, следует строго контролировать электролиты сыворотки крови и почечную функцию.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности С.

Кислород

Большинство больных с ЛАГ (кроме ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца) в состоянии покоя могут иметь только легкую степень гипоксемии. Патологические механизмы в этом случае включают низкую сатурацию смешанной венозной крови за счет низкого сердечного выброса и минимальные изменения вентиляционно-перфузионного отношения. У некоторых больных с выраженной гипоксемией может обнаруживаться вторичное открытие овального окна. У больных с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца гипоксемия связана с шунтированием крови слева направо и, как правило, рефрактерна к терапии ингаляционным кислородом.

В настоящее время отсутствуют достоверные сведения об эффективности длительной кислородотерапии у больных ЛАГ. Хотя у некоторых больных с ЛАГ отмечается улучшение состояния на фоне низкопоточной кислородотерапии, эти результаты не подтверждены в контролируемых исследованиях. Однако в целом представляется важным поддерживать сатурацию кислорода в любых условиях выше 90 %. Более спорно использование кислорода у больных с ЛАГ на фоне внутрисердечного шунтирования крови. Фактически в контролируемых исследованиях у больных с синдромом Эйзенменгера кислородотерапия в ночные часы не влияла на гематологические показатели, качество жизни и выживаемость [114]. В любом случае эффект постоянной терапии кислородом у таких больных невыяснен.

Класс рекомендаций Па, уровень доказательности С.

Сердечные гликозиды и добутамин

Поскольку при прогрессировании правожелудочковой недостаточности снижение сократительной способности миокарда является одним из основных моментов, для лечения этого состояния показаны инотропные препараты. Кратковременное внутривенное введение дигоксина больным с ИЛАГ вызывает умеренное повышение сердечного выброса и значительное снижение уровня циркулирующего норадреналина [115], однако информация об эффективности длительного назначения дигоксина отсутствует. Аналогичным образом использование препаратов дигиталиса у больных с ЛАГ и рефрактерной правожелудочковой недостаточностью основано в первую очередь на опыте врачей, а не на научных доказательствах эффективности. Дигиталис может назначаться в редких случаях у больных с ЛАГ и мерцанием или трепетанием предсердий для урежения частоты желудочковых сокращений. Дигоксин назначался 18–53 % больных, участвовавших в последние РКИ по ЛАГ. Больные с конечной стадией ЛАГ в большинстве экспертных клинических центров получали внутривенный добутамин [116]. Такое лечение часто приводит к клиническому улучшению различной продолжительности, как при тяжелой левожелудочковой недостаточности.

Класс рекомендаций Пб, уровень доказательности С.

Антагонисты кальция

Гипертрофия меди в мелких легочных артериях наряду со снижением ЛСС после назначения вазодилататоров позволила *Паулю Вуду* много лет назад [34] разработать гипотезу вазоконстрикции как основу патогенеза и патофизиологии ИЛАГ. Сегодня понятно, что только у небольшой части больных с ИЛАГ традиционные вазодилататоры, такие как антагонисты кальция, могут вызвать клинически значимое снижение ДЛА и связанное с этим стойкое клиническое улучшение.

Положительный клинический и прогностический эффект высоких доз антагонистов кальция у больных с ИЛАГ и положительной реакцией легочных сосудов (описание положительного острого теста на вазореактивность см. в разделе "Диагностика") показан в одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых исследованиях [81, 79, 92, 117]. В этих исследованиях группа сравнения была представлена больными без положительной реакции в тесте на вазореактивность, которые сами по себе могли иметь более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами, ответившими положительно на вазодилататоры [92]. Однако эта гипотеза не имеет четкого подтверждения, более того, представляется неэтичным прекращать лечение высокими дозами антагонистов кальция больному со стабильным снижением ДЛА, полученным в острой фармакологической пробе, и проводить плацебо-контролируемые исследования у таких больных [98].

В вышеописанных исследованиях преимущественно использовались нифедипин и дилтиазем, и выбор основывался на исходной ЧСС пациента (при относительной брадикардии выбирали нифедипин, при относительной тахикардии — дилтиазем). Дозы этих препаратов, эффективные в отношении ИЛАГ, были относительно высокими — до 120–240 мг/сут. для нифедипина и 240–720 мг/сут. для дилтиазема [79]. Рекомендуются у больных с положительным тестом на вазореактивность начинать с низких доз (30 мг нифедипина длительного действия дважды в день или 60 мг дилтиазема 3 раза в день) и осторожно повышать их в течение нескольких недель до максимальных переносимого уровня. Факторами, ограничивающими дальнейшее наращивание дозы, обычно становятся системная гипотензия и отеки нижних конечностей. В некоторых случаях побочные эффекты антагонистов кальция можно уменьшить добавлением дигоксина и / или диуретиков [119]. Данные об эффективности, переносимости и эффективных дозах антагонистов кальция новых поколений, таких как амлодипин и фелодипин, отсутствуют.

Как было сказано выше (раздел "Диагностика"), в целом только 10–15 % больных с ИЛАГ положительно отвечают на вазодилататоры и только у половины из них длительное лечение антагонистами кальция дает стабильный клинический и гемодинамический эффект. Принято считать, что только в этих случаях рекомендуется продолжение лечения антагонистами кальция в качестве монотерапии.

У больных с ЛАГ на фоне ЗСТ или врожденных пороков сердца целесообразность проведения острого теста на вазореактивность менее очевидна, чем у больных с ИЛАГ [81, 86]. Однако эксперты полагают, что и в этих случаях нужно исследовать острую реакцию на вазодилататоры и при положительном результате осторожно лечить пероральными антагонистами кальция с тщательным контролем над эффективностью и безопасностью такой терапии.

Положительные результаты длительного назначения высоких доз антагонистов кальция также были получены у детей с ИЛАГ [118].

Для ИЛАГ: **класс рекомендаций I, уровень доказательности C**; для других форм ЛАГ: **класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C**.

Синтетический простаглицин и его аналоги

Простаглицин вырабатывается в основном эндотелиальными клетками и вызывает мощную вазодилатацию всех сосудов. Также он является наиболее сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, по-видимому, обладает как цитопротективными, так и антипролиферативными свойствами [120]. При ЛАГ нарушается метаболизм простаглицина в виде снижения экспрессии простаглицинсинтазы в легочных артериях и метаболитов простаглицина в моче [13]. Несмотря на то, что остается

неясным, является ли нарушение регуляции метаболизма простаглицина причиной или следствием ЛГ, это убедительный повод для терапевтического использования простаглицина у больных с ЛАГ. Первоначально клиническое применение простаглицина (эпопростенола) было основано на его вазодилатирующих свойствах, доказанных в кратковременных исследованиях, и этот "острый" эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой стороны, даже при отсутствии положительной реакции в остром тесте с эпопростенолом у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [121]. Фактически длительное внутривенное назначение эпопростенола снижает ЛСС ниже уровня, достигаемого в остром тесте на вазореактивность [84]. Объяснение такого результата основано на ингибирующем влиянии простаглицина на рост, ремоделирование и облитерацию сосудов, что облегчает частичное восстановление нарушенных функций легочной микроциркуляции. Однако точный механизм эффектов простаглицина при ЛАГ неизвестен и, вероятно, многофакторен. Он может включать релаксацию гладкомышечных клеток (острую), подавление агрегации тромбоцитов, нормализацию агрегационных нарушений, "разбивание" тромбоцитарных агрегатов, восстановление поврежденных эндотелиальных клеток, торможение миграции и пролиферации сосудистых клеток, что способствует обратному развитию изменений легочных сосудов, улучшает легочный клиренс ET-1, оказывает прямой инотропный эффект, улучшает потребление кислорода скелетными мышцами и снижает гемодинамическую нагрузку [13].

Клиническое использование простаглицина у больных с ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами. Первоначальный опыт применения простаглицина у человека был накоплен при использовании эпопростенола, который представляет собой синтезированную соль простаглицина.

Эпопростенол. Эпопростенол является стабильным лиофилизированным препаратом, который растворяется вместе с щелочным буфером (глицином), что позволяет вводить раствор внутривенно. В кровотоке эпопростенол быстро метаболизируется (через 3–5 мин). Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре только около 8 ч, поэтому его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы (например, помпы CADD®) и постоянного катетера (Хикмана). Эпопростенол поддерживается в охлажденном состоянии с помощью охлаждающей упаковки. Применение подкожных катетеров с резервуаром и чрескожных игл, используемых для интермиттирующей терапии, не рекомендуется.

Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола исследовалась в 3 открытых контролируемых клинических исследованиях у больных с ИЛАГ [121, 122] и с ЛАГ на фоне склеродермии и сходных с ней заболеваний [113]; результаты приведены в табл. 12. Эпопростенол улучшает клиническое состояние больных, переносимость физических нагрузок и гемодинамику в обеих клинических ситуациях и является единственным лекарственным препаратом, который, по данным РКИ, улучшает выживаемость больных с ИЛАГ.

Недавно опубликованы результаты лечения эпопростенолом двух больших групп больных с ИЛАН [77, 87]. Они показали, что выживаемость в течение 3 лет составила около 65 % и зависела от исходной тяжести состояния больных, а также от эффектов терапии через 3 мес. Авторы предполагают, что больные, оставшиеся спустя 3 мес. лечения эпопростенолом в III или IV функциональном классе по NYHA или у которых за этот период не было достигнуто значительное улучшение физического и гемодинамического статуса, должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию легких.

Длительное лечение эпопростенолом начинается с дозы 2–4 нг/кг/мин, которая повышается со скоростью, зависящей от развития побочных эффектов (покраснение кожи, головная боль, диарея, боль в ногах). Эффективная доза в первые 2–4 нед. лечения обычно составляет 10–15 нг/кг/мин, в дальнейшем в связи с возможным развитием толерантности к препарату для достижения и сохранения максимального результата требуется периодическое повышение дозы. Оптимальная доза варьирует между 20 и 40 нг/кг/мин, но современная стратегия ее повышения различается в разных клинических центрах. В двух больших группах больных, получавших эпопростенол [77, 87], средняя доза была соответственно 21 ± 7 и 27 ± 8 нг/кг/мин.

Побочные эффекты при постоянной терапии эпопростенолом встречаются часто и включают покраснение кожи, боль в области челюсти, диарею, головную боль, боль в спине, голенях и стопах, спазмы в брюшной полости, тошноту и иногда гипотензию. Частота побочных эффектов зависит от скорости повышения дозы. Снижение дозы необходимо только в случае среднетяжелых или тяжелых побочных эффектов. После нового увеличения дозы побочные эффекты могут возобновиться, но обычно в легкой форме и проходящие самостоятельно через некоторое время без изменения дозы. В некоторых случаях описано развитие асцита, связанного с повышенной проницаемостью брюшины, вызванной эпопростенолом. Более серьезные побочные эффекты связаны с системой доставки лекарства; чаще они связаны с несостоятельностью помпы, местной инфекцией, закупоркой катетера и сепсисом. В упомянутых выше двух больших группах больных [77, 87] частота сепсиса составила 0,14 и 0,19 эпизодов на 1 пациента в год, и было 8 летальных исходов (2,8 % из 340 пациентов), связанных непосредственно с инфицированием катетера. Местные инфекции могут иметь вид небольшого инфицирования места введения катетера, подкожных либо "туннельных" инфекций. Редко развиваются пневмо- и гемоторакс как осложнения постановки катетера. Следует избегать резкого прекращения инфузии эпопростенола, так как у некоторых больных это вызывает синдром отмены в виде утяжеления клинической картины ЛГ и даже летального исхода. Ведение больных при длительном лечении эпопростенолом требует соответствующей инфраструктуры, в том числе опытных медицинских сестер и врачей.

Несмотря на то, что РКИ, посвященные лечению эпопростенолом, проводились только у больных с ИЛАГ и ЛАГ на фоне склеродермии, положительные результаты получены в неконтролируемых исследо-

Таблица 12
РКИ непрерывной терапии эпопростенолом у больных с ЛАГ

Исследование	ИЛАГ [122]	ИЛАГ [121]	ЛАГ на фоне склеродермии [113]
Число больных	23	81	111
Длительность, мес.	2	3	3
Функциональный класс по NYHA, %			
II	9	–	5
III	65	75	78
IV	26	25	17
Этиология, % ^a			
ИЛАГ	100	100	–
ЗСТ	–	–	100
Врожденные пороки сердца	–	–	–
ВИЧ	–	–	–
Эффективность лечения			
БМТ, м	+45	+47	+94
Гемодинамика	улучшение	улучшение	улучшение
Клиническое состояние	улучшение	улучшение (увеличилась выживаемость)	нет изменений

Примечание: ^a – сумма процентов может не составлять 100 %, но округлена до ближайшего числа; 0,5 округлен в сторону большего значения.

ваниях у других подгрупп больных ЛГ: при ИЛАГ у детей [118], при системной красной волчанке [123] и других ЗСТ [124], при ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца с системно-легочными шунтами как с хирургической коррекцией, так и без нее [124, 125], у больных с порто-пульмональной гипертензией [124, 126], при ЛАГ на фоне болезни Гоше [127] и при ВИЧ-инфекции [128]. Нет единого мнения об эффективности эпопростенола у больных с неоперабельной ХТЭЛГ, хотя некоторые положительные результаты были получены [129].

В Европейском Союзе эпопростенол не зарегистрирован как обязательное лечение, но разрешен на местной основе в различных европейских странах для больных с ИЛАГ с III и IV функциональным классом по NYHA. Эпопростенол разрешен к применению Комитетом по лекарствам и пищевым продуктам (Food and Drug Administration – FDA) США и Канады для больных с ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ЗСД, III и IV функционального класса по NYHA.

Для ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ЗСТ: **класс рекомендаций I, уровень доказательности A**; для других форм ЛАГ: **класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C**.

Аналоги простациклина исследовались в четырех РКИ, результаты которых приведены в табл. 13.

Трепростинил. Трепростинил является трициклическим бензидиновым производным эпопростенола с удовлетворительной химической стабильностью, позволяющей вводить его в физиологическом растворе при температуре окружающего воздуха как внутривенно, так и подкожно. Подкожное введение препарата можно проводить с помощью микроин-

фузионной помпы (помпа Mini-Med®) и маленьких подкожных катетеров, аналогичных катетерам, используемым для введения инсулина больным диабетом. В этих случаях устраняются проблемы, связанные с постоянным вмешательством в центральную венозную сеть, например инфекции, и уход за системой намного проще.

Эффективность непрерывного введения трепростинила при ЛАГ исследовалась в самом большом в мире РКИ с участием больных с ЛАГ. Получено улучшение толерантности к физическим нагрузкам, гемодинамических показателей и клинического состояния [130]. Наибольшее увеличение переносимости к физическим нагрузкам получено у больных с наиболее тяжелым исходным состоянием и у больных, способных переносить верхний квартиль дозы (> 13,8 нг/кг/мин). В более раннем пилотном контролируемом исследовании трепростинил назначался 26 больным с ЛАГ, при этом выявлена тенденция к увеличению расстояния, пройденного в 6МТ и к снижению ЛСС [131].

Наиболее частым побочным эффектом препарата является боль в месте введения, что становится причиной прекращения лечения в 8 % случаев и ограничивает повышение дозы еще у части больных. Общая летальность в группе составила 3 %, разница между группами выявлена не была. Предварительное сообщение показало возможность перевода больных с внутривенного эпопростенола на подкожный трепростинил [132].

В 2002 г. FDA разрешил использование трепростинила у больных ЛАГ II, III и IV функциональных классов по NYHA.

Таблица 13
РКИ новых аналогов простациклина у больных с ЛАГ

Исследование	Трепростинил [130]	Берапрост – Европейский Союз [133]	Берапрост – США [74]	Илопрост [135]
Число больных	469	130	116	203
Путь введения	Подкожно	Перорально	Перорально	Ингаляционно
Длительность, мес	3	3	12	3
Функциональный класс по NYHA (%)				
II	11	49	53	–
III	82	51	47	59
IV	7	–	–	41
Этиология (%) ^{ab}				
ИЛАГ	58	48	74	54
ЗСТ	19	7	10	17
Врожденные пороки сердца	24	21	16	–
ХТЭЛГ	–	–	–	28
ВИЧ	–	7	–	–
Порто-пульмональная ЛГ	–	16	–	–
Эффективность лечения				
Пиковое VO ₂ , % _{долг.}	Нет данных	Нет данных	Тенденция к повышению	Нет данных
Изменения 6МТ, м	16 ^b	25	31 ^{bc}	36
Гемодинамика	Улучшение	Нет изменений	Нет изменений	Улучшение ^d
Клиническое состояние	Улучшение	Нет изменений	Улучшение ^d	Улучшение

Примечание: ^a – сумма процентов может не составлять 100 %, но округлена до ближайшего числа; 0,5 округлен в сторону большего значения; ^b – изменения медианы; ^c – статистически достоверны через 3 и 6 мес.; ^d – в преингаляционный период улучшилось только ЛСС, а наиболее стабильное улучшение других показателей наблюдалось в постингаляционный период.

Для ЛАГ: **класс рекомендаций Па, уровень доказательности В.**

Берапрост натрия. Берапрост натрия является первым химически стабильным аналогом простациклина, активным при пероральном приеме. Он быстро всасывается, пиковая концентрация достигается через 30 мин, период полувыведения — 35–40 мин после однократного перорального приема.

Активный в пероральной форме аналог простациклина берапрост исследовался у больных с ЛАГ в двух РКИ в Европе [133] и США [74] (см. табл. 13). В 1-м исследовании препарат назначался перорально 4 раза в день в наивысшей переносимой дозе (медиана дозы 80 мкг 4 раза в день) и привел к увеличению переносимости физических нагрузок у больных с ИЛАГ через 3 мес. Во 2-м рандомизированном исследовании, продолжавшемся 12 мес., было получено улучшение переносимости физических нагрузок через 3 и 6 мес., но не позже. Гемодинамических улучшений выявлено не было, и клинические проявления уменьшились только через 6 мес.

Берапрост натрия разрешен в Японии и Южной Корее для больных с ИЛАГ, но его исследования в Европе и США прекращены.

Для ЛАГ: **класс рекомендаций Пб, уровень доказательности В.**

Ингаляционный илопрост. Илопрост представляет собой химически стабильный аналог простациклина, имеющийся в форме для внутривенного, перорального и ингаляционного введения. Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает теоретической возможностью селективного воздействия на легочную микроциркуляцию. Фактически, поскольку интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, можно дилатировать эти сосуды, доставив лекарство в альвеолы. Важно, чтобы частицы аэрозоля были достаточно мелкими (диаметром 3–5 мкм).

После однократной ингаляции илопроста наблюдалось снижение среднего ДЛА на 10–20 %, которое сохранялось в течение 45–60 мин [134]. Короткая длительность действия требует частых ингаляций (от 6 до 12 раз в день) для получения постоянного эффекта при длительном лечении. При использовании струйных небулайзеров каждая ингаляция занимает около 15 мин, при использовании альтернативных аппаратов, таких как ультразвуковые небулайзеры, длительность ингаляции уменьшается до 5 мин.

Ингаляционный илопрост оценивался в РКИ, в котором ежедневные повторные ингаляции препарата (6–9 раз в день, 2,5–5 мкг на 1 ингаляцию, медиана дозы 30 мкг в день) сравнивали с ингаляциями плацебо у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ [135] (см. табл. 13). Исследование показало увеличение переносимости физических нагрузок и клинического состояния, снижение ЛСС только у больных с ИЛАГ. В целом ингаляционный илопрост переносился хорошо, но кашель, покраснение кожи и головная боль появлялись чаще в группе илопроста.

Также опубликованы результаты долговременно-го неконтролируемого исследования с участием 25 больных с ИЛАГ, получавших не менее 1 года лечение ингаляционным илопростом в дозе 100–150 мкг / сут. [136]: расстояние, пройденное в 6МТ, увеличилось в среднем на 85 м, среднее ДЛА снизилось на 7 мм рт. ст., сердечный индекс возрос на 0,6 л/мин/м². В небольшом исследовании 8 больных с ЛГ и легочным фиброзом острое назначение ингаляционного илопроста вызвало выраженную легочную вазодилатацию с сохранением показателей газообмена и системного артериального давления [137], что показало возможную пользу назначения препарата у этой категории больных.

Лечение ингаляциями илопроста разрешено Европейским агентством по оценке медицинской продукции в Европе при ИЛАГ III функционального класса по NYHA и в Австралии и Новой Зеландии при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ III и IV функциональных классов.

Для ЛАГ: **класс рекомендаций Па, уровень доказательности В.**

Внутривенный илопрост. Непрерывное внутривенное введение илопроста в небольших группах больных с ЛАГ и ХТЭЛГ [138, 139] оказалось столь же эффективным, как и введение эпопростенола. Илопрост обладает преимуществом, поскольку более стабилен при комнатной температуре и не требует восстановления и охлаждения.

Непрерывное внутривенное введение илопроста разрешено в Новой Зеландии для больных с ЛАГ III и IV функциональных классов по NYHA.

Для ЛАГ: **класс рекомендаций Па, уровень доказательности С.**

Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (АЭР)

ЕТ-1, пептид, вырабатываемый преимущественно эндотелиальными клетками сосудов, характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным воздействием на гладкие мышцы [14]. ЕТ-1 связывается с двумя типами рецепторов: ЕТА и ЕТВ. Рецепторы ЕТА находятся в гладкомышечных клетках, рецепторы ЕТВ — в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация рецепторов ЕТА и ЕТВ на гладкомышечных клетках вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты ЕТ-1. Стимуляция эндотелиальных рецепторов ЕТВ способствует клиренсу ЕТ-1 и высвобождению NO и простациклина.

Активация системы ЕТ-1 продемонстрирована как в плазме [140], так и в легочной ткани больных с ЛАГ [141]. Хотя не ясно, является ли повышение уровня ЕТ-1 в плазме причиной или следствием ЛГ [140], исследования системы тканевого ЕТ-1 подтвердили значимую роль ЕТ-1 в патогенезе ЛАГ [14].

Четкое доказательство активации системы ЕТ-1 обуславливает необходимость исследования антагонистов ЕТ-1 у больных ЛАГ. Наиболее эффективным способ подавления системы ЕТ-1 — применение

антагонистов рецепторов ET-1, которые блокируют либо ETA, либо ETB и ETV.

К настоящему времени проведено 3 РКИ с антагонистами рецепторов ET-1 у больных с ЛАГ (табл. 14):

Босентан. Босентан — пероральный антагонист рецепторов ETA и ETB и первая молекула этого класса препаратов, которая была синтезирована [142]. Босентан оценивался при ЛАГ в двух РКИ и привел к улучшению физической толерантности, функционального класса, гемодинамических, эхокардиографических и Д-ЭхоКГ показателей и увеличивал время до следующего клинического ухудшения [58, 143, 144]. В более крупном исследовании BREATHE-1 больные были рандомизированы в отношении 1 : 1 : 1 и получали плацебо или 62,5 мг босентана дважды в день в течение 4 нед., а затем 125 мг босентана дважды в день или 250 мг босентана дважды в день в течение не менее 12 нед. Хотя все дозировки босентана приводили к значительному клиническому улучшению, по сравнению с плацебо улучшение было более выраженным при дозе 250 мг 2 раза в день, чем при дозе 125 мг 2 раза в день (+54 м и +35 м в 6МТ соответственно). Однако формально не было установлено зависимости эффективности от дозы. Хотя сходный эффект был получен и у больных с ИЛАГ, и у больных с ЛАГ на фоне склеродермии, босентан увеличил пройденное за 6 мин расстояние только у больных с ИЛАГ (+46 м в группе босентана против -5 м в группе плацебо), в то время как у больных со склеродермией препарат замедлял снижение физической толерантности (+3 м в группе босентана против -40 м в группе плацебо). Повышение печеночных трансаминаз выявлялось у 10 % больных, этот эффект был дозозависимым и обратимым после снижения дозы или от-

мены препарата. Фактически функция печени нарушалась чаще и в более тяжелой степени в группе с дозировкой босентана 250 мг; трансаминазы снижались во всех случаях при уменьшении дозы препарата. На основании этих результатов была определена рекомендуемая эффективная терапевтическая доза босентана 125 мг дважды в день. Наиболее вероятный механизм изменений печеночных ферментов при лечении босентаном состоит в дозозависимом влиянии босентана и его метаболитов на билиарную экскрецию желчных солей, что приводит к задержке желчных солей, которые оказывают цитотоксическое воздействие на гепатоциты [145].

В другом расширенном исследовании босентан получали 29 больных. К 6-му мес. больные сохранили увеличение расстояния, пройденного в 6МТ, а длительное лечение босентаном (более 1 года) привело к улучшению показателей гемодинамики и функционального класса по NYHA [146].

Пероральный босентан недавно предложен для эпизодического лечения больных с тяжелыми и / или непереносимыми побочными эффектами от терапии простаноидами, в том числе с сепсисом на фоне внутривенного введения эпопростенола [147].

Открытое неконтролируемое одноцентровое исследование с множественными дозировками было выполнено у детей 4–17 лет с ЛАГ (BREATHE-3) с целью оценки фармакокинетики, переносимости и безопасности перорального босентана. В этом предварительном исследовании значительное улучшение показателей гемодинамики было получено через 12 нед. лечения у 18 детей, получавших босентан в качестве монотерапии либо в комбинации с эпопростенолом [148].

Таблица 14
РКИ антагонистов рецепторов ET-1 у больных с ЛАГ

Исследование	Пилотное исследование босентана [143]	Основное исследование босентана [144]	Ситаксентан [75]
Число больных	32	213	178
Способ введения	Пероральный	Пероральный	Пероральный
Длительность, мес.	3	4	3
Первичные конечные показатели	6МТ	6МТ	Пиковое VO ₂
Функциональный класс по NYHA (%)			
II	–	–	33
III	100	91	66
IV	–	9	1
Этиология, % ^a			
ИЛАГ	85	70	53
ЗСТ	15	30	24
Врожденные пороки сердца	–	–	24
ВИЧ	–	–	–
Эффективность лечения			
Пиковое VO ₂ , % _{долж.}	Нет данных	Нет данных	+3 % ^b
Изменения 6МТ, м	+76	+44	+34
Гемодинамика	Улучшение	Нет данных	Улучшение
Клиническое состояние	Улучшение	Улучшение	Улучшение ^c

Примечание: ^a — сумма процентов может не составлять 100 %, но округлена до ближайшего числа; 0,5 округлен в сторону большего значения; ^b — только для дозы 300 мг; ^c — только для дозы 100 мг.

За счет возможности повышения печеночных трансаминаз FDA требует проводить исследование печеночной функции у больных, получающих босентан, по крайней мере ежемесячно. Европейское агентство по оценке медицинской продукции также рекомендует ежемесячно мониторировать показатели функции печени. Кроме того, следует регулярно исследовать гемоглобин и гематокрит, поскольку босентан может вызывать развитие анемии, обычно нетяжелой. Также у больных, принимавших босентан, отмечались задержка жидкости в организме и отеки нижних конечностей. Особое внимание следует обращать на адекватную контрацепцию у женщин детородного возраста из-за потенциального тератогенного эффекта босентана. Босентан может снижать эффективность гормональных контрацептивов, по этой причине они не должны использоваться в качестве единственного средства. Существует мнение, что класс эндотелиальных антагонистов способен вызывать атрофию яичек и мужское бесплодие.

Босентан разрешен для лечения ЛАГ III и IV функциональных классов по NYHA в США и Канаде. В Европе он разрешен Европейским Агентством по оценке медицинской продукции для лечения больных с III функциональным классом по NYHA с пояснением, что эффективность препарата была продемонстрирована только для ИЛАГ и ЛАГ, связанной со склеродермией без выраженного легочного фиброза.

Для ИЛАГ III функционального класса по NYHA и ЛАГ, связанной со склеродермией без выраженного легочного фиброза: **класс рекомендаций I, уровень доказательности A**; для ИЛАГ IV функционального класса по NYHA и ЛАГ, связанной со склеродермией без выраженного легочного фиброза: **класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B**.

Ситаксентан. Ситаксентан – селективный пероральный антагонист рецепторов ETA – оценивался в одном РКИ с участием 178 больных с ЛАГ II, III и IV функциональных классов по NYHA [75]. Этиология ЛАГ в этой группе больных включала ИЛАГ и ЛАГ, связанную с ЗСТ и врожденными пороками сердца. Больные были разделены в рандомизированном порядке в отношении 1 : 1 : 1 на группы, получавшие плацебо, ситаксентан 100 мг и ситаксентан 300 мг перорально один раз в день в течение 12 нед. Получено улучшение в переносимости физических нагрузок, гемодинамических и клинических показателях [75]. Частота изменения функциональных показателей печени, обратимого во всех случаях, составила 0 % при дозе 100 мг/сут. и 9,5 % при дозе 300 мг/сут. Дополнительное пилотное исследование этого же препарата у 20 больных с ЛАГ показало аналогичные результаты [149].

Ситаксентан может увеличивать МНО или протромбиновое время за счет ингибирования фермента CYP2C9 P450, основного фермента печени, участвующего в метаболизме варфарина. Это взаимодействие можно регулировать, снижая дозу варфарина до достижения необходимого уровня МНО.

Другое РКИ, изучающее эффективность и побочные эффекты ситаксентана с целью получения разрешения фармакологических комитетов на применение препарата в клинической практике, продолжается в настоящее время. Для ситаксентана не определен класс рекомендаций, поскольку препарат пока доступен только для больных, участвующих в РКИ.

Класс рекомендаций в настоящее время не определен, уровень доказательности B.

Амбрисентан. Амбрисентан является селективным пероральным антагонистом рецепторов ETA и изучался в пилотном слепом исследовании со сравнением доз у 64 больных с ЛАГ. Предварительные результаты свидетельствуют об улучшении переносимости физических нагрузок и показателей гемодинамики, сходном с результатами, полученными для других АЭР [150]. В настоящее время проводятся два РКИ с амбрисентаном, оценивающие эффективность и побочные эффекты и имеющие целью получение разрешения фармакологических комитетов на применение препарата в клинической практике. Класс рекомендаций для амбрисентана также не определен, поскольку препарат пока доступен только для больных, участвующих в РКИ.

Класс рекомендаций в настоящее время не определен, уровень доказательности C.

Ингибиторы ФДЭ-5

Силденафил. Силденафил – пероральный мощный селективный ингибитор циклического гуанозин-3'-5'-монофосфата (цГМФ) ФДЭ 5-го типа, фармакологический эффект которого связан с повышением внутриклеточной концентрации цГМФ [151]. Увеличение концентрации этого нуклеотида оказывает релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов [152]. ФДЭ-5 находится в большом количестве в малом круге кровообращения [153, 154], и при хронической ЛГ повышаются экспрессия и активность гена ФДЭ-5 [155, 156]. Это позволяет предположить, что силденафил оказывает преимущественное влияние на легочные сосуды.

Множество неконтролируемых исследований сообщают о положительных эффектах перорального ингибитора ФДЭ-5 силденафила при ЛАГ [157–159], ХТЭЛГ [160] и ЛГ на фоне легочного фиброза [161]. Препарат в дозе от 25 до 75 мг 3 раза в сутки улучшает сердечно-легочную гемодинамику и переносимость физических нагрузок. Сообщается об относительно небольшом числе побочных эффектов (например, головная боль, заложенность носа, нарушения зрения). Недавно опубликованы результаты РКИ с перекрестным дизайном: силденафил в дозе 25–100 мг 3 раза в день назначался 22 больным с ЛАГ II и III функциональных классов по NYHA и через 6 нед. лечения улучшил их клиническое состояние и переносимость физических нагрузок,

которая оценивалась по протоколу *Naughton* на тредмиле (время нагрузки увеличилось с 475 ± 168 с в конце стадии плацебо до 686 ± 224 с в конце стадии силденафила), и гемодинамику [15]. На совещании Американского колледжа торакальных врачей в октябре 2004 г. были представлены результаты крупного РКИ с участием 278 больных с ЛАГ II и III функционального класса по NYHA, которые продемонстрировали среднее увеличение расстояния в 6МТ, что по сравнению с плацебо составило 45 м при лечении 20, 40 и 80 мг силденафила 3 раза в день. Все дозы препарата снижали среднее ДЛЖ к 12-й нед. лечения примерно на 3-5 мм рт. ст. Во время написания данного руководства силденафил пока не получил разрешения к использованию у больных ЛАГ ни в одном фармакологическом комитете [162]. В настоящее время вопрос о назначении силденафила может рассматриваться у тех больных с ЛАГ, у которых разрешенные виды терапии неэффективны или не показаны.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности A.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия представляется многообещающим вариантом лечения из-за возможности воздействия сразу на несколько патофизиологических механизмов ЛАГ. Комбинированная терапия осуществляется одновременным назначением двух или более вариантов лечения или добавлением второго (или третьего) вида терапии к предшествующему лечению в случае его неэффективности. Пока не ясно, какой из этих вариантов комбинированной терапии предпочтительнее.

Эффективность и безопасность одновременного назначения босентана и эпопростенола исследована у 33 больных с ЛАГ III и IV функциональных классов по NYHA, рандомизированных для лечения эпопростенолом + плацебо или эпопростенолом + босентан (BREATHE-2). В обеих группах получено улучшение гемодинамики, переносимости физических нагрузок и функционального класса. Результаты выявили тенденцию к более выраженному (хотя и статистически незначительному) улучшению всех гемодинамических показателей в группе эпопростенола + босентан [163]. Однако в этой группе более часто наблюдались и побочные эффекты по сравнению с монотерапией эпопростенолом.

В настоящее время проводятся или планируются другие РКИ для оценки эффектов добавления силденафила к эпопростенолу.

В неконтролируемых исследованиях у больных с ЛАГ, состояние которых ухудшалось, несмотря на постоянное лечение непарентеральными простаноидами, добавление босентана [164] или силденафила [165] приводило к улучшению легочной гемодинамики и переносимости физических нагрузок.

Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C.

Инвазивные методы лечения

Баллонная предсердная септостомия

В нескольких экспериментальных [166] и клинических [167] наблюдениях высказано предположение, что искусственное создание дефекта межпредсердной перегородки может дать положительный результат при тяжелой ЛГ. Фактически наличие такого дефекта создаст шунтирование крови справа налево и повысит системный выброс, несмотря на снижение при этом системной сатурации артериальной крови и увеличение системного транспорта кислорода. Более того, предсердный шунт разгрузит правое предсердие и правый желудочек (создаст их декомпрессию) и тем самым облегчит клинические проявления правожелудочковой недостаточности.

Роль баллонной предсердной септостомии в лечении ЛАГ недостаточно ясна, поскольку эффективность такого вмешательства показана только в одной небольшой группе больных и в описаниях отдельных случаев, всего примерно 120 опубликованных случаев [168, 169]. В большинстве ситуаций это вмешательство проводится у тяжелых больных как паллиативная мера при ожидании трансплантации легких, что объясняет связанную с этой процедурой высокую летальность — от 5 до 15 %. Кроме симптоматического и гемодинамического улучшения было показано увеличение выживаемости по сравнению с историческим контролем [76]. В настоящее время баллонная предсердная септостомия показана больным с далекозашедшим функциональным классом III и функциональным классом IV по NYHA с рецидивирующими синкопальными состояниями и / или правожелудочковой недостаточностью несмотря на все доступные лечебные мероприятия. Септостомия используется либо как паллиативная мера при ожидании трансплантации легких, либо как самостоятельное лечение, когда проведение другого лечения невозможно [169]. Баллонная предсердная септостомия должна проводиться только в клинических центрах, имеющих опыт таких операций для снижения связанного с ней риска.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C.

Трансплантация легких

Трансплантация легких или комплекса "сердце-легкие" при ЛАГ оценивалась только в одном проспективном неконтролируемом исследовании, поскольку формально считается неэтичным проводить РКИ при отсутствии альтернативного лечения [169].

После трансплантации легких и комплекса "сердце-легкие" 3- и 5-летняя выживаемость составляет примерно 55 и 45 % соответственно [170].

При ИЛАГ выполнялись трансплантации как одного, так и обоих легких, и эти операции комбинировали с устранением пороков сердца при синдроме Эйзенменгера. Выживаемость реципиентов после моно- и билатеральной трансплантации легких по поводу ЛАГ примерно одинакова, и в большинстве

случаев ЛАГ оба этих варианта равнозначны. Однако многие центры трансплантологии в настоящее время предпочитают проводить билатеральную трансплантацию легких, в частности, из-за меньшей частоты послеоперационных осложнений. У больных с синдромом Эйзенменгера и при терминальной стадии сердечной недостаточности следует рассмотреть возможность трансплантации легких и сердца, которая при некоторых сложных пороках и дефектах межжелудочковой перегородки дает лучшую выживаемость.

Трансплантация легких и комплекса "сердце-легкие" показана больным с ЛАГ с далекозашедшим функциональным классом III и классом IV по NYHA

при рефрактерности клинических симптомов к доступным методам лечения. Непредсказуемая длительность периода ожидания и нехватка донорских органов осложняют принятие решения об оптимальном времени постановки на очередь для трансплантации. **Класс рекомендаций I, уровень доказательности C.**

Алгоритм лечения

Алгоритм лечения, разработанный на основе классов рекомендаций и уровней доказательности результатов клинических исследований, представлен на рис. 3. Алгоритм ограничен лишь больными III и IV функцио-

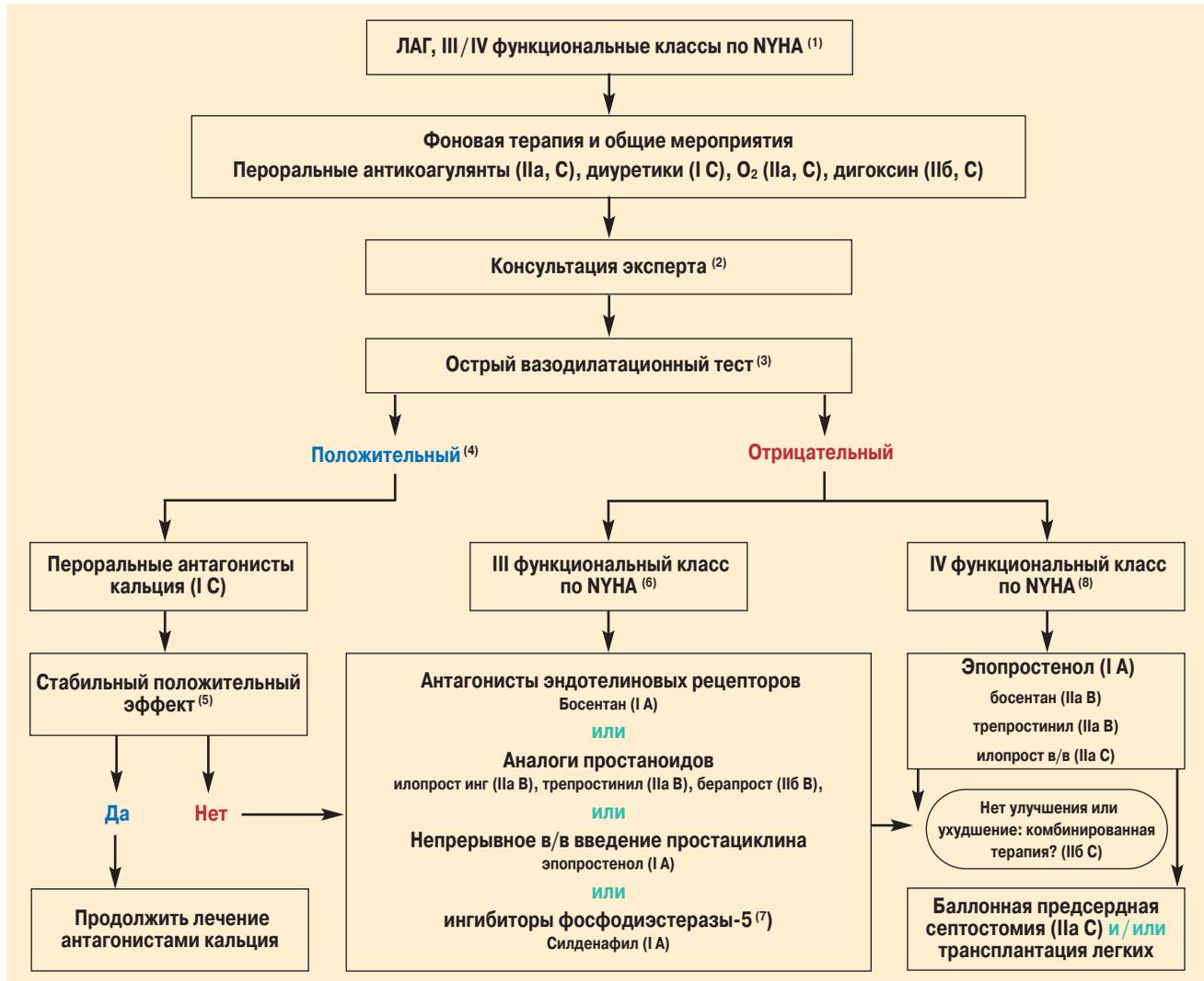


Рис. 3. Алгоритм лечения, основанного на доказательствах

Примечание: ⁽¹⁾ — алгоритм предназначен только для больных с III и IV функциональными классами по NYHA, поскольку они представляют большую часть популяции, включенной в контролируемые клинические исследования. Для I и II функциональных классов по NYHA имеются очень ограниченные данные. Кроме того, схемы лечения исследовались в основном у больных со спорадической ИЛАГ и ЛАГ, связанной со склеродермией или применением анорексигенов. Следует осторожно экстраполировать эти данные на другие виды ЛАГ. ⁽²⁾ — в связи со сложностью проведения острых вазодилатационных тестов и доступных вариантов лечения настоятельно рекомендуется направлять больных с ЛАГ в специализированные центры. ⁽³⁾ — острый вазодилатационный тест следует проводить всем больным с ЛАГ, несмотря на то, что тест бывает положительным чаще всего у больных с ИЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов. ⁽⁴⁾ — острая положительная реакция на вазодилататоры определяется как снижение среднего ДЛА как минимум на 10 мм рт. ст. до уровня 40 мм рт. ст. или ниже с увеличением или сохранением прежнего сердечного выброса во время острого теста с ингаляционным NO, внутривенным эпопростенолом или внутривенным аденозином. ⁽⁵⁾ — эффект от антагонистов кальция расценивается как стабильный положительный при наличии I или II функционального класса по NYHA и почти нормальной гемодинамике через несколько месяцев лечения. ⁽⁶⁾ — у больных с III функциональным классом по NYHA терапией выбора являются пероральные антагонисты эндотелиновых рецепторов, непрерывное внутривенное введение эпопростенола или аналоги простаноидов. ⁽⁷⁾ — к моменту написания данного руководства силденафил не разрешен для лечения ЛАГ ни одним фармакологическим комитетом. ⁽⁸⁾ — большинство экспертов считают, что больные IV функционального класса по NYHA в нестабильном состоянии должны лечиться внутривенным эпопростенолом (улучшение выживаемости, мировой опыт и быстрота действия). А, В, С классификация в соответствии с табл. 4 и 5; в/в — внутривенный.

нальных классов по NYHA, так как они составляют большинство популяции, участвовавшей в РКИ.

Для больных с I и II функциональными классами по NYHA имеются очень скудные данные, и требуются специальные исследования для выработки соответствующей стратегии. В настоящее время больные с I и II функциональными классами по NYHA должны получать фоновую терапию, а при положительной реакции на вазодилататоры — антагонисты кальция. При наличии нескольких показателей благоприятного прогноза (см. раздел "Оценка тяжести") рекомендуется тщательное наблюдение или включение больного в РКИ.

Различные методы лечения изучались в основном у больных с ИЛАГ, ЛАГ на фоне склеродермии или приема анорексигенов, и следует осторожно экстраполировать эти рекомендации на другие виды ЛАГ (см. раздел "Особые состояния").

После установления диагноза ЛАГ предпочтительный первоначальный подход состоит в общих мероприятиях и фоновой терапии, которая включает пероральные антикоагулянты (при отсутствии противопоказаний), диуретики при задержке жидкости, ингаляционный кислород при гипоксемии и дигоксин при рефрактерной правожелудочковой недостаточности и / или суправентрикулярной аритмии.

В связи со сложностью дополнительного обследования и доступных вариантов лечения настоятельно рекомендуется направлять больных с ЛАГ в специализированные клинические центры.

Острый тест на вазореактивность должен проводиться всем больным с ЛАГ, хотя чаще всего тест бывает положительным у больных с ИЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов, которые хорошо отвечают на высокие дозы антагонистов кальция.

Больные с положительным тестом на вазореактивность, как говорилось выше, должны получать оптимально переносимые дозы антагонистов кальция. Стабильность положительного эффекта от лечения следует оценивать спустя 3–6 мес. от начала терапии антагонистами кальция (сохранение функционального класса I или II по NYHA с почти нормальной гемодинамикой).

Больные с отрицательным тестом на вазореактивность, имеющие функциональный класс I или II по NYHA, должны продолжить фоновую терапию при тщательном клиническом наблюдении.

Больные с отрицательным тестом на вазореактивность или с положительным тестом, остающиеся в III функциональном классе по NYHA, должны рассматриваться как кандидаты на лечение либо АЭР, либо простаноидами. В настоящее время единственным имеющимся в продаже и разрешенным к использованию АЭР является пероральный антагонист обоих эндотелиновых рецепторов — босентан. Среди простаноидов трепростинил назначается подкожно и разрешен в США; илопрост, используемый в виде аэрозоля, разрешен в Европе и Австралии, берарпрост разрешен в Японии и Южной Корее. Непре-

рывное внутривенное введение эпопростенола также может назначаться при III функциональном классе по NYHA и рефрактерности к АЭР или другим простаноидам. Некоторые авторы по-прежнему считают эпопростенон препаратом выбора у больных с III функциональным классом по NYHA из-за его положительного влияния на выживаемость.

Выбор конкретного препарата зависит от различных факторов, в том числе разрешения на использование препаратов, способа введения, побочных эффектов, предпочтений больного и опыта врача.

Пероральный ингибитор ФДЭ-5 силденафил в настоящее время не разрешен для лечения ЛАГ ни одним из фармакологических комитетов, и его применение возможно только у больных, у которых разрешенные виды терапии неэффективны или противопоказаны.

После завершения основного РКИ и оценки его результатов фармакологическими комитетами роль этого препарата будет более ясна.

Непрерывное внутривенное введение эпопростенола, разрешенного в США и Европе, может рассматриваться как лечение первого ряда при ИЛАГ у больных с IV функциональным классом по NYHA из-за положительного влияния на выживаемость в этой категории больных.

Хотя босентан и трепростинил показаны больным с IV функциональным классом, в клинические исследования этих препаратов было включено очень немного таких больных. Соответственно, большинство экспертов расценивают это лечение как терапию второго ряда для тяжелых больных. Не проведено ни одного РКИ с внутривенным илопростом, но тем не менее этот аналог простациклина разрешен в Новой Зеландии.

Комбинированная терапия (например, АЭР + простаноиды) может назначаться больным при отсутствии улучшения или ухудшения состояния на фоне лечения препаратами первого ряда несмотря на то, что данные об этом особом способе лечения ограничены и представлены в основном неконтролируемыми исследованиями. Необходимо разработать соответствующие протоколы по времени и дозировкам для уменьшения возможных побочных эффектов комбинированной терапии.

Баллонная предсердная септостомия и / или трансплантация легких показаны при рефрактерной ЛАГ или при невозможности проведения медикаментозного лечения. Эти процедуры должны выполняться только в клинических центрах, имеющих подобный опыт.

Особые состояния

ЛАГ в детском возрасте

Частота. Врожденные пороки сердца чаще встречаются у детей, чем у взрослых, и необходимо вовремя распознать эту важную причину ЛАГ. Напротив,

ЛАГ, связанная с ЗСТ, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией и воздействием лекарств и токсинов, у детей встречается реже. К ЛАГ также относится персистирующая ЛГ новорожденных (ПЛГН), хотя ее патогенез и лечение существенно отличаются от других форм ЛАГ и поэтому не обсуждается в данном руководстве. ПЛГН обычно преходящая [171, 172] с полным выздоровлением, не требующим постоянной поддерживающей терапии, либо летальным исходом в неонатальном периоде, несмотря на максимальный объем кардиопульмональных терапевтических мероприятий [173].

Патогенез. Механизм развития ЛАГ у детей и взрослых не имеет четких различий. Однако ПЛГН может иметь некоторые специфические механизмы за счет наличия особенностей легочной сосудистой системы плода и незаращения овального окна [174]. Кроме того, положительный острый тест на вазореактивность чаще наблюдается у детей с ИЛАГ, что позволяет думать, что вазоконстрикция может приводить к необратимым обструктивным изменениям сосудов у этой категории больных [79, 118].

Клиническая картина и обследование. Клинические, диагностические и прогностические данные по ЛАГ в основном собраны для взрослой популяции, поэтому часто необходимо экстраполировать эти данные на педиатрический контингент.

По данным Регистра Национального института здоровья при отсутствии лечения ЛАГ летальность выше среди детей, чем среди взрослых. Однако эти данные получены на небольшом числе педиатрических случаев до того, как многие современные методы лечения стали доступными. Теоретически следует ожидать, что ответ на терапию у детей должен быть лучше из-за того, что сосуды продолжают меняться по мере роста ребенка. Новые методы лечения достигли лучших результатов у детей, чем у взрослых с ЛАГ, но у детей течение болезни менее предсказуемо [175]. Остается неясным, почему течение одинаковых форм ЛАГ у разных детей может различаться.

Несмотря на тот факт, что диагностическая стратегия у детей с ЛАГ была исследована только в одном клиническом центре, дети с тяжелой ЛАГ проходят такое же обследование, как и взрослые (см. выше) [176]. Эти исследования включают газовый анализ артериальной крови, сатурацию кислорода, рентгенограмму органов грудной клетки, легочные функциональные и нагрузочные тесты, эхокардиографию, вентиляционно-перфузионное сканирование легких, серологические исследования для исключения ЗСТ, исследования свертываемости крови, анализы на ВИЧ. Диагноз ЛАГ должен быть подтвержден при КПС.

Как и у взрослых с тяжелой ЛАГ, исследование легочной вазореактивности при КПС включает оценку острого ответа на короткодействующий вазодилататор, такой как ингаляционный NO, внутривенный эпопростенол или внутривенный адено-

зин, с целью определения возможности длительной терапии антагонистами кальция. Положительная реакция на вазодилататоры чаще встречается у детей, чем у взрослых, и это позволяет детям чаще, чем взрослым, успешно лечиться антагонистами кальция [79, 118].

Лечение. Терапевтический алгоритм для детей с ЛАГ аналогичен таковому для взрослых, однако имеет несколько специфических особенностей. Например, у детей с положительным ответом на специфическое лечение эффект часто гораздо более выражен, чем у взрослых. И наоборот, при неэффективности такой терапии выживаемость у детей часто более короткая, чем у взрослых с тяжелой формой заболевания.

Поскольку реактивность легочных сосудов у детей с ЛАГ часто выше, чем у взрослых, любая инфекция респираторного тракта, вызывающая нарушение вентиляционно-перфузионного отношения за счет альвеолярной гипоксии, может при отсутствии активного лечения привести к катастрофическим последствиям. Мы рекомендуем госпитализировать таких детей с пневмонией для проведения антибактериальной терапии и назначать антипиретики при повышении температуры тела более 38 °С для минимизации последствий повышенных метаболических потребностей.

Требуют уточнения эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии у детей с ЛАГ и ее оптимальные схемы. Однако существующее сегодня мнение экспертов заключается в том, что антикоагулянтная терапия необходима у детей с правожелудочковой недостаточностью.

Безопасность и эффективность антагонистов кальция основана на результатах острого вазодилатационного теста; эффективность этих препаратов у детей такая же, как у взрослых. Оптимальные дозы, как правило, относительно высокие, как и у взрослых (см. выше), и дети нуждаются в более высоких дозах на 1 кг веса, чем взрослые, и хорошо переносят их.

Клинические показания для длительной внутривенной терапии эпопростенолом у детей те же, что и у взрослых. Оптимальные дозы эпопростенола как для детей, так и для взрослых пока не уточнены. У детей начальная доза составляет 2 нг/кг/мин, как и у взрослых, и при необходимости повышается. Обычно повышение дозы проводится достаточно быстро в первые месяцы от начала лечения. Хотя средняя доза за год у взрослого больного ЛАГ примерно 20–40 нг/кг/мин, для детей, особенно младшего возраста, она приближается к 50–80 нг/кг/мин, и оптимальная доза значительно варьирует у разных пациентов.

Пероральный берапрост, ингаляционный илопрост и подкожные инфузии трепростинила также применяются в лечении детей с ЛАГ с разной степенью успеха. На практике у детей младшего возраста достаточно трудно подобрать эффективную дозу ингаляционного илопроста даже при хорошей кооперации с пациентом, а подкожные введения

трепростинила болезненны. Опыт показывает, что, как и для внутривенного эпопростенола, детям необходимы более высокие дозы на килограмм веса, чем взрослым.

Для оценки фармакокинетики, переносимости и безопасности перорального берапроста у детей 4–17 лет с ЛАГ было проведено открытое неконтролируемое исследование (BREATHE-3). В этом предварительном исследовании у 18 включенных в исследование детей было получено значительное улучшение показателей гемодинамики через 12 нед. лечения пероральным бозентаном как в качестве монотерапии, так и в комбинации с внутривенным эпопростенолом [177].

Описано применение у детей ингибиторов ФДЭ-5, таких как силденафил, но данные ограничены из-за небольшого числа случаев [178].

ЛАГ, связанная с синдромом Эйзенменгера

Частота. См. раздел о синдроме Эйзенменгера в главе "Классификация" по врожденным системно-легочным шунтам.

Патогенез. Синдром Эйзенменгера описан как врожденный порок сердца, вызывающий значительный сброс крови слева направо, который становится причиной тяжелого поражения легочных сосудов и ЛАГ с последующим изменением направления шунтирования [179]. Если первоначально кровь шунтируется слева направо, то затем возросший поток крови, а также повышенное давление приводят к обструкции легочных сосудов, и когда ЛСС приближается или превышает системное сопротивление, направление шунтирования крови меняется.

Клиническая картина и обследование. У большинства больных ухудшается переносимость физической нагрузки и появляется одышка при нагрузке, но эти симптомы могут хорошо компенсироваться в течение многих лет. Могут развиваться легочное кровохарканье и кровотечение в результате разрыва дилатированных бронхиальных артерий. Поскольку у больных со сниженной сатурацией артериальной крови нарушается гемостаз, они имеют повышенный риск как кровотечений, так и тромбозов. В результате парадоксальной эмболизации, венозного тромбоза церебральных сосудов или интракраниального кровотечения могут развиваться цереброваскулярные осложнения. Кроме того, больные с таким состоянием имеют высокий риск развития абсцессов головного мозга. У больных с синдромом Эйзенменгера возможно возникновение синкопальных состояний за счет неадекватного сердечного выброса или, реже, аритмии. Симптомы сердечной недостаточности, которые редко появляются до тех пор, пока болезнь не войдет в развернутую стадию, означают неблагоприятный прогноз. Выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера лучше, чем пациентов с ИЛАГ или АЛАГ со сравнимым функциональным классом. В группе из 100 больных, состояв-

ших в листе ожидания трансплантации легких, актуарная выживаемость больных, не получивших трансплантата, была 97 % через 1 год, 89 % через 2 года и 77 % через 3 года для больных с синдромом Эйзенменгера и 77, 69 и 35 % соответственно для больных с ИЛАГ [180].

Лечение. Рекомендации по лечению больных с синдромом Эйзенменгера основаны главным образом на клиническом опыте экспертов, а не на специальных РКИ [106, 181]. Больным с среднетяжелыми и тяжелыми признаками повышенной вязкости крови (т. е. головной болью, плохой концентрацией внимания), которая обычно также проявляется увеличением гематокрита > 65 %, следует выполнять флеботомию с изоволюмическим замещением объема крови. Флеботомию не рекомендуется проводить больным без клинических проявлений или при легкой выраженности симптомов повышенной вязкости крови независимо от уровня гематокрита. Симптомы обычно уменьшаются после удаления одной дозы крови и эквивалентного восполнения объема декстрозой или физиологическим раствором [106]. Флеботомию проводят не более чем 2–3 раза в год во избежание истощения запасов железа в организме и выработки эритроцитов с низким содержанием железа, что повышает вязкость крови. При появлении признаков правожелудочковой недостаточности назначают диуретики.

Применение кислородотерапии спорно [182] и рекомендуется только в случаях, когда кислородотерапия дает стабильное повышение сатурации артериальной крови и / или улучшает клиническое состояние (легочный рестриктивный компонент). В некоторых клинических центрах больные с синдромом Эйзенменгера при отсутствии противопоказаний получают антикоагулянтную терапию, как при других формах ЛАГ. Другие авторы предлагают избегать назначения антикоагулянтов, которые могут вызвать обострение геморрагического диатеза [183].

К сожалению, очень мало РКИ, оценивавших эффективность новых лечебных режимов при ЛАГ, включали больных с синдромом Эйзенменгера [127, 130, 133]. Одна из причин этого заключается в том, что в большинстве случаев синдром Эйзенменгера при отсутствии лечения прогрессирует очень медленно, что затрудняет оценку результатов РКИ. Хотя течение ИЛАГ и ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца, значительно отличается от синдрома Эйзенменгера, гистопатологическое сходство этих заболеваний позволяет считать, что при синдроме Эйзенменгера может быть эффективным такой же подход к лечению, как и при этих формах ЛАГ. Однако формально новые методы терапии должны быть исследованы у больных с синдромом Эйзенменгера для оценки соотношения риска и пользы.

Внутривенный эпопростенол оказывает благоприятное воздействие на гемодинамику и физическую толерантность [125]; эффект подкожного трепростинила у больных с синдромом Эйзенменгера

не отличался от такового у больных и ИЛАГ [132]. В настоящее время проводится РКИ, оценивающее эффективность бозентана у 65 больных с синдромом Эйзенменгера (BREATHE-5).

Трансплантация легких с коррекцией порока сердца или трансплантация комплекса "сердце-легкие" представляет собой вариант лечения синдрома Эйзенменгера с неблагоприятным прогнозом (синкопальные состояния, рефрактерная к лечению правожелудочковая недостаточность, функциональный класс III или IV по NYHA или тяжелая гипоксемия). Из-за различных факторов, ограничивающих положительный результат трансплантации, и хорошей выживаемости больных на фоне медикаментозной терапии необходим тщательный отбор больных для этого метода лечения.

Порто-пульмональная гипертензия

Частота. ЛАГ является хорошо известным осложнением хронических заболеваний печени [184, 185, 186]. Главным определяющим фактором в развитии ЛГ в большей степени является портальная гипертензия, а не патология печени, как таковая [185]. Описанная впервые в 1951 г. *Mantz* и *Craige*, порто-пульмональная гипертензия встречается нечасто, поэтому долгое время дискутировался вопрос, является это сочетание заболеваний случайным или причинно-обусловленным. Получены доказательства, что развитие ЛАГ у больных с портальной гипертензией не является случайным [185, 187]. В самом деле частота ЛАГ у больных с портальной гипертензией намного выше, чем установленная частота ИЛАГ в популяции в целом. Большое ретроспективное исследование аутопсий показало, что ЛАГ возникает в 0,13 % общего числа представленных на аутопсию больных против 0,73 % больных с циррозом печени и портальной гипертензией. Два проспективных исследования гемодинамики показали, что у 2 % больных с циррозом и портальной гипертензией имеется значительная ЛАГ. Два недавно проведенных исследования у больных, перенесших трансплантацию печени, выявили ЛГ в 4 и 3,5 % случаев соответственно. Наконец, исследование IPPHS подтвердило, что цирроз печени является фактором риска развития ЛАГ [188]. Портальная гипертензия — нередкая причина ЛАГ, больные с порто-пульмональной гипертензией оставляют 8 % всех случаев ЛАГ в Регистре Национального Института здоровья. Вероятность развития ЛГ у больных с портальной гипертензией повышается при хирургических порто-системных шунтах, поскольку, согласно результатам ретроспективного исследования, приблизительно у 65 % больных с ЛАГ выполнялось хирургическое шунтирование, а у 35 % — нет [189]. Эти данные четко показывают, что ЛАГ у больных с портальной гипертензией связана с развитием порто-системных шунтов в большей степени, чем с портальной гипертензией самой по себе. На риск развития ЛАГ не влияют наличие хронических паренхиматозных

заболеваний печени и их тяжесть, так как это осложнение может появиться и у больных с внепеченочной портальной гипертензией [189]. Аналогично, степень портальной гипертензии, установленная по градиенту венозного давления в печеночных венах и изменениям системной гемодинамики, не связана с развитием ЛАГ [184]. На риск развития ЛАГ может влиять только длительность существования портальной гипертензии.

Патогенез. Механизм, благодаря которому портальная гипертензия способствует развитию ЛАГ, остается неясным [185]. Наличие порто-системных шунтов может способствовать тому, что вазоконстрикторные и вазопродилеративные вещества, в норме выводимые из организма печенью, попадают в легочную циркуляцию. Серотонин, продуцируемый энтерохромафинными клетками тонкого кишечника, может быть одним из таких веществ. Гистопатологические данные при порто-пульмональной гипертензии неотличимы от таковых, обычно наблюдаемых при ИЛАГ [190].

Клиническая картина и обследование. Клиническая картина у больных с порто-пульмональной гипертензией может не отличаться от проявлений ИЛАГ или может включать симптомы лежащей в ее основе патологии печени [185].

Эхокардиографический скрининг для выявления ЛГ у больных с патологией печени возможен при наличии соответствующих симптомов и / или у кандидатов на трансплантацию печени. Во всех случаях повышения сДЛА следует выполнять КПС для уточнения гемодинамических нарушений и определения прогностических и терапевтических характеристик.

С точки зрения нарушений гемодинамики, по сравнению с больными с ИЛАГ пациенты с порто-пульмональной гипертензией имеют значительно больший сердечный выброс и существенно более низкое системное сосудистое сопротивление и ЛСС [191]. Диагноз портальной гипертензии подтверждается при КПС с помощью катетера Сван-Ганса, если градиент между свободным печеночным венозным давлением и давлением заклинивания (венозный печеночный градиент давления) превышает 10 мм рт. ст. (в норме он менее 5 мм рт. ст.) [67].

В ретроспективном исследовании [185] больные с порто-пульмональной гипертензией имели лучшую выживаемость, чем больные с ЛАГ, хотя это вопрос спорный [192].

Лечение. Лечение порто-пульмональной гипертензии недостаточно изучено. Кислородотерапия назначается по потребности для поддержания сатурации артериальной крови > 90 %. Диуретики используются для устранения перегрузки объемом, отеков и асцита. Антикоагулянтная терапия не очень хорошо исследована в этой популяции больных, ее следует избегать при снижении печеночной функции и тромбоцитопении, а также у больных с риском кровотечений за счет варикозного расширения вен пищевода. При отсутствии заметного увеличения

сердечного выброса и относительно низком ЛСС у больных с легкой и среднетяжелой ЛГ следует исследовать реактивность легочных сосудов путем катетеризации. При значительном положительном ответе на вазодилататор возможно осторожное назначение антагонистов кальция. β -блокаторы, обычно применяемые в лечении портальной гипертензии и снижающие риск варикозных кровотечений, могут плохо переноситься в случаях ассоциированной ЛАГ из-за отрицательного инотропного влияния на миокард правого желудочка.

В литературе имеется описание множества отдельных клинических случаев и небольших исследований с использованием внутривенного эпопростенола в лечении порто-пульмональной гипертензии [188, 193, 194]. Видимо, больные с порто-пульмональной гипертензией отвечают на длительную терапию внутривенным эпопростенолом аналогично больным с ИЛАГ. Однако описана повышенная частота асцитов и спленомегалии на фоне такого лечения [195].

Выраженная ЛАГ может значительно повышать риск, связанный с трансплантацией печени, которая противопоказана при среднем ДЛА > 35 мм рт. ст. и / или ЛСС > 250 дин/с/см [196]. В пограничных случаях возможно снизить среднее ДЛА и ЛСС для проведения трансплантации, хотя агрессивное лечение ЛАГ при этом требует применения эпопростенола [192]. В тяжелых случаях, требующих мультиорганной трансплантации, например комбинированной пересадки печени и сердца (легких), риск очень высокий [198].

У некоторых больных после трансплантации печени ЛАГ уменьшается [199], в частности, у больных с относительно высоким сердечным выбросом до трансплантации, который после успешной трансплантации снижается. В других случаях ЛАГ после трансплантации может утяжелиться. Иногда это связано с отменой после трансплантации внутривенного эпопростенола. Это следует делать очень постепенно при тщательном наблюдении за больным.

Из-за потенциальной гепатотоксичности большинство экспертов не рекомендуют в таких ситуациях применять пероральные АЭР, например босentan. Несмотря на серии случаев его применения с хорошим результатом в экспертных клинических центрах, соотношение риска и пользы при применении АЭР у больных с патологией печени требует тщательного анализа на долговременной основе.

ЛАГ, связанная с ВИЧ-инфекцией

Частота. ЛАГ является редким, но хорошо изученным осложнением ВИЧ-инфекции; в литературе описаны более 200 случаев [19, 200, 201]. Такие неинфекционные сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции, как дилатационная кардиомиопатия, перикардиальный выпот, небактериальный тромботический эндокардит, ранний атеросклероз и

ЛАГ стали в последние годы выявляться чаще в связи с увеличением выживаемости и лучшей профилактики оппортунистических инфекций [202]. В большом случай-контролируемом исследовании 3 349 ВИЧ-инфицированных больных за 5,5 лет наблюдения продемонстрирована кумулятивная частота ЛАГ 0,57 %, что составило 0,1 % в год [203].

Патогенез. Механизм развития ЛАГ при ВИЧ-инфекции, неизвестен. Предполагается не прямое влияние ВИЧ через цитокины [204], ростовые факторы [204] или ET-1 [205] в связи с отсутствием вирусной ДНК в клетках легочного эндотелия [204, 206]. Этой гипотезе соответствует наличие периваскулярных воспалительных клеток при ВИЧ-ассоциированной ЛАГ [207, 208]. Кроме того, нельзя не учитывать генетическую предрасположенность, потому что это осложнение развивается только у меньшей части ВИЧ-инфицированных больных. Отсутствие мутаций BMPR2 в группе из 20 больных и ВИЧ-ассоциированной ЛАГ позволяет предположить вовлечение других факторов [209].

Клиническая картина и обследование. Связанная с ВИЧ-инфекцией ЛАГ имеет такие же клинические, гемодинамические и гистологические характеристики, как ИЛАГ, и не зависит ни от способа передачи ВИЧ, ни от степени иммуносупрессии [210]. Больные с ВИЧ могут одновременно быть инфицированы вирусами гепатитов В и С и иметь сопутствующую патологию печени.

Эхокардиографическое обследование для выявления ЛГ у больных с ВИЧ-инфекцией требуется только при соответствующей симптоматике. При этом необходимо тщательное исключение других причин ЛГ, таких как патология левых отделов сердца, паренхиматозные заболевания легких и печени.

КПС рекомендуется во всех случаях при подозрении на ЛАГ, связанную с ВИЧ-инфекцией, для подтверждения диагноза, установления тяжести и исключения патологии левых отделов сердца.

Летальность среди больных с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ гораздо больше зависит от самой ЛАГ, чем от других осложнений ВИЧ-инфекции [210]. ЛАГ является независимым прогностическим фактором летального исхода у этих больных [203].

Лечение. При ВИЧ-ассоциированной ЛАГ терапевтические подходы менее изучены, чем при других формах ЛАГ. Пероральные антикоагулянты часто противопоказаны из-за тромбоцитопении, трудностей сотрудничества с больным и потенциального взаимодействия варфарина с препаратами для лечения ВИЧ-инфекции.

Острый тест на вазореактивность и долговременный эффект от антагонистов кальция в этой группе больных не описаны.

Одно неконтролируемое открытое исследование с участием 6 больных с тяжелой ВИЧ-ассоциированной ЛАГ [128] показало, что непрерывное введение эпопростенола может эффективно улучшить функциональный статус и гемодинамику на срок до 12–47

мес. Пересадка легких у этой категории больных нежелательна.

Роль высокоактивной антиретровирусной терапии в ведении ВИЧ-ассоциированной ЛАГ пока не установлена. Положительное влияние на легочную гемодинамику наблюдалось у больных, получавших нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [203]. Недавно описан единственный случай долговременного улучшения гемодинамики на фоне такого лечения без одновременного применения других вазодилатирующих препаратов [211]. Наконец, в большом моноцентровом исследовании с участием 82 больных [209] однофакторный анализ показал, что число CD4 (> 212 клеток в 1 мм^3), комбинированная антиретровирусная терапия и использование эпопростенола улучшали выживаемость. При многофакторном анализе только число CD4-лимфоцитов было независимым прогностическим фактором выживаемости, в основном из-за того, что в изучаемой группе больных комбинированная антиретровирусная терапия и эпопростенол были тесно связаны.

Недавно были получены положительные клинические и гемодинамические результаты при использовании босентана у 16 больных с ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией [212].

Резюмируя вышеизложенное, неконтролируемые исследования показали, что у больных с тяжелой ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, комбинированная антиретровирусная терапия, эпопростенол и, возможно, босентан, могут давать положительный эффект. Однако эффективность эпопростенола, как и АЭР и ингибиторов ФДЭ 5-го типа, должна быть оценена у этой категории больных в РКИ [213].

ЛАГ, связанная с ЗСТ

Частота. ЛГ является хорошо изученным осложнением ЗСТ, таких как системная склеродермия [214], системная красная волчанка [215], смешанные ЗСТ [216] и, в меньшей степени, ревматоидный артрит, дерматополимиозит и первичный синдром Шегрена [217]. У этих больных ЛАГ может развиваться в сочетании с интерстициальным фиброзом или в результате прямого пролиферативного поражения сосудов при отсутствии значительного паренхиматозного поражения или хронической гипоксии. Кроме того, может иметь место легочная венозная гипертензия за счет поражения левых отделов сердца. Очень важно установить механизм, вовлеченный в развитие ЛАГ, так как лечение в каждом случае может существенно различаться.

Трудно установить распространенность ЛАГ у больных с ЗСТ из-за отсутствия четких эпидемиологических данных. Имеющиеся данные очень варьируют в зависимости от определения ЛАГ, метода, используемого для измерения ДЛА и различий в обследуемых популяциях [4].

Системная склеродермия, особенно в ее ограниченном варианте, который ранее назывался КРЕСТ-

синдромом (CREST – кальциноз, болезнь Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиоэктазия), является основным ЗСТ, связанным с ЛАГ. Недавно законченное в Великобритании исследование регистра Национального института здоровья, куда вошли 722 больных с системной склеродермией, выявило распространенность около 12 % [214]. В другом исследовании 930 больных с системной склеродермией кумулятивная частота ЛГ была 13 % [49]. Однако при использовании популяционного подхода распространенность ЛГ среди 3 778 больных составила 2,6 %: [218]. В регистре Национального института здоровья из 236 случаев ЛАГ с неустановленной причиной 18 были связаны с ЗСТ (8 %) [48]. В нескольких клинических центрах по ЛАГ более 10 % с тяжелой ЛАГ имеют ЗСТ, более часто – CREST-вариант склеродермии.

Патогенез. Гистопатологические изменения при ЛАГ, связанной с ЗСТ, обычно неотличимы от классической ИЛАГ. Более того, у этих пациентов описан целый спектр легочной сосудистой патологии, включая ЛВОБ и ЛКГ. Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию ЛАГ у больных с ЗСТ, остаются неизвестными. Гипотетически может играть роль спазм легочных сосудов, так называемый легочный феномен Рейно. Присутствие антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, Ig-G и депонирование фракций комплемента в стенках легочных сосудов предполагает иммунологический механизм.

Клиническая картина и обследование. По сравнению с больными с ИЛАГ ЛАГ, связанная с ЗСТ, выявляется в основном у женщин более старшего возраста, характеризуется значительно сниженным сердечным выбросом и более короткой выживаемостью. По регистру Великобритании, средний период между постановкой диагноза системной склеродермии и выявлением ЛАГ составляет 14 лет, и это состояние, как правило, обнаруживается в среднем в возрасте 66 лет.

Клинические проявления очень похожи на ИЛАГ и иногда ЗСТ диагностируется по иммунологическим скрининговым тестам. КТВР используется в основном для исключения выраженного фиброза. Летальность таких больных выше, чем при ИЛАГ (летальность в течение 1 года 40 % при развернутой стадии заболевания), прогностические факторы те же, что и для ИЛАГ (ДПП, ДЛА и сердечный индекс).

Эхокардиографическое обследование выполняется ежегодно у асимптоматических больных с заболеванием из группы склеродермии [49] и только при клинических признаках ЛГ у больных с другими ЗСТ. Целесообразность скрининга асимптоматических больных до конца неясна, потому что отсутствуют доказательства, что лечение у этих больных дает положительный результат. В любом случае раннее выявление любых симптомов, связанных с ЛАГ, должно служить поводом для тщательного и полного

эхокардиографического обследования любого больного с ЗСТ в любой период болезни.

Как и при других формах ЛАГ, КПС рекомендует-ся во всех случаях при подозрении на ЛАГ, связанную с ЗСТ, для подтверждения диагноза, оценки тяжести и исключения патологии левых отделов сердца.

Лечение. Лечение ЛАГ, связанной с ЗСТ, более сложное по сравнению с лечением ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия эффективна только у небольшой части больных, в основном с заболеваниями, отличными от склеродермии.

Частота положительных вазодилатационных тестов и долговременного эффекта от лечения антагонистами кальция меньше, чем при ИЛАГ. Из соображений отношения риска и пользы пероральные антикоагулянты не всегда показаны.

Непрерывная терапия эпопростенолом улучшает переносимость физической нагрузки, уменьшает клинические проявления и гемодинамические нарушения, как было показано в 3-месячном рандомизированном исследовании больных с заболеваниями группы склеродермии [113]. В этом исследовании не было получено улучшения выживаемости. Некоторые ретроспективные исследования показали, что влияние внутривенного эпопростенола на выживаемость больных с ИЛАГ лучше, чем при склеродермии [218, 220].

Эффективность непрерывного подкожного введения трепростинила была оценена у 90 больных с ЛАГ и ЗСТ, в том числе с системной красной волчанкой, диффузной склеродермией, ограниченной склеродермией и смешанными ЗСТ / перекрестным синдромом, которые вошли в более крупное РКИ по ЛАГ.

Через 12 нед. было получено улучшение переносимости физических нагрузок, клинической картины ЛАГ и гемодинамики. Побочные эффекты включали боль в месте введения препарата и типичные побочные эффекты простагландинов [221].

Рандомизированное двойное слепое исследование, продолжавшееся 12 нед., с участием 47 больных с ЗСТ, показало, что босентан значительно улучшил переносимость физических нагрузок по сравнению с плацебо. Однако хотя у больных с ИЛАГ и с ЛАГ, связанной со склеродермией, был достигнут сходный эффект лечения, босентан увеличил пройденное расстояние у больных с ИЛАГ по сравнению с исходным (+46 м в группе босентана и -5 м в группе плацебо), в то время как у больных со склеродермией он предотвратил ухудшение физической толерантности (+3 м в группе босентана и -40 м в группе плацебо) [144].

Таким образом, у больных с ЛАГ, связанной с ЗСТ, эффект лечения и долговременная выживаемость, очевидно, хуже, чем при ИЛАГ.

Легочная вено-окклюзивная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз

Частота. Как ЛВОБ, так и ЛКГ являются нечастыми заболеваниями, но они с возрастающей частотой

становятся причинами ЛАГ [222]. В литературе описаны менее 200 случаев ЛВОБ и ЛКГ суммарно.

Патогенез. Как обсуждалось в разделе о клинической классификации и патоанатомии (см. выше), ЛВОБ и ЛКГ имеют некоторое сходство, особенно в отношении изменений легочной паренхимы, например легочном гемосидерозе, интерстициальном отеке, увеличении лимфатических узлов, фиброзе интимы и гипертрофии меди легочных артерий [6].

Особый интерес представляют сообщения о семейных случаях ЛВОБ и ЛКГ [223], также как и ЛАГ. Недавно у больных с ЛВОБ были выявлены мутации гена BMPR2, связанного с семейной ЛАГ и ИЛАГ [224]. Эти результаты подтверждают, что ЛВОБ, ЛКГ и ЛАГ могут быть разновидностями одной и той же болезни.

Клиническая картина и обследование. Клинические проявления у этих больных часто неотличимы от ИЛАГ. Однако врачебный осмотр может выявить отличия от ИЛАГ, например, утолщение дистальных фаланг пальцев рук и / или крепитацию в базальных отделах легких при аускультации. Серии случаев показывают, что ЛВОБ / ЛКГ ассоциируются с более тяжелой гипоксемией и уменьшением DLco, в то время как показатели спирометрии и легочных объемов часто остаются в пределах нормы. Значительное снижение DLco можно объяснить хроническим интерстициальным отеком за счет обструкции легочных вен. Гемодинамические данные аналогичны ИЛАГ, хотя у некоторых больных гипоксемия может быть непропорциональна тяжести ЛАГ и дисфункции правых отделов сердца. Интересно, что ЛДЗ часто остается нормальным несмотря на посткапиллярную патологию. В самом деле, патологические изменения обычно выявляются в венах и не затрагивают более крупные вены. Изменения в мелких легочных венах не влияют на статический столб крови во время измерения ЛДЗ, поскольку соединение поддерживается более крупными непораженными легочными венами, в которых измеряется давление при окклюзии артериального сегмента.

В диагностике ЛВОБ / ЛКГ большую помощь могут оказать рентгенологические методы исследования [62, 225, 227]. Наличие линий Керли В, плеврального выпота и очаговых изменений на стандартной рентгенограмме грудной клетки позволяет выставить предположительный диагноз. КТ легких с тонкими срезами выявляет характерные изменения. Чаще всего обнаруживаемыми изменениями являются очаговые центрилобулярные изменения по типу "матового стекла", утолщение септальных перегородок, плевральный выпот и лимфоаденопатия средостения. Эти изменения тесно коррелируют с развитием отека легких при внутривенном введении эпопростенола: симптом "матового стекла" встречается значительно чаще при ЛВОБ / ЛКГ, чем при ИЛАГ ($p = 0,003$). При ЛВОБ / ЛКГ очаги "матового стекла" более многочисленные. Важны морфологические характеристики симптома

"матового стекла". Центрилобулярное распространение (нечетко очерченные центрилобулярные узловые затемнения) чаще встречаются при ЛВОБ / ЛКГ, чем при ИЛАГ ($p = 0,003$). Наоборот, панлобулярное распространение (относительно хорошо очерченные географические зоны затемнений легочной ткани) выявляются в обеих группах и не имеют определяющего значения в диагностике. Субплевральные септы ($p < 0,0001$) и лимфоаденопатия также встречаются гораздо чаще при ЛВОБ / ЛКГ, чем при ИЛАГ. Взаимосвязь этих трех признаков очень специфична для ЛВОБ (специфичность 100 %) с чувствительностью 66 %. Таким образом, при первой рентгенографии легких до начала лечения сочетание симптома "матового стекла" (особенно с центрилобулярным распространением), септы и лимфоаденопатия у больных с клинической картиной ЛАГ показательны для ЛВОБ / ЛКГ. При наличии таких рентгенологических изменений следует с осторожностью подходить к вопросу о вазодилатирующей терапии.

Дополнительными методами исследования для диагностики ЛВОБ / ЛКГ являются бронхоскопия с бронхо-альвеолярным лаважем (БАЛ). По сравнению с ИЛАГ ЛВОБ / ЛКГ характеризуются значительным увеличением клеточности БАЛ. Однако процент макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов при этих трех состояниях аналогичен. Поскольку ЛВОБ / ЛКГ поражают посткапиллярную сосудистую сеть, они обычно сопровождаются скрытыми альвеолярными кровотечениями и появлением нагруженных гемосидерином макрофагов. В недавнем исследовании процент нагруженных гемосидерином макрофагов был выше при ЛВОБ, чем при ИЛАГ (54 ± 37 % по сравнению с 3 ± 6 %, $p = 0,0006$). Балл по шкале Golde значительно выше при ЛВОБ (109 ± 97 против 4 ± 10 , $p = 0,0004$) [228]. В заключение, сочетанное подтверждение ЛАГ, повышение числа макрофагов, нагруженных гемосидерином, в БАЛ и интерстициальные легочные инфильтраты делают диагноз ЛВОБ / ЛКГ высоковероятным.

Лечение. В новой клинической классификации ЛВОБ и легочная венозная гипертензия включены в группу ЛАГ, связанной со значительными изменениями вен или капилляров. Вероятно, эта группа требует такого же лечения, как другие виды ЛАГ. Однако прогноз у этих больных хуже, с более быстрым прогрессированием заболевания. Кроме того, вазодилататоры и особенно эпопростенол должны применяться с большой осторожностью из-за высокого риска развития отека легких [229, 230]. Однако имеются сообщения о стабильном клиническом улучшении у отбеленных больных при лечении этими препаратами. Данные по использованию новых видов терапии, таких как АЭР, при ЛВОБ / ЛКГ отсутствуют. Назначение любых лекарственных препаратов этим больным должно проводиться только в клинических центрах с широким опытом диагностики и ведения больных с ЛАГ, и риск должен быть оценен

до начала лечения. Предсердная септостомия может проводиться, как при других формах ЛАГ, но ограничена из-за гипоксемии, которая при ЛВОБ / ЛКГ встречается чаще, чем при других формах ЛАГ. Единственным методом лечения при ЛВОБ / ЛКГ является трансплантация легких, и, как и при ИЛАГ, после трансплантации случаи рецидива заболевания не описаны.

Литература

1. *Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al.* Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: S5–12.
2. *D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres SM et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343–349.
3. *Rubin L.J.* Primary pulmonary hypertension, *N. Eng. J. Med.* 1997; 336: 111–117.
4. *Galie N., Manes A., Uguccioni L. et al.* Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114 (3 Suppl): 184S–94S.
5. *Pietra G.G., Edwards W.D., Kay J.M. et al.* Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry [see comments]. *Circulation* 1989; 80: 1198–1206.
6. *Pietra G.G., Cacion F., Stewart S. et al.* Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. 2004. 525–532.
7. *Humbert M., Morrell N., Archer S. et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 513–524.
8. *Lane K.B., Machado R.D., Pauciuolo M.W. et al.* Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium, *Not Genet* 2000; 26: 81–84.
9. *Deng Z., Morse J.H., Slager SL et al.* Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 737–744.
10. *Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M.* Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159–165.
11. *Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: S40–47.
12. *Hoepfer M., Oudiz R., Peacock A. et al.* End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 548–555.
13. *Galie N., Manes A., Branzi A.* Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2: 123–137.
14. *Galie N., Manes A., Branzi A.* The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 227–237.
15. *Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K. et al.* Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension*1: A randomized, placebo-controlled, double-blind,

- crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1149–1153.
16. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology; 2003. [http:// www.escardio.org](http://www.escardio.org)
 17. *Hatano S., Strasser T.* World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
 18. *Fishman A.P.* Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: S2–4.
 19. *Humbert M., Nunes H., Sitbon O. et al.* Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Ctin. Chest Med.* 2001; 22: 459–475.
 20. *Hoepfer M.M., Niedermeyer J., Hoffmeyer F. et al.* Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 506–509.
 21. *Castro O., Hoque M., Brown B.D.* Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257–1261.
 22. *Atichartakarn V., Likittanasombat K., Chuncharunee S. et al.* Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int. J. Hematol.* 2003; 78: 139–145.
 23. *Dingli D., Utz J.P., Krowka M.J. et al.* Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120: 801–808.
 24. *Humbert M., Labrune P., Simonneau G. et al.* Pulmonary arterial hypertension and type I glycogen storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 59–65.
 25. *Dawson A., Elias D.J., Rubenson D. et al.* Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type 1 Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 901–904.
 26. *Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. et al.* Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 325–334.
 27. *Daliento L., Somerville J., Presbitero P. et al.* Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart. J.* 1998; 19: 1845–1855.
 28. *Besterman E.* Atrial septal defects with pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* 1961; 23: 587–598.
 29. *Hoffman J.E., Rudolph A.M.* The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am. J. Cardiol.* 1985; 16: 634–653.
 30. *Steele P., Fuster V., Cohen M. et al.* Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76: 1037–1042.
 31. *Vogel M., Berger F., Kramer A. et al.* Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999; 82: 30–33.
 32. *Kidd L., Driscoll D., Gersony W. et al.* Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87: 138–151.
 33. *Neumayer U., Stone S., Somerville J.* Small ventricular septal defects in adults. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 1573–1582.
 34. *Wood P.* Primary pulmonary hypertension, with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br. Heart J.* 1958; 20: 557–565.
 35. *Yuan J.X., Aldinger A.M., Juhaszova M. et al.* Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400–1406.
 36. *Petkov. V, Mosgoeller W., Ziesche R. et al.* Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1339–1346.
 37. *Cowan K.N., Heilbut A., Humpl T. et al.* Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat. Med.* 2000; 6: 698–702.
 38. *Du L., Sullivan C.C., Chu D. et al.* Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N. Efig. J. Med.* 2003; 348: 500–509.
 39. *Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K. et al.* Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 358–363.
 40. *Eddahibi S., Humbert M., Fadel E. et al.* Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1141–1450.
 41. *Friedman R., Mears J.G., Barst R.J.* Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782–2784.
 42. *Eisenberg P.R., Lucore C., Kaufman L. et al.* Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 841–847.
 43. *Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al.* An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension [see comments]. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 70–75.
 44. *Thomson J.R., Trembath R.C.* Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53: 899–903.
 45. *Tsukada T., Yokoyama K., Arai T. et al.* Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem. Biophys. Respir. Commun.* 1998; 245: 190–193.
 46. *Pearson D.L., Dawling S., Walsh W.F. et al.* Neonatal pulmonary hypertension — urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N. Eng. J. Med.* 2001; 344: 1832–1838.
 47. *Chaouat A., Coulet F., Favre C. et al.* Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446–448.
 48. *Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 216–223.
 49. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatol. (Oxford)* 2001; 40: 453–459.
 50. *Ahearn G.S., Tapson V.F., Rebeiz A. et al.* Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524–527.

51. *Ommen S.R., Nishimura R.A., Hurrell D.G. et al.* Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 24–29.
52. *Borgeson D.D., Seward J.B., Miller Jr F.A. et al.* Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 832–837.
53. *Denton C.P., Cailes J.B., Phillips G.D. et al.* Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 239–243.
54. *Vachery J.L., Brimiouille S., Crasset V. et al.* False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1476–1478.
55. *McQuillan B.M., Picard M.H., Leavitt M. et al.* Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797–2802.
56. *Mukerjee D., St. George D., Knight C. et al.* Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatol.* 2004; 43: 461–466.
57. *Hinderliter A.L., Willis P.W., Barst R.J. et al.* Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *Circulation* 1997; 95: 1479–1486.
58. *Galie N., Hinderliter A.L., Torbicki A. et al.* Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1380–1386.
59. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
60. *Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al.* Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 977–983.
61. *Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 1465–1472.
62. *Resten A., Maitre S., Capron F. et al.* Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease. *J. Radiol.* 2003; 84: 1739–1745.
63. *Ley S., Kreitner K.F., Fink C. et al.* Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur. Radiol.* 2004; 14: 359–368.
64. *Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 637–648.
65. *Rich S., Kieras K., Groves B. et al.* Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1307–1311.
66. *Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al.* Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579–1583.
67. *Naeije R.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Medical Weekly* 2003; 133: 163–169.
68. *Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 487–492.
69. *Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al.* Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324.
70. *Galie N., Manes A., Branzi A.* The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1037–1049.
71. *Peacock A., Naeije R., Galie N. et al.* End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 947–953.
72. *Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al.* The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919–923.
73. *Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al.* Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 647–652.
74. *Barst R.J., McGoon M., Me Laughlin VV. et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2115–2125.
75. *Barst R.J., Langleben D., Frost A. et al.* Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 441–447.
76. *Sandoval J., Gaspar J., Pulido T. et al.* Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 297–304.
77. *McLaughlin W., Shillington A., Rich S.* Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
78. *McLaughlin V., Sitbon O., Rubin L. et al.* The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A442.
79. *Rich S., Kaufmann E., Levy P.S.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 76–81.
80. *Sitbon O., Humbert M., Jagot J.L. et al.* Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 265–270.
81. *Sitbon O., Humbert M., Loos V. et al.* Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167.
82. *Weir E.K., Rubin L.J., Ayres S.M. et al.* The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1623–1630.
83. *Galie N., Ussia G., Passarelli P. et al.* Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 55A–62A.

84. *McLaughlin V.V., Genthner D.E., Panella M.M. et al.* Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338: 273–277.
85. *Galie N., Seeger W., Naeije R. et al.* Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: S81–88.
86. *Nootens M., Kaufman E., Rich S.* Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. 1993. 1476.
87. *Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 780–788.
88. *Eysmann S.B., Palevsky H.I., Reichel N. et al.* Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353–360.
89. *Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al.* Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1214–1219.
90. *Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al.* Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function [see comments]. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9:838–847.
91. *Yeo T.C., Dujardin K.S., Tei C. et al.* Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 1157–1161.
92. *Raffy O., Azarian R., Brenot F. et al.* Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484–488.
93. *Voelkel M.A., Wynne K.M., Badesch D.B. et al.* Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19–24.
94. *Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
95. *Nootens M., Kaufmann E., Rector T. et al.* Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1581–1585.
96. *Rubens C., Ewert R., Halank M. et al.* Bigendothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:1562–1569.
97. *Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al.* Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
98. *Galie N.* Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1–3.
99. *Badesch B.D., Abman S.H., Ahearn G.S. et al.* Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice. *Chest* 2004; 126: 355–625.
100. *Manes A., Galie N., Branzi A.* Women and pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J. (Monograph.)* 2003; 8: 219–227.
101. *Nelson D.M., Main E., Crafford W. et al.* Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1983; 62: 58s–63s.
102. *Weiss B.M., Zemp L., Seifert B. et al.* Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1650–1657.
103. *Nootens M., Rich S.* Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 1124–1125.
104. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 761–781.
105. *Abenhaim L., Moride Y., Brenot F. et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N. Eng. J. Med.* 1996; 335: 609–616.
106. *Deanfield J., Thaulow E., Warnes C. et al.* Management of grown up congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1035–1084.
107. *Sanguinetti M., Galie N., Magelli C. et al.* Precapillary pulmonary hypertension: effect of Captopril. *G. Ital. Cardiol* 1982; 12: 436–441.
108. *Girgis A., Sanson-Fisher R.W.* Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2449–1256.
109. *Stewart M., Davidson K., Meade D. et al.* Group support for couples coping with a cardiac condition. *J. Adv. Nurs.* 2001; 33: 190–199.
110. *Moser K.M., Fedullo P.F., Finkbeiner W.E. et al.* Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741–745.
111. *Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–587.
112. *Frank H., Mlczoch J., Huber K. et al.* The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714–721.
113. *Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 425–434.
114. *Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al.* Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1682–1687.
115. *Rich S., Seidlitz M., Dodin E. et al.* The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787–792.
116. *Naeije R., Vachiery F.* Medical treatment of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2004; 22: 517–527.
117. *Rich S., Brundage B.H.* High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135–141.
118. *Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P.* Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–1208.

119. Rich S., Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 1323–1327.
120. Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Pharmacol.* 1995; 48: 890–896.
121. Barst R.J., Rubin U., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 296–302.
122. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 485–491.
123. Robbins I.M., Gaine S.P., Schilz R. et al. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus [see comments]. *Chest* 2000; 117: 14–18.
124. McLaughlin W., Genthner D.E., Panella M.M. et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series [see comments]. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 740–743.
125. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–1865.
126. Kuo P.C., Johnson L.B., Plotkin J.S. et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604–606.
127. Bakst A.E., Gaine S.P., Rubin L.J. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Chest* 1999; 116: 1127–1129.
128. Aguilar R.V., Farber H.W. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162:1846–1850.
129. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151–155.
130. Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 800–804.
131. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Barst R.J. et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 293–299.
132. Vachiery J.L., Hill N., Zwicke D. et al. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 121: 1561–1565.
133. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1496–1502.
134. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 176–182.
135. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled Iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 2002; 347: 322–329.
136. Hoeper M.M., Schwarze M., Ehlert S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 1866–1870.
137. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
138. Higenbottam T.W., Butt A.Y., Dinh-Xuan A.T. et al. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998; 79: 175–179.
139. Ewert R., Opitz C., Wensel R. et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z. Kardiol.* 2000; 89: 987–999.
140. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 464–469.
141. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1732–1739.
142. Clozel M., Breu V., Gray G.A. et al. In vivo pharmacology of Ro 46-2005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: S377–S379.
143. Channick R., Badesch D.B., Tapson V.F. et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J. Heart Lung. Transplant.* 2001; 20: 262–263.
144. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346: 896–903.
145. Fattinger K., Funk C., Pantze M. et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: A potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Gin. Pharmacol. Therapeutics* 2001; 69: 223–231.
146. Sitbon O., Badesch D.B., Channick R.N. et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247–254.
147. Kim N.S., Channick R., Rubin L.J. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 124: 1612–1615.
148. Barst R.J., Ivy D., Dingemans J. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 372–382.
149. Barst R.J., Rich S., Widlitz A. et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860–1868.
150. Rubin L.J., Galie N., Badesch D.B. et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am. J. Crit. Care Med.* 2004; 169: A210.

151. *Corbin J.D., Francis S.H.* Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 13729–13732.
152. *Manes A., Tantini B., Galie N. et al.* Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 223A.
153. *Poison J.B., Strada S.J.* Cyclic nucleotide phosphodiesterases and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1996; 36: 403–427.
154. *Cohen A.H., Hanson K., Morris K. et al.* Inhibition of cyclic 3′/5′-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 172–179.
155. *Hanson K.A., Burns F., Rybalkin S.D. et al.* Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein, and message. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 279–288.
156. *Hanson K.A., Ziegler J.W., Rybalkin S.D. et al.* Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: L931–941.
157. *Prasad S., Wilkinson J., Gatzoulis M.A.* Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343: 1342.
158. *Bhatia S., Frantz R.P., Severson C.J. et al.* Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1207–1213.
159. *Michelakis E.D., Tymchak W., Noga M. et al.* Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–2069.
160. *Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F. et al.* Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1139–1141.
161. *Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
162. *Ghofrani A., for the Sildenafil 1140 Study Group.* Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: results of a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Am. Coll. Chest Physicians*; 2004.
163. *Humbert M., Barst R., Robbins I et al.* Combination of Epoprosterol and Bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 353–359.
164. *Hoepfer M., Taha N., Bekjarova A. et al.* Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur. Respir. J.* 2003; 330–334.
165. *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.
166. *Austen W.G., Morrow A.G., Berry W.B.* Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Sur.* 1964; 48: 448–455.
167. *Rozkovec A., Montanes P., Oakley C.M.* Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* 1986; 55: 449–458.
168. *Sandoval J., Rothman A., Pulido T.* Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin. Chest. Med.* 2001; 22: 547–560.
169. *Klepetchko W., Mayer E., Sandoval J. et al.* Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: S73–80.
170. *Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P. et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J. Heart Lung. Transplant.* 2002; 21: 950–970.
171. *Long W.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn syndrome. In: Long WA, editor. *Fetal and neonatal cardiology.* Philadelphia: WB Saunders; 1989. 627–655.
172. *Weigel T.J., Hageman J.R.* National survey of diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J. Perinatol.* 1990; 10: 369–375.
173. *Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W. et al.* Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 469–474.
174. *Walsh M.C., Stork E.K.* Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001; 28: 609–627. vii.
175. *Sandoval J., Bauerle O., Gomez A. et al.* Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 466–474.
176. *Gaine S.P., Rubin L.J.* Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–725. [published erratum appears in *Lancet* 1999 Jan 2;353(9146):74].
177. *Barst R., Ivy D., Widlitz A.C. et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 372–382.
178. *Abrams D., Schulze-Neick I., Magee A.G.* Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4.
179. *Vongpatanasin W., Brickner M.E., Hillis L.D. et al.* The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 745–755.
180. *Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W. et al.* Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung. Transplant.* 1996; 15: 100–105.
181. *Berman E.B., Barst R.J.* Eisenmenger's syndrome: current management. *Pros. Cardiovasc. Dis.* 2002; 45: 129–138.
182. *Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al.* Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1682–1687.
183. *Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A.* Congenital heart-sease in adults. Second of two parts. *N Eng J Med* 2000;342:334–42. [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):988].
184. *Hadengue A., Benhayoun M.K., Lebrec D. et al.* Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Castroenterology* 1991; 100: 520–528.
185. *Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1153–1166.
186. *Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P.* Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468.

187. McDonnell P.J., Toye P.A., Hutchins G.M. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 437–441.
188. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105: 37S–41S.
189. Lebrec O., Capron J.P., Dhumeaux D. et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 849–56.
190. Ruttner J.R., Bartschi J.P., Niedermann R. et al. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980; 35: 133–136.
191. Kuo P.C., Plotkin J.S., Johnson L.B. et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension [see comments]. *Chest* 1997; 112: 980–986.
192. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 492–498.
193. Plotkin J.S., Kuo P.C., Rubin L.J. et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65: 457–459.
194. Krowka M.J., Frantz R.P., McGoon M.D. et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641–648.
195. Findlay J.Y., Plevak D.J., Krowka M.J. et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl. Surg.* 1999; 5: 362–365.
196. 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 Transpl.* 2000; 6: 443–450.
197. Tan H.P., Markowitz J.S., Montgomery R.A. et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transpl.* 2001; 7: 745–749.
198. Pirenne J., Verleden G., Nevens F. et al. Combined liver and (heart) lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2002; 73: 140–142.
199. Schott R., Chaouat A., Launoy A. et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999; 115: 1748–1749.
200. Mitchell D.M., Miller R.F. AIDS and the lung: update 1995. 2. New developments in the pulmonary diseases affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995; 50: 294–302.
201. Mehta N.J., Khan I.A., Mehta R.N. et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118: 1133–1141.
202. Mehta N.J., Khan I.A., Mehta R.N. et al. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2002; 53: 545–549.
203. Opravil M., Pechere M., Speich R. et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 990–995.
204. Humbert M., Monti G., Fartoukh M. et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 554–559.
205. Ehrenreich H., Rieckmann P., Sinowatz F. et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J. Immunol.* 1993; 150: 4601–4609.
206. Mette S.A., Palevsky H.I., Pietra G.G. et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1196–1200.
207. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B. et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144: 275–285.
208. Voelkel N.F., Cool C., Lee S.O. et al. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114: 2255–2305.
209. Nunes H., Humbert M., Sitbon O. et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1433–1439.
210. Petitpretz P., Brenot F., Azarian R. et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722–2727.
211. Speich R., Jenni R., Opravil M. et al. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 663–665.
212. Sitbon O., Gressin V., Speich R. et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 563s.
213. Hoepfer M., Galie N., Simonneau G. et al. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1209–1216.
214. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1088–1093.
215. Pan T.L., Thumboo J., Boey M.L. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338–342.
216. Sanchez O., Humbert M., Sitbon O. et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54: 273–277.
217. Fagan K.A., Badesch D.B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002; 45: 225–234.
218. Yoshida S., Katayama M. Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 1164–1167.
219. Humbert M., Sanchez O., Fartoukh M. et al. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1351–1356.
220. Kuhn K.P., Byrne D.W., Arbogast P.G. et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 580–586.
221. Oudiz R., Schilz R., Barst R. et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associ-

- ated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420–427.
222. *Holcomb Jr B.W., Loyd J.E., Ely E.W. et al.* Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671–1679.
223. *Langleben D., Heneghan J.M., Batten A.P. et al.* Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 106–109.
224. *Runo J.R., Vnencak-Jones C.L., Prince M. et al.* Pulmonary venoocclusive disease caused by an inherited mutation in bone morpho-genetic protein receptor II. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 889–894.
225. *Dufour B., Maitre S., Humbert M. et al.* High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1321–1324.
226. *Resten A., Maitre S., Humbert M. et al.* Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 65–70.
227. *Swensen S.J., Tashjian J.H., Myers J.L. et al.* Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; 167: 937–940.
228. *Rabiller A., Humbert M., Sitbon M. et al.* Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in pulmonary hypertension: occult alveolar hemorrhage is a common feature of pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 167: A276.
229. *Palmer S.M., Robinson L.J., Wang A. et al.* Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113: 237–240.
230. *Humbert M., Maitre S., Capron F. et al.* Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1681–1685.

Поступила 27.04.06

УДК 616.131-008.331.1-036.1

Дж. Комро-мл.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)

Comroe J.H.Jr.

Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)

Am. Rev. Respir. Dis. 1975; 111: 225–228

Кратковременная ингаляция низких, нетоксичных концентраций монооксида углерода (CO) сегодня является стандартной процедурой в пульмонологических функциональных лабораториях, которая используется для измерения скорости диффузии газа через альвеоларно-капиллярную мембрану вентилируемых и перфузируемых альвеол, для установления объема крови в легочных капиллярах и вычисления площади и толщины альвеоларно-капиллярных мембран и числа капилляров, участвующих в газообмене. Некоторые считают, что низкая диффузия DLCO может быть самым ранним признаком эмфиземы легких. Если это так, то диффузионный тест может широко использоваться для ранней диагностики этого заболевания.

Кто первым придумал использовать токсичный газ для безопасного измерения важных легочных функций, и почему? Как был разработан этот клинический тест? Эта история состоит из двух этапов, разделенных интервалом в 35 лет. Первый этап начинается в 1890-х гг., когда *Christian Bohr*, выдающийся датский физиолог, высказал мнение, что кислород проникает из альвеоларного газа в легочную капиллярную кровь благодаря активной секреции и пассивной диффузии. *J.S.Haldane*, известный респираторный физиолог из Оксфорда, тоже был убежден, что легкие секретируют кислород. В 1897 г. *J.S.Haldane* и *Smith* писали: "У экспериментальных животных нормальное напряжение кислорода в артериальной крови всегда выше, чем в альвеоларном газе, а у некоторых животных намного выше, чем во вдыхаемом воздухе. Следовательно, абсорбция кислорода легкими не может быть объяснена одной диффузией".

August Krogh не был согласен с этим, хотя он был студентом Бора, а с 1899 г. по 1908 г. и его ассистентом. В серии экспериментов, приведших к изобретению спирометра *Krogh*, микронометра *Krogh* для измерения напряжения газов в артериальной крови и велоэргометра *Krogh*, *August* и его жена *Marie Krogh*, систематически опровергали теорию секреции кислорода. В 1910 г. эксперименты привели *Krogh* к бесповоротному заключению, что "потребление кислорода и выведение углекислого газа легкими происходит за счет диффузии и только диффузии. Надежные доказательства другой регуляции этого

процесса отсутствуют". Но *Marie Krogh* по-прежнему считала необходимым доказать, что достаточно одной диффузии для расчета максимальной доставки кислорода во время тяжелой мышечной работы и для переноса кислорода при низком альвеоларном напряжении кислорода PO_2 . Это она сделала в 1914 г. в тезисах своей диссертации, опубликованных в 1915 г. Она начала с предположения, что "исключительно индифферентный газ, например монооксид углерода, должен проникать через альвеоларный эпителий только путем диффузии — предположение, которое никем никогда не высказывалось". Затем она усовершенствовала свою более раннюю методику и описала тест одиночного вдоха, в котором испытуемый сначала делает выдох до уровня остаточного объема, затем глубоко вдыхает из спирометра воздушную смесь, содержащую 1% CO, задерживает дыхание на 6 с и затем делает полный выдох. *M.Krogh* собирала альвеоларный газ дважды — в начале и в конце периода задержки дыхания — и измеряла концентрацию CO в каждой порции. Таким путем она рассчитывала потребление CO. Без сомнения, *M.Krogh* разработала первый способ количественного измерения легочной диффузионной способности у человека, всего лишь разрешив спорный вопрос об основном физиологическом механизме: поступает ли кислород из альвеоларного газа в кровь благодаря секреции или только за счет диффузии? В 1915 г. в своей работе она измерила диффузионную способность легких у 22 человек и у 8 больных с астмой, эмфиземой, бронхитом, туберкулезом и пневмонией, но, очевидно, никогда не использовала этот тест всерьез для клинической диагностики.

Супруги *Krogh* ясно показали, что два великих физиолога ошибались в своей теории о секреции кислорода. Тем не менее оба ученых сыграли важную роль в развитии диффузионного теста *Marie Krogh*: кроме того, что они побудили ее разработать тест, окончательно доказавший их неправоту, они дали ей необходимые знания. *J.S.Haldane* сделал важную работу по CO, установив, что гемоглобин имеет более высокое сродство к CO, чем к O_2 , и что CO (исключая его комбинацию с гемоглобином) является физиологически индифферентным газом, который не вступает в химические реакции с тканями и может

проникать в них только путем диффузии. *J.S.Haldane* (вместе с *Priestley*) разработал методику для сбора альвеолярного газа, и затем *M.Krogh* собирала и анализировала альвеолярный газ для расчета количества CO , поступившего из легких в кровь в течение 6-секундного периода задержки дыхания.

Аналогичным образом все методы, разработанные *Bohr* для измерения диффузионной способности легких как по O_2 , так и по CO , основывались на достижениях *Lilienthal* и *Riley*. Газ диффундирует из альвеол в легочную капиллярную кровь, только когда его парциальное давление в альвеолах выше, чем в крови. Эта разница определяет скорость диффузии, следовательно, скорость диффузии замедляется, когда PO_2 или PCO_2 снижаются в альвеолах или повышаются в легочной капиллярной крови. Поскольку диффузионная способность определяется как количество газа, проникающего через мембраны каждую минуту при разнице в парциальных давлениях в 1 мм рт. ст., важна точность в измерении разницы давлений. *Bohr* разработал принципы для расчета среднего парциального давления O_2 в легочных капиллярах (которое не является ни средним значением PO_2 в легочных прекапиллярных артериях, ни средним значением PO_2 в легочных посткапиллярных венах), "интегральную методику", которая позже (в 1946 г.) легла в основу "кислородного" метода *Lilienthal* и *Riley*. Но *C.Bohr* также сознавал, что из-за выраженного сродства гемоглобина к CO определенная часть CO может покинуть альвеолы и соединиться с гемоглобином капиллярной крови, но при этом PCO крови меняется настолько незначительно, что не влияет на разницу парциальных давлений PCO в альвеолярном газе и в крови и, следовательно, не будет препятствовать диффузии CO ; это формирует основу для метода CO , разработанного *M.Krogh*, поскольку позволяет рассчитать потребление CO без измерений PCO в образцах смешанной венозной крови (что было невозможно в 1914 г.).

За год до смерти *C.Bohr*, который умер в 1911 г., в статье, опровергавшей теорию легочной секреции O_2 , *August Krogh* заметил: "Я обязан поспорить с точкой зрения моего учителя проф. *Bohr* по нескольким важным моментам и подвергнуть критике результаты его некоторых экспериментальных работ. Тем не менее, я хочу не только признать, что сам лично обязан ему многим, но также обратить внимание на факт, очевидный для каждого, кто сталкивался с обсуждаемыми здесь проблемами, что реальный прогресс за последние 20 лет в изучении легочных процессов обусловлен главным образом работами *Bohr* и разработанными им методами. Теория легких как секретирующих желез оправдывает себя, блестяще объяснив многие факты, и выдерживает любые теоретические конструкции, которые построены или будут построены впоследствии на них".

Второй этап истории создания диффузионного теста начался спустя 35 лет. Кроме нескольких отдельных случаев применения CO -теста *M.Krogh*

Barcroft и *Harrop* и *Ximom*, ее метод был забыт до 1950 г. В 1950 г. я был назначен редактором раздела, посвященного различным методам, в книге по легочным функциональным тестам. Одну из глав я назвал "Диффузия газов в кровь". Почему, если работы *Krogh* действительно были забыты? В сущности, из-за нового направления, созданного *Lilienthal* и *Riley* и их коллегами на авиационной станции в *Naval, Pensacola*, во время второй мировой войны. В своих исследованиях по авиационной физиологии они разработали прямую методику измерения PO_2 и PCO_2 в крови и новый метод определения эффективного альвеолярного давления этих газов. С помощью этих методов ученые пытались установить, существует ли весома разница между PO_2 альвеолярного газа и артериальной крови при физических нагрузках на большой высоте. Эти исследования вылились в 1946 г. в блестящую, вызвавшую интеллектуальное восхищение публикацию, в которой сообщалось об использовании физиологических принципов измерения легочной диффузионной способности по O_2 (DLO_2) у человека.

Вот почему в 1950 г. было необходимо включить "раздел о методах" в главу о диффузии газов в кровь, и я убедил *Seymour Kety* написать его. Возможно, некоторые считают, что это был неправильный выбор автора, так как *S.Kety* больше известен как изобретатель нового метода оценки церебрального кровотока у человека — темы, весьма далекой от легочных проблем. Но метод *S.Kety* основывался на ингаляции оксида азота, и он в то время писал научный труд по газообмену в легких и других тканях для журнала *Pharmacological Reviews*. *S.Kety* изучил все предыдущие работы по легочной диффузии O_2 и CO и в 1950 г. в своей работе пришел к выводу: "... необходимость получения образцов смешанной венозной крови вызывает сомнения в том, что определение DO_2 путем уравнения *Bora* получит когда-либо клиническое применение... [мои комментарии: *Lilienthal* и *Riley* в статье 1946 г. использовали предполагаемые величины PO_2 в смешанной венозной крови; новая методика катетеризации сердца позволяет получать образцы такой крови и заменять предполагаемые величины измеренными].

Marie Krogh блестяще обошла трудности, содержащиеся в уравнении *Bohr* и получила коэффициент легочной диффузии, используя CO ... Было очевидно, что определение DO_2 методом *Krogh* [мои комментарии: путем измерения DCO и расчета на его основе DO_2] представляет собой практичный и удобный для клинического использования метод измерения диффузионных свойств альвеолярной мембраны в норме и патологии.

В том же году к нашему коллективу присоединился *Robert Forster*, который принял участие в работах по применению нового инфракрасного измерителя для экспресс-анализа CO и нового масс-спектрометра для экспресс-анализа гелия. За сравнительно короткое время он вместе с *Fowler* и *Bates* модифициро-

вал методику *Krogh* и разработал быстрый и клинически удобный метод одиночного вдоха. В том же году *Filley* независимо от *Forster* опубликовал свой метод измерения СО.

Что мы получили в результате разработки клинического теста? Во-первых, мы узнали, что даже выдающиеся ученые могут ошибаться, но их ошибки часто становятся стимулом для важных открытий. Кроме того, мы узнали, что исследования серьезных физиологических проблем могут послужить основой для разработки практического клинического теста. Мы также увидели, как участие талантливых ученых в работе исследовательских лабораторий в военное время может дать превосходную основу для дальнейших научных разработок и, наконец, как в результате работы "беспристрастным судьей" блестящий ученый открыл новое научное направление.

Мы не узнали, зачем был нужен 35-летний перерыв между работами *Krogh* и разработкой клинического теста измерения DCO, который является неинвазивным и не требует катетеризации сердца. Самое простое объяснение заключается в том, что до 40-х гг. XX в. фундаментальная наука доминировала над клиническими исследованиями, и только отдельные

клиницисты были знакомы с физиологией. Однако *A.Krogh* и *Lindhard*, работавшие в той же лаборатории, что и *M.Krogh*, измерили легочный кровоток (сердечный выброс) двумя годами ранее, используя, в сущности, ту же неинвазивную методику (расчет потребления растворимого "инертного" газа оксида азота по снижению его концентрации в альвеолярной газовой смеси) и их тест, неоднократно модифицированный, использовался в 20-х, 30-х и 40-х гг. прошлого века, пока не был заменен прямым методом Фика.

Возможно, между 1925 г. и 1944 г. непосредственно состояние пульмонологии тормозило развитие легочных функциональных тестов. Происходило ли это из-за того, что в первой половине XX столетия пульмонология была, по сути, представлена только фтизиатрией, которая нуждалась больше в рентгенологических и бактериологических методах диагностики? Как бы то ни было, все мы, глубоко интересующиеся пульмонологией, должны задуматься о причинах долгого периода застоя в начале XX века, потому что "те, кто не помнят прошлого, обречены на его повторение".

Поступила 13.05.06
УДК 612.215.9+612.385

Г.Г.Семенкова, В.М.Провоторов, Е.С.Овсянников

Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

G.G.Semenkova, V.M.Provotorov, E.S.Ovsyannikov

The evaluation of cough induced by gastroesophageal reflux disease with the use of tussography and spectral tussophonobarography

Summary

On the basis of our own study it was revealed that cough is a frequent manifestation of gastroesophageal reflux disease: 87 (34,8 %) of 250 patients with gastroesophageal reflux disease. The patients with chronic cough induced by gastroesophageal reflux disease represent heterogeneous group: in 49 of 87 patients cough reduced or significantly decreased as a result of antireflux therapy. In 34 patients the insufficient effect of the therapy was caused by the eosinophilic inflammation in bronchi. The administration of simbicort contributed to significant reduction of cough in patients with gastroesophageal reflux disease and eosinophilic bronchitis. In patients that refused simbicort therapy the progress of the inflammatory process and the appearance of asthma symptoms were observed. Tussography in combination with 24-hour esophageal pH test allows to reveal relationship between cough and gastroesophageal reflux. With the use of spectral tussophonobarography it is possible to register productive coughs that can be the evidence of inflammation in bronchi.

Резюме

На основании данных собственного исследования выявлено, что кашель является частым проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: он отмечается у 87 (34,8 %) из 250 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пациенты с кашлем, вызванным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, представляют собой неоднородную группу: у 49 из 87 больных кашель проходил или существенно уменьшался вследствие антирефлюксной терапии. У 34 пациентов недостаточный эффект антирефлюксной терапии был обусловлен наличием эозинофильного воспаления в бронхах. Назначение симбикорта способствовало значительному уменьшению кашля у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и эозинофильным бронхитом. У пациентов, отказавшихся от терапии симбикортом, наблюдалось прогрессирование воспалительного процесса в бронхах и появление симптомов астмы. Туссография в сочетании с 24-часовой пищеводной pH-метрией позволяет выявить связь кашля с эпизодами рефлюкса. С помощью спектральной туссофонобарографии возможна регистрация продуктивного кашля, свидетельствующего о воспалительных изменениях в бронхах.

Изолированный хронический кашель является одной из самых частых жалоб пациентов и одной из сложных диагностических задач. Наиболее частыми причинами хронического кашля являются бронхиальная астма (БА), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и плоточный затек [1]. Известно, что ГЭРБ является причиной хронического кашля у 10–40 % пациентов [1, 2].

Описаны различные методы исследования кашля: субъективная балльная оценка кашля с помощью визуальной аналоговой шкалы, мониторинг частоты и амплитуды кашля и др. [3]. Также встречаются публикации об анализе звуков кашля при различных заболеваниях [4]. Однако данные сведения единичны и противоречивы. В доступной литературе мы не встретили публикаций по исследованию звуков кашля, вызванного ГЭРБ.

Цель работы — исследовать кашель, вызванный ГЭРБ, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии (СТФБГ), а также

уточнить возможные механизмы влияния ГЭРБ на течение БА.

Материалы и методы

Нами были обследованы 250 больных ГЭРБ (140 женщин, 110 мужчин, средний возраст $45 \pm 13,5$ лет), которые обратились в поликлиники № 3 и № 4 г. Воронежа за период с мая 2002 г. по август 2003 г. Диагноз ГЭРБ был поставлен в соответствии с рекомендациями по обследованию и лечению больных ГЭРБ [5]. По результатам эзофагоскопии у 37 больных был выявлен рефлюкс-эзофагит II степени (по Savary–Miller), у 56 — I степени, у 108 — катаральный эзофагит, у 49 — эндоскопически негативный вариант. Из 250 больных 193 (101 женщина, 92 мужчины) предъявляли жалобы на преимущественно сухой кашель продолжительностью более 3 нед.

Всем больным с кашлем наряду с клиническими методами обследования проводили рентгенографию

органов грудной клетки, спирометрию, фаринго- и ларингоскопию. Субъективная оценка кашля проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в сантиметрах (минимум — 0 см, максимум — 10 см).

Критериями исключения из исследования были: курение, патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, прием ингибиторов АПФ, признаки глоточного затека, патологические данные спирометрии, тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой системы. В соответствии с указанными критериями из исследования были исключены 86 больных.

В дальнейшем исследовании приняли участие 107 пациентов (60 женщин и 47 мужчин). Этим больным проводилась 24-часовая пищеводная рН-метрия в сочетании с туссографией, СТФБГ [6].

СТФБГ проводилась по описанной ранее методике [6]. Регистрировали каскады непроизвольных кашлей ежедневно в течение первой и последней недели от начала лечения. Сначала проводили регистрацию аналоговых записей, характеризующих зависимость амплитуды звука кашля от времени (рис. 1). Затем сигналы подвергали цифровой обработке с помощью быстрого преобразования Фурье, в результате чего получали модель звука кашля (спектральную туссофонобарограмму), отражающую связь энергии звука кашля, частоты и времени. Спектральная энергия звука кашля нормировалась к единице, что позволяло проводить сравнительный анализ различных записей независимо от мощности звуков. Для осуществления преобразования аналоговой модели кашля в трехмерную туссофонобарограмму требовалось некоторое время, поэтому в программе было предусмотрено добавочное время в 200 мс. В спектре звука кашля были выделены 3 фазы: 1-я фаза соответствовала открытию голосовой щели, 2-я — быстрому выходу воздуха из легких, 3-я — закрытию голосовой щели. Границей между фазами служил уровень достижения нуля на спектральной туссофонобарограмме. Оценивали $T_{\text{общ}}$ — общую продолжительность кашля, T_1 , T_2 , T_3 (мс) — продолжительность каждой фазы кашля, F_{max} (Гц) —

частоту максимальной энергии звука, коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот. Мы обнаружили, что F_{max} 1-й и 3-й фазы отличается у мужчин и женщин и зависит от тембра голоса. В среднем у мужчин F_{max} составила 320 ± 50 Гц, у женщин — 450 ± 65 Гц. Что касается 2-й фазы кашля, отвечающей за выход воздуха из легких, то при наличии препятствия воздушному потоку меняется F_{max} и продолжительность 2-й фазы.

Суточная рН-метрия проводилась с помощью прибора "Гастроскан-24" (НПО "Исток-Система", г. Фрязино). Пациенту трансназально вводили зонд с тремя измерительными электродами, предварительно откалиброванными с помощью специальных буферных растворов, и устанавливали таким образом, что дистальный электрод располагался в теле желудка, средний — в кардиальном отделе желудка и проксимальный — в нижней трети пищевода. Хлор-серебряный электрод сравнения закреплялся на коже в подключичной области. Результаты измерения фиксировались каждые 20 с и сохранялись в блоке памяти. После 24 часов регистрации полученные данные передавались в персональный компьютер с установленным специальным программным обеспечением, позволявшим проводить анализ данных и выводить их на экран или на печать в виде рН-граммы отдельно для каждого электрода. Уменьшение рН пищевода ниже 4 расценивалось как эпизод гастроэзофагеального рефлюкса. С целью установления связи кашля с эпизодами рефлюкса одновременно с рН-метрией осуществлялся мониторинг кашля с помощью туссографа ИКТ-1. Накопитель сигналов крепился на поясе у пациента. К накопителю поступали импульсы от микрофона, регистрировавшие звуковые колебания во время кашля и от эпигастрального пьезоэлектрического датчика — акселерометра, который фиксировал сокращение мышц, участвовавших в кашлевом маневре. Кашлевой толчок записывался только при одновременном поступлении сигнала от микрофона и датчика. По окончании записи производили анализ данных мониторингов. Оценивали общее количество кашлевых толчков (ОККТ), свидетельствовавших о частоте кашля, а также максимальных кашлевых толчков (МКТ), позволявших судить о силе кашля. По окончании обработки полученных данных производился анализ рН-граммы и туссограммы. Кашель считался вызванным рефлюксом, если уменьшение рН ниже 4 происходило одновременно с кашлем или в пределах 5 минут до его возникновения. Также подсчитывался симптомный индекс (SI), представляющий собой выраженное в процентах отношение количества кашлевых толчков, ассоциированных с эпизодом рефлюкса, к их общему количеству. Симптомный индекс $SI > 50\%$ свидетельствовал о достоверной связи кашля с эпизодами рефлюкса [7].

Из обследованных 107 больных связь кашля с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса ($SI > 50\%$)

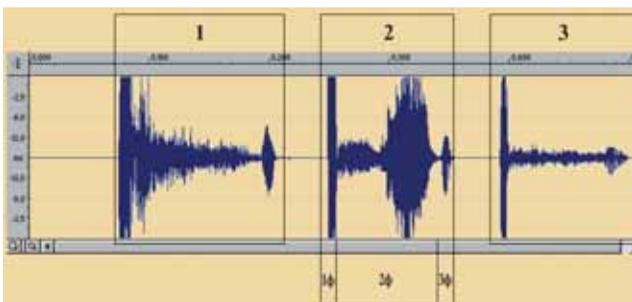


Рис. 1. Аналоговая запись звуков 3 кашлей: больной Т., 56 лет, ГЭРБ с эозинофильным бронхитом
Примечание: 1 — первый кашель; 2 — второй кашель; 3 — третий кашель; 1ф — первая фаза кашля; 2ф — вторая фаза кашля; 3ф — третья фаза кашля. Первый и третий кашель — сухие, второй — продуктивный (характеризуется высокоамплитудными осцилляциями во 2-й фазе).

была обнаружена у 87 пациентов. Этим больным была назначена терапия омепразолом 20 мг 2 р./сут. и домперидоном 10 мг 3 р./сут. в течение 4 нед.

По результатам терапии пациенты были разделены на две группы.

Первую группу составили 49 больных (27 женщин и 22 мужчины), у которых имелся положительный эффект от проводимого лечения как по результатам ВАШ, так и по данным туссографии. Параметры СТФБГ до и после лечения достоверно не менялись и соответствовали параметрам звуков кашля здоровых лиц.

Во 2-ю группу вошли 38 больных (21 женщина и 17 мужчин), у которых лечение было неэффективным. При анализе каскадов кашлей у данных больных было выявлено, что наряду с непродуктивными кашлями встречались продуктивные. Характерной особенностью СТФБГ продуктивных кашлей являлось наличие нескольких пиков в диапазонах до 500 Гц, регистрируемых в начале 2-й фазы. Продолжительность 2-й фазы и F_{max} достоверно не отличались от соответствующих параметров кашля пациентов 1-й группы (рис. 1, 2).

Больным 2-й группы провели анализ индуцированной мокроты и бронхопровокационный тест. У 34 пациентов была выявлена эозинофилия мокроты 4,2 % (3,5; 6,4). Бронхопровокационный тест проводился с 4,5%-ным раствором хлорида натрия [8]. Тест считался положительным, если снижение $ОФВ_1$ на 20 % и более от исходного происходило при ингаляции менее 6 мл гипертонического раствора хлорида натрия ($ПД_{20}$ 4,5%-ного раствора $NaCl \leq 6$ мл). Из 34 больных с эозинофилией мокроты у 15 была обнаружена гиперреактивность бронхов (ГРБ).

Всем пациентам с эозинофилией мокроты было рекомендовано наряду с антирефлюксными препаратами принимать ингаляционный глюкокортикос-

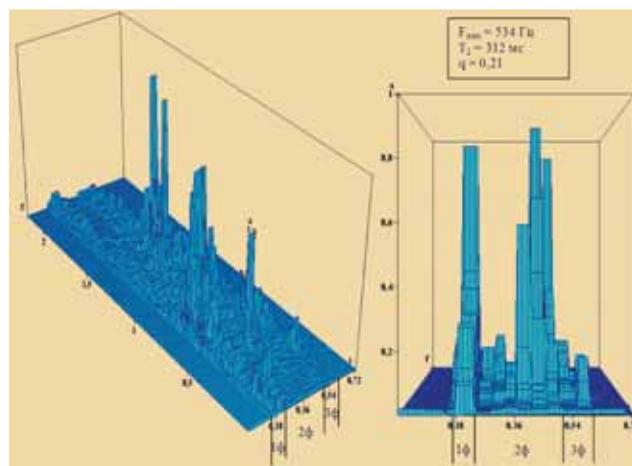


Рис. 2. Спектральная туссофонобарограмма продуктивного кашля
Примечание: f, Гц — частота; t, мс — время; a — нормированная спектральная энергия; 1ф — первая фаза кашля; 2ф — вторая фаза кашля; 3ф — третья фаза кашля; F_{max} , Гц — частота максимальной энергии звука кашля; T_2 , мс — продолжительность 2-й фазы кашля, коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот.

teroid (игКС) в сочетании с β_2 -агонистом длительного действия: симбикорт (С) по 2 ингаляции 2 раза в день сроком на 4 нед. Пять пациентов (3 женщины и 2 мужчин) из 15 больных с ГРБ(+) и шесть больных (3 женщины и 3 мужчин) из 19 без ГРБ(-) отказались от лечения симбикортом (С(-)), но продолжали прием антирефлюксных препаратов. Десять пациентов с ГРБ(+) (6 женщин и 4 мужчин) и 13 пациентов без ГРБ(-) (7 женщин и 6 мужчин) принимали антирефлюксные препараты в сочетании с симбикортом (С(+)).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 4 нед. у всех пациентов подгрупп ГРБ(+) С(+) и ГРБ(-) С(+) отмечалось значительное уменьше-

Таблица 1
Результаты клинично-инструментального обследования больных с ГРБ на 1-й день, через 1 мес. от начала лечения, через 2 года. Численные значения параметров представлены в виде медианы, в скобках указаны 5 % и 95 % перцентили

Параметры	ГРБ(+)С(+) (n = 10)			ГРБ(+)С(-) (n = 5)		
	1-й день	через 1 мес.	через 2 года	1-й день	через 1 мес.	через 2 года
ВАШ кашля, см	7,9 (5,4; 8,9)	0,6 (0,2; 1,9)*	0,2 (0; 0,5)**	8,1 (6,2; 9,1)	6,6 (5,5; 7,0)#	5,7 (5,3; 7,9)~
ОККТ	183,1 (127,0; 250,1)	26,0 (17,2; 34,1)*	0 (0; 0)**	213,1 (195,0; 234,4)	177,3 (157,1; 219,0)#	184,1 (164,4; 240,0)~
МКТ	112,2 (95,1; 120,0)	2,0 (1,0; 2,6)*	0 (0; 0)**	111,1 (85,4; 119,2)	98,2 (83,1; 135,0)#	106,4 (74,1; 129,2)~
Эозинофилия, %	4,2 (3,1; 5,8)	2,0 (1,6; 2,8)*	1,2 (0,3; 1,5)**	4,2 (3,3; 5,7)	5,2 (3,6; 5,9)#	4,1 (3,7; 6,4)~
ОФВ ₁ , % додж.	92,1 (86,0; 95,2)	91,2 (85,2; 94,5)	93,1 (84,3; 96,5)	91,3 (88,5; 94,9)	92,2 (87,1; 96,1)	88,0 (74,1; 90,2)
Прирост ОФВ ₁ , % от исходного	6,0 (4,2; 7,1)	5,1 (4,1; 6,9)	7,2 (3,5; 9,5)	6,1 (3,7; 7,0)	4,4 (3,9; 12,8)	9,1 (3,5; 20,3)
ПД ₂₀ 4,5%-ного раствора NaCl, мл	3,1 (2,0; 4,7)	4,0 (2,5; 4,3)	8,2 (6,1; 9,3)**	3,0 (2,1; 4,3)	4,1 (2,5; 5,4)	3,1 (2,2; 4,0)~

Примечание: ГРБ(+)С(+) — больные с гиперреактивностью бронхов, принимавшие симбикорт; ГРБ(+)С(-) — больные с гиперреактивностью бронхов, не принимавшие симбикорт; ВАШ — визуальная аналоговая шкала оценки кашля; ОККТ — общее количество кашлевых толчков; МКТ — количество максимальных кашлевых толчков; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПД₂₀ 4,5%-ного раствора NaCl — объем 4,5%-ного раствора хлорида натрия, вызывающего снижение ОФВ₁ на 20 % и более; * — достоверное различие результатов на начальном этапе и через 1 мес. от начала лечения при $p < 0,05$; ** — достоверное различие результатов на начальном этапе и через 2 года при $p < 0,05$; # — достоверное различие результатов обследования больных подгрупп ГРБ(+)С(+) и ГРБ(+)С(-) через 1 мес. от начала лечения при $p < 0,05$; ~ — достоверное различие результатов обследования больных подгрупп ГРБ(+)С(+) и ГРБ(+)С(-) через 2 года при $p < 0,05$.

Таблица 2
Временно-частотные параметры звуков кашля больных с ГРБ в 1-й день, через 1 мес. от начала лечения, через 2 года. Численные значения параметров представлены в виде медианы, в скобках указаны 5 % и 95 % перцентили

Параметры	ГРБ(+)(С(+)) (n = 10)			ГРБ(+)(С(-)) (n = 5)		
	1-й день	через 1 мес.	через 2 года	1-й день	через 1 мес.	через 2 года
F_{\max} , Гц	450,2 (360,5; 496,1)	460,2 (392,7; 473,3)	445,1 (360,3; 501,4)	440,5 (392,1; 484,7)	430,3 (370,6; 480,1)	530,2 (371,3; 642,6)
T_2 , мс	350,2 (260,0; 395,3)	360,1 (290,6; 370,0)	345,0 (230,2; 401,0)	340,4 (296,0; 387,2)	360,8 (290,5; 390,0)	420,1 (251,1; 439,0)
q	0,35 (0,31; 0,40)	0,42 (0,37; 0,45)	0,46 (0,36; 0,52)	0,37 (0,30; 0,39)	0,36 (0,32; 0,41)	0,35 (0,31; 0,38)

Примечание: коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот; T_2 — продолжительность 2-й фазы кашля; F_{\max} — частота максимальной энергии звука кашля.

ние кашля по результатам ВАШ и туссографии. По данным СТФБГ продуктивные кашли не регистрировались, значения параметров звуков кашлей приблизились к параметрам звуков кашлей здоровых лиц (табл. 1–4; рис. 3).

Спустя 2 года мы повторно обследовали больных каждой из подгрупп. Всем были проведены анализы индуцированной мокроты, спирометрия, провокационный тест с гипертоническим раствором хлорида натрия.

У пациентов подгрупп ГРБ(+)(С(+)) и ГРБ(-)(С(+)) кашель не возобновлялся. Повторные исследования патологии не выявляли.

Четверо больных подгруппы ГРБ(+)(С(-)) спустя 2 года от начала исследования предъявляли жалобы на кашель. По результатам повторных анализов и тестов у них сохранялась эозинофилия индуцированной мокроты и ГРБ. Двух больных периодически беспокоил кашель, появились одышка и свистящие хрипы. По результатам спирометрии у них было выявлено снижение ОФВ₁, и был положительным тест с β_2 -агонистом короткого действия, отсутствовавшие ранее. Спектральный анализ звуков кашлей этих больных выявил увеличение продолжительности 2-й фазы кашля, увеличение F_{\max} — выше 600 Гц, что характерно для бронхиальной обструкции [6] (рис. 4).

Пятерых больных подгруппы ГРБ(-)(С(-)) спустя 2 года кашель продолжал беспокоить. В повторных анализах имела место эозинофилия мокроты, кроме того, у 3 пациентов была выявлена ГРБ, отсутствовавшая ранее, при нормальных показателях спирометрии.

Результаты нашего исследования показали, что кашель является достаточно частым проявлением ГЭРБ: 87 (34,8 %) из 250 больных ГЭРБ. Пациенты с кашлем, вызванным ГЭРБ, представляют собой неоднородную группу. Примерно у половины таких больных (в нашем исследовании — у 49 из 87) кашель проходил или существенно уменьшался вследствие антирефлюксной терапии. У 34 пациентов недостаточный эффект антирефлюксной терапии, вероятно, был обусловлен наличием эозинофильного воспаления в бронхах.

Нам показалось интересным уточнить, имеется ли связь между гастроэзофагеальным рефлюксом и эозинофильным воспалением в бронхах. Описаны механизмы развития нейрогенного воспаления в дыхательных путях как проявление вагус-опосредованного эзофаго-трахеобронхиального рефлекса с участием тахикининов, таких как субстанция Р и нейрокинин А, которые прямо или опосредованно вызывают кашель, повышение проницаемости сосу-

Таблица 3
Результаты клинично-инструментального обследования больных без ГРБ в 1-й день, через 1 мес. от начала лечения, через 2 года. Численные значения параметров представлены в виде медианы, в скобках указаны 5 % и 95 % перцентили

Параметры	ГРБ(+)(С(+)) (n = 13)			ГРБ(+)(С(-)) (n = 6)		
	1-й день	через 1 мес.	через 2 года	1-й день	через 1 мес.	через 2 года
ВАШ кашля, см	8,7 (6,4; 9,1)	1,5 (0,3; 2,1)*	0,3 (0; 0,6)**	7,8 (6,1; 9,5)	7,6 (6,5; 8,9)*	6,7 (5,9; 8,2)~
ОККТ	173,2 (147,3; 250,1)	23,1 (15,2; 37,1)*	0 (0; 0)**	223,4 (185,6; 235,2)	207,3 (176,1; 221,0)#	194,8 (174,4; 230,5)~
МКТ	102,0 (85,1; 118,0)	4,0 (1,0; 7,6)*	0 (0; 0)**	101,3 (84,1; 120,2)	96,3 (88,3; 135,2)#	108,2 (81,1; 128,0)~
Эозинофилия, %	4,1 (3,2; 5,9)	2,2 (1,5; 2,3)*	1,1 (0,7; 1,9)**	5,1 (3,2; 5,8)	6,3 (4,6; 6,8)*	5,0 (4,2; 6,5)~
ОФВ ₁ , % _{доп.}	94,1 (87,1; 95,3)	92,3 (86,2; 93,8)	94,2 (88,3; 95,9)	92,4 (89,5; 95,4)	93,2 (88,2; 97,0)	90,1 (86,1; 95,2)
Прирост ОФВ ₁ , % от исходного	7,1 (5,2; 7,9)	6,2 (4,1; 9,4)	7,4 (3,2; 9,1)	7,0 (4,8; 7,6)	5,4 (3,3; 11,5)	6,1 (3,6; 9,9)
ПД ₂₀ 4,5%-ного раствора NaCl, мл	13,1 (7,8; 14,1)	14,0 (8,4; 14,9)	12,3 (7,5; 15,1)	14,0 (9,2; 16,1)	12,1 (8,5; 15,2)	9,5 (6,3; 14,2)

Примечание: * — достоверное различие результатов на начальном этапе и через 1 мес. от начала лечения при $p < 0,05$; ** — достоверное различие результатов на начальном этапе и через 2 года при $p < 0,05$; # — достоверное различие результатов обследования больных подгрупп ГРБ(-)(С(+)) и ГРБ(-)(С(-)) через 1 мес. от начала лечения при $p < 0,05$; ~ — достоверное различие результатов обследования больных подгрупп ГРБ(-)(С(+)) и ГРБ(-)(С(-)) через 2 года при $p < 0,05$.

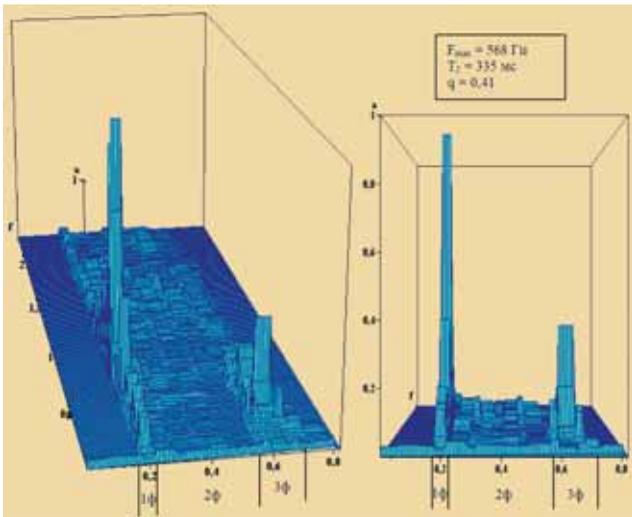


Рис. 3. Спектральная туссофонобарограмма сухого кашля
Примечание: f, Гц — частота; t, мс — время; а — нормированная спектральная энергия; 1ф — первая фаза кашля; 2ф — вторая фаза кашля; 3ф — третья фаза кашля; Fmax, Гц — частота максимальной энергии звука кашля, T2, мс — продолжительность 2-й фазы кашля, коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот.

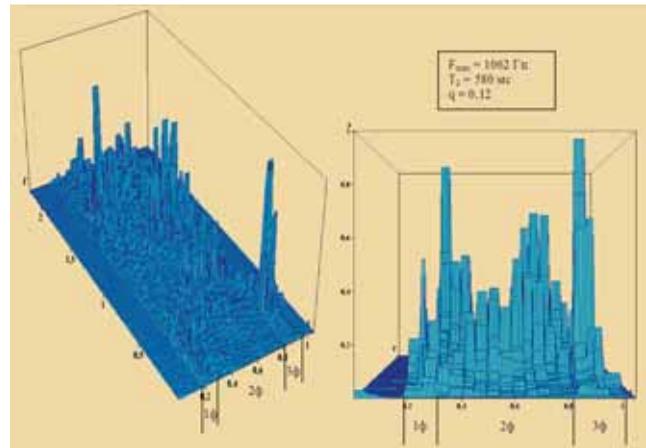


Рис. 4. Спектральная туссофонобарограмма кашля больного Б., 45 лет, БА в стадии обострения
Примечание: f, Гц — частота; t, мс — время; а — нормированная спектральная энергия; 1ф — первая фаза кашля; 2ф — вторая фаза кашля; 3ф — третья фаза кашля; Fmax, Гц — частота максимальной энергии звука кашля, T2, мс — продолжительность второй фазы кашля, коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот.

дистой стенки, спазм гладкой мускулатуры бронхов и обладают хемотаксическим эффектом в отношении эозинофилов, в меньшей степени — лимфоцитов [9, 10]. Кашель, вызванный ГЭРБ, может проявляться и без воспаления в бронхах вследствие повышенной чувствительности кашлевых рецепторов [11]. У ряда пациентов хроническое стимулирование эзофаго-трахеобронхиального рефлекса может сопровождаться не только кашлем, но и типичными симптомами астмы. В нашем исследовании назначение симбикорта способствовало значительному уменьшению кашля у больных ГЭРБ с эозинофильным воспалением в бронхах. У пациентов, отказавшихся от терапии иГКС, наблюдалось прогрессирование воспалительного процесса в бронхах и появление симптомов БА. Таким образом, можно предположить, что ГЭРБ является триггером воспалительного процесса в дыхательных путях.

Выводы

1. Туссография и СТФБГ являются высокочувствительными методами исследования кашля, вызванного ГЭРБ.
2. Туссография в сочетании с 24-часовой пищеводной рН-метрией позволяет выявить связь кашля с эпизодами рефлюкса.

3. С помощью СТФБГ возможна регистрация невоспринимаемых больными продуктивных кашлей, свидетельствующих о воспалительных изменениях в бронхах.
4. Раннее обнаружение воспалительного процесса в бронхах является важным, так как позволяет вовремя назначить противовоспалительные препараты, и, таким образом, возможно, предупредить прогрессирование воспаления.

Литература

1. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1999; 114 (3): 133–181.
2. Irwin R.S., French C.L., Curley F.J. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. Chest 2000; 117 (2): 1511–1517.
3. Chang A.B., Phelan P.D., Robertson C.F. Relation between measurements of cough severity. Arch. Dis. Childh. 2003; 88 (1): 57–60.
4. Korpas J., Sadlonova J., Vrabec M. Analysis of the cough sound: an overview. Pulm. Pharmacol. 1999; 9 (1): 261–268.
5. Ивашкин В.Т. (ред.) Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. М.: Наука; 2001.

Таблица 4
Временно-частотные параметры звуков кашля больных без ГРБ в 1-й день, через 1 мес. от начала лечения, через 2 года. Численные значения параметров представлены в виде медианы, в скобках указаны 5 % и 95 % перцентили

Параметры	ГРБ(+)/С(+) ^(n = 13)			ГРБ(+)/С(-) ^(n = 6)		
	1-й день	через 1 мес.	через 2 года	1-й день	через 1 мес.	через 2 года
F _{max} , Гц	460,1 (370,4; 486,0)	450,2 (382,7; 483,3)	435,6 (375,3; 511,7)	430,5 (382,1; 474,4)	420,3 (380,6; 470,3)	440,2 (361,3; 482,0)
T ₂ , мс	360,1 (270,2; 385,1)	371,1 (303,6; 388,0)	345,0 (230,2; 401,0)	320,4 (266,0; 377,3)	350,3 (280,5; 370,0)	340,1 (241,1; 369,9)
q	0,39 (0,31; 0,44)	0,41 (0,36; 0,44)	0,45 (0,35; 0,49)	0,40 (0,34; 0,42)	0,38 (0,31; 0,39)	0,39 (0,32; 0,45)

6. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 6: 32–36.
7. Пат. № 2257142 РФ. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Провоторов В.М., Овсянников Е.С., Семенкова Г.Г.; опубл. 27.07.2005. Бюл. № 21.
8. *Sterk P.J.* Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official position of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6 (1): 53–83.
9. *Hamamoto J.* Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. J. Appl. Physiol. 1999; 82 (3): 738–745.
10. *Daoui S.* Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intraoesophageal instillation. Eur. Respir. J. 2002; 20: 268–273.
11. *Dariusz Z., Wojciech J., Jozef D.* Assessment of cough threshold in patients with gastroesophageal reflux disease. Pneumonol. Allergol. Pol. 2003; 71 (5–6): 221–229.

Поступила 17.04.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-008.41-02:[616.33-008.17-031:611.329]-073

Состояние респираторной системы при грудном сколиозе

1 — Российская медицинская академия последиplomного образования, г. Москва

2 — Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова, г. Москва

R.V.Enaldieva, A.G.Avtandilov, D.I.Nemanova, S.T.Vetrlae, A.A.Kuleshov

The lung function in patients with thoracic scoliosis

Summary

The function of the external respiration was studied in 65 patients with the I degree of thoracic scoliosis and in 25 patients with grave forms of thoracic scoliosis. It was shown that the lung function was reliably lower in the patients with the IV degree of scoliosis than in the patients with the I degree. We have found both the restriction and bronchial obstruction in patients with thoracic scoliosis.

Резюме

Для изучения прогностически значимых показателей состояния респираторной системы у 65 больных с I степенью и 25 больных с IV степенью грудного сколиоза проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Показано, что у пациентов с IV степенью сколиоза изменения ФВД носили более выраженный характер, чем при I степени. У больных уже в подростковом возрасте развивалась недостаточность ФВД по рестриктивному и обструктивному типу вследствие грубой анатомической деформации и повышения ригидности грудной клетки. Прогрессивное ухудшение функциональных параметров респираторной системы свидетельствует о необходимости своевременной оперативной коррекции сколиоза.

Сколиотическая болезнь характеризуется выраженными изменениями функции внешнего дыхания (ФВД) вследствие деформации грудной клетки и уменьшения объемов грудной полости, ограничения подвижности ребер и диафрагмы, ослабления межреберных мышц, а также повышения внутригрудного давления [1, 2]. По мнению большинства исследователей, у больных с тяжелой степенью грудного сколиоза развивается недостаточность ФВД по рестриктивному типу [3–8]. Однако ряд авторов наблюдали умеренные изменения по обструктивному типу [9–11]. Следует отметить, что представленные в литературе данные посвящены, в основном, изучению бронхиальной проходимости при различных заболеваниях легких (бронхитах, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазах, туберкулезе и т. д.). В то же время представляет интерес изучение особенностей нарушения бронхиальной проходимости и при сколиотической болезни, при которой грубая деформация грудной клетки приводит к изменению просвета бронхов и сопротивлению воздушному потоку, что усугубляет тяжесть дыхательной недостаточности у больных с тяжелой степенью грудного сколиоза.

Частота сколиоза имеет тенденцию к увеличению [12, 8]. Особенность этой патологии состоит в том, что поражается в основном детский и подростковый возраст [13]. С возрастом деформация грудной клетки только усугубляется и в отсутствие медицинской помощи приводит к развитию выраженной кардиопульмональной недостаточности, повышенной общей заболеваемости, снижению трудовой активности вплоть до инвалидизации [8]. Это определяет актуальность изучения изменений дыхательной системы при данном заболевании.

Уточнение патогенетических механизмов развития дыхательной недостаточности у больных с грудным сколиозом необходимо для улучшения качества медицинской помощи этой группе больных, для выработки диагностических критериев прогрессивного ухудшения функции дыхания, которые можно использовать при определении показаний к своевременной оперативной коррекции сколиоза и внутриоперационного и послеоперационного прогноза.

Материал и методы

Обследованы 90 пациентов в возрасте 13–19 лет с грудным и грудно-поясничным сколиозом: с I степенью — 65 больных, с IV степенью — 25. Больные ранее не подвергались хирургической коррекции сколиоза, не страдали аллергией, БА и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением бронхиальной проходимости. Длительность заболевания в среднем составила 5,3 лет. Группа пациентов с I степенью сколиоза состояла преимущественно из подростков допризывного возраста, направленных на обследование в ГКБ № 81 г. Москвы. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

Для исследования ФВД использовался аппарат "Этон 01-22" (Россия), запись спирограммы осуществляли по стандартной методике.

Измеряли и сопоставляли с должными значениями следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких на вдохе (ЖЕЛвд, %_{долж.}) и на выдохе (ЖЕЛвыд, %_{долж.}), частоту дыхания (ЧД / мин), дыха-

тельный объем (ДО, л), резервный объем вдоха (РОВд, л) и выдоха (РОВыд, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ую с (ОФВ₁, %). Рассчитывали величину минутного объема дыхания (МОД, л) и соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (%_{долж.}). Для определения уровня нарушения проходимости бронхов исследовались пиковая объемная скорость выдоха (ПОС_{выд}), максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50, 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25,50,75}) и средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % и 75–85 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}, СОС_{75–85}).

Приведение полученных легочных объемов к условиям ВТРС, расчет индивидуальных величин, сопоставление фактических величин с должными производили по специальной программе аппарата "Этон", где использованы индивидуальные должные величины, разработанные во Всесоюзном НИИ пульмонологии МЗ РФ и НИИ педиатрии РАМН [14, 15].

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы *Excel*. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследовании сравнивали показатели ФВД у пациентов с наиболее легкой степенью сколиотической деформации и наиболее тяжелой степенью грудного сколиоза. Отдельно анализировали показатели, характеризующие дыхательные объемы, и скоростные показатели дыхательного потока, характеризующие бронхиальную проходимость.

В табл. 1 приведены данные, характеризующие изменения легочных объемов в зависимости от степени тяжести сколиоза. Нами было выявлено, что у пациентов с IV степенью сколиоза наблюдались значительные нарушения ФВД по рестриктивному типу, выражавшиеся в статистически достоверном снижении ЖЕЛ и составляющих ее дыхательных объемов, уменьшении ФЖЕЛ, снижении способности к мак-

симальному увеличению вентиляции при форсированном дыхании. Выявленное при тяжелой степени сколиоза резкое уменьшение ДО и МОД ($p < 0,001$) не могло компенсировать даже увеличение ЧД, что свидетельствовало об истощении резервных возможностей организма и декомпенсации ФВД при тяжелых формах сколиоза. Снижение МВЛ ($p < 0,001$) при IV степени сколиоза можно объяснить как нарушением растяжимости легких и грудной клетки и уменьшением силы дыхательной мускулатуры, так и увеличением сопротивления воздушному потоку в результате грубой анатомической деформации бронхиального дерева, вызванных сколиозом.

Анализ изменений скоростных показателей воздушного потока показал, что по мере нарастания тяжести искривления позвоночника увеличивается степень нарушения скорости прохождения воздушной струи по бронхиальному дереву. Полученные данные представлены в табл. 2.

У пациентов и с легкой, и с тяжелой степенью сколиоза было выявлено снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁, но только при IV степени сколиоза различие было статистически достоверным. Следует отметить, что ни в одном из исследований не было получено данных об уменьшении соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ ниже нормальных значений. Подобные изменения форсированного выдоха могут наблюдаться при рестриктивных нарушениях ФВД. Анализ петли "объем-поток" показал, что при I степени сколиоза проявлялась тенденция к нарушению скорости воздушного потока, однако только при IV степени сколиоза снижение скорости прохождения воздушной струи было достоверным ($p < 0,001$). Данные исследования показали, что скоростные показатели, характеризующие проходимость воздушного потока преимущественно на уровне мелких бронхов (МОС₇₅ и СОС_{75–85}), были снижены в большей степени, чем скоростные показатели, характеризующие проходимость на уровне крупных бронхов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у всех больных с тяжелой степенью грудного

Таблица 1
Показатели ФВД ($M \pm m$), характеризующие дыхательные объемы, у больных сколиозом

Показатель	Контрольная группа, n = 18	Пациенты со сколиозом	
		I степень, n = 65	IV степень, n = 25
ЖЕЛ _{вд} , %	76,24 ± 2,93	75,52 ± 4,58	66,39 ± 2,99*
ЖЕЛ _{выд} , %	85,67 ± 2,94	79,01 ± 2,67	60,01 ± 4,48***
ЧД / мин	14,37 ± 1,29	15,78 ± 0,62	18,27 ± 0,71
ДО, л	1,13 ± 0,19	0,97 ± 0,17	0,48 ± 0,1***
МОД, л	15,31 ± 1,81	14,31 ± 2,43	7,20 ± 0,30***
РОВд, л	1,66 ± 0,13	1,45 ± 0,18	0,61 ± 0,07***
РОВыд, л	1,75 ± 0,18	1,64 ± 0,25	0,50 ± 0,09***
ФЖЕЛ, %	85,70 ± 4,26	80,86 ± 3,27	56,50 ± 4,71***
МВЛ, %	88,89 ± 2,65	81,02 ± 2,86	41,64 ± 5,66***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 2
Изменения скоростных показателей ФВД ($M \pm m$) у больных сколиозом

Показатель	Контрольная группа, n = 18	Больные сколиозом	
		I степень, n = 21	IV степень, n = 23
ФЖЕЛ, %	92,84 ± 1,81	83,70 ± 2,71	56,50 ± 2,71***
ОФВ ₁ , %	90,64 ± 1,36	83,52 ± 2,36	55,00 ± 1,46***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	96,94 ± 1,21	97,84 ± 1,73	91,84 ± 2,66
ПОС _{выд} , %	86,23 ± 1,95	82,12 ± 2,90	64,77 ± 3,09***
МОС ₂₅ выд, %	82,62 ± 1,81	81,32 ± 3,39	68,52 ± 2,62***
МОС ₅₀ выд, %	85,34 ± 2,28	96,0 ± 3,34	63,68 ± 3,29***
МОС ₇₅ выд, %	91,81 ± 3,89	85,37 ± 4,85	61,76 ± 3,12***
СОС _{25–50} выд, %	88,43 ± 2,21	81,94 ± 5,17	62,31 ± 2,39***
СОС _{75–85} выд, %	99,58 ± 3,86	85,74 ± 5,09	57,98 ± 7,12***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями контрольной группы.

сколиоза уже в подростковом возрасте развивалась недостаточность ФВД по рестриктивному типу вследствие грубой деформации и повышения ригидности грудной клетки. Нарушение механики дыхания, прогрессирующая анатомическая деформация бронхиального дерева и повышение сопротивления воздушному потоку привели к уменьшению скорости воздушного потока преимущественно на уровне мелких бронхов, что может усугублять альвеолярную гиповентиляцию при сколиозе. Резкое снижение МВЛ свидетельствует об истощении резерва дыхания и тяжелых нарушениях механизмов компенсации уже в подростковом возрасте. Эти данные можно использовать для прогноза течения сколиоза и выделения диагностических критериев отбора больных для оперативного лечения, а также для прогноза раннего и отдаленного послеоперационного течения.

При легкой степени сколиоза изменения носили однонаправленный, но значительно менее выраженный характер. Снижение легочных объемов в этой группе пациентов, по-видимому, связано со слабым развитием мускулатуры, в том числе и дыхательной, и состоянием детренированности, которые отмечали у обследованных подростков.

Выводы

1. При тяжелых формах сколиотической болезни в подростковом возрасте развиваются выраженные функциональные нарушения респираторной системы, что необходимо учитывать при рассмотрении вопроса об оперативном лечении сколиоза.
2. При сколиотической болезни изменяется как структура дыхательных объемов, так и скоростные характеристики воздушного потока.
3. Все подростки со сколиотической болезнью, особенно с тяжелыми формами грудного сколиоза, подлежат обязательному обследованию в предоперационный период, включающему спирографию, для уточнения степени тяжести респираторных нарушений и определения внутриоперационного риска и периоперационного и отдаленного послеоперационного прогноза больных.

Литература

1. Малова М.Н., Капустина Г.М. Повреждения и заболевания костей и суставов. М.; 1971. 253–259.
2. Мовшович И.А. Сколиоз. М.; 1964.
3. Автандилов А.Г., Неманова Д.И., Кулешов А.А. Состояние кардиореспираторной системы у подростков с различной степенью сколиоза. В кн.: Материалы Международного симпозиума "Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения". М.; 2003. 8–10.
4. Капустина Г.М. Внешнее дыхание и некоторые показатели гемодинамики у больных сколиозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1969.
5. Черкасова Т.И., Казьмин А.И. Функция внешнего дыхания у больных тяжелыми формами сколиоза. Вестн. хир. 1964; 93 (9): 76–83.
6. Черноусова Л.Н., Ганюшкина С.М. О легочных объемах у подростков со сколиозом. Ортопед. и травматол. 1970; 8: 65–70.
7. Boffa P., Stavin P., Shneerson J. Lung developmental abnormalities in severe scoliosis. Thorax 1984; 39 (9): 681–682.
8. Day G.A. Pulmonary functions in congenital scoliosis. Spine 1994; 19 (9): 1027–1031.
9. Мухаммадеев А.А., Норкин И.А., Пузин С.Н. Состояние бронхиальной проходимости у оперированных больных сколиозом. В кн.: Материалы Международного симпозиума "Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения". М.; 2003. 69–70.
10. Мухаммадеев А.А., Норкин И.А., Пузин С.Н. Функциональное состояние систем внешнего дыхания и кровообращения у больных сколиозом. В кн.: Материалы международного симпозиума "Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения". М.; 2003. 72–73.
11. Шумская Т.Н. Влияние сколиотической деформации и ее лечения на функциональное состояние дыхательной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1981.
12. Vjure J. Why is the 10th decade dangerous for non-treated patients with scoliosis. J. Bone Jt. Surg. 1974; 56B (2): 443.
13. Гатиатулин Р.Р., Кочубей Г.Н., Карпушкина О.В. Социальные аспекты заболеваемости сколиозом в Красноярском крае. В кн.: Материалы Международного симпозиума "Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения". М.; 2003. 15–16.
14. Чучалин А.Г. (ред.) Клиническая интерпретация данных исследования функции внешнего дыхания: Метод. рекомендации. М.; 1990.
15. Нефедов В.Б. (ред.) Определение показателей функционального состояния легочно-сердечной системы у больных туберкулезом легких: Метод. рекомендации. М.; 1988.

Поступила 15.05.04

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.711.1-007.55-07:616.2-092

В.А.Игнатьев, Е.А.Киселева, О.Н.Титова, Л.Н.Цветкова, О.А.Суховская, Н.А.Шкляревич

Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОБЛ холинолитиком продленного действия

НИИ пульмонологии, кафедра пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

V.A.Ignatiev, E.A.Kiseleva, O.N.Titova, L.N.Tsevtkova, N.A.Shklyarevich, O.A.Sukhovskaya

Eurespal influence on efficacy of COPD therapy by kholinolytic of the long-term operation during 6 months of treatment

Summary

In half-year open randomized in groups survey we studied efficacy of Fenspirid (Eurespal) in cooperation with Tyotropium (F+T) in COPD patients (2nd stage) in stable condition. During 6 month in group F+T ($n = 38$) patients were taking fenspiride (Servier, France) 160 mg/day and tyotropium bromide 18 mkg once a day, in group T ($n = 29$) — only tyotropium bromide 18 mkg once a day and in group of active control (AC, $n = 14$) — bronchus-widening remedies of short-term operation (β_2 -agonists of short-term operation, iprothopium bromide or berodual, theophyllins), inhalation corticosteroids in the same regimen as before the survey. Pulmonary function was estimated by spirometria indexes, breathlessness intensity by initial and transient breathlessness indexes, frequency and duration of exacerbation, life quality by "Respiratory questionnaire of Saint George's hospital". Results of survey, that was realized in conditions close to real clinical practice, showed high efficacy of F + T and T as COPD treatment remedies in comparison with group AC. Criteria of long-term treatment by F + T efficacy were collapse reduction of FEV₁, reduction of breathlessness intensity, reduction of quantity of exacerbations, improvement of LQ in comparison with initial values and indexes in groups T and AC.

Резюме

В полугодовом открытом рандомизированном в группах сравнения исследовании изучали эффективность фенспирида (Эреспала) совместно с тиотропиумом (Э + Т) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней тяжести (2-й стадии) в стабильном состоянии. В течение 6 мес. в группе Э + Т ($n = 38$) пациенты получали фенспирид (Servier, Франция) 160 мкг в сутки и тиотропиум бромид 18 мкг 1 раз в сутки, в группе Т ($n = 29$) — только тиотропиум бромид 18 мкг 1 раз в сутки и в группе активного контроля (АК, $n = 14$) — бронхорасширяющие средства короткого действия (β_2 -агонисты короткого действия, ипратропиум бромид или беродуал, теофиллины), ингаляционные кортикостероиды в том же режиме, что и перед исследованием. Оценивали легочную функцию по показателям спирометрии, выраженность одышки по индексам исходной и транзиторной одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия". Результаты исследования, проведенного в условиях близких к реальной клинической практике, показали высокую эффективность Э + Т и Т, как средств лечения ХОБЛ, по сравнению с группой АК. Критериями эффективности длительного применения Э + Т явились снижение падения ОФВ₁, уменьшение выраженности одышки, снижение количества обострений, улучшение КЖ по сравнению с исходными значениями и показателями в группах Т и АК.

Современная терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) предусматривает длительное применение комплекса лекарственных средств различных фармакологических групп. Согласно GOLD препаратами первой линии лечения ХОБЛ являются бронхорасширяющие средства длительного действия [1, 2]. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как хроническое воспаление, поражающее преимущественно дистальные дыхательные пути и формирующее эмфизему легких [2]. Следовательно, эффективная терапия заболевания должна включать противовоспалительные препараты, среди которых традиционно лидирующее место занимают кортикостероидные средства. Применение кортикостероидов для купирования обострения ХОБЛ не вызывает сомнения, однако роль их в терапии заболевания в стабильном состоянии неоднозначно оценивается специалистами [3]. Весомым аргументом в пользу "сдержанного" применения кортикостероидов при длительном лечении ХОБЛ является возможность развития системных побочных эффектов кортико-

стероидной терапии (миопатия, остеопороз, повышение артериального давления и т. п.) без "гарантированного" терапевтического действия. В этой связи актуальны исследования, посвященные терапевтической значимости оригинального препарата фенспирида (Эреспала), занимающего ведущее место среди негормональных противовоспалительных средств. Публикации последних лет свидетельствуют в пользу наличия у него явной противовоспалительной и терапевтической активности. Экспериментальные исследования показали, что Эреспал снижает синтез всех метаболитов арахидоновой кислоты — как лейкотриенов, так и простагландина [4], благодаря чему противодействует образованию экссудата в первой фазе воспаления, а уменьшая хемотаксис и высвобождая цитокины, тормозит переход процесса на клеточный уровень [4, 5]. Кроме того, показано, что Эреспал проявляет антагонизм в отношении гистамина, блокируя рецепторы H₁ и с такой же силой связывается с α_1 -адренергическими рецепторами (5). Результат этих механизмов — спазмоли-

тическое воздействие на гладкую мускулатуру бронхов и нормализация чрезмерного образования слизи. Эреспал воздействует на метаболизм арахидоновой кислоты так же благоприятно, как и глюкокортикостероиды, в то же время не отмечаются побочные действия на весь организм [6, 7]. Такой спектр фармакологических свойств позволяет применять его в лечении различных воспалительных заболеваний органов дыхания, к которым относится ХОБЛ [3, 8–10]. В частности, в двойном слепом многоцентровом шестимесячном исследовании [7] изучалось влияние Эреспала на функцию дыхания и газообмен у 212 больных ХОБЛ средней тяжести. Анализ полученных данных показал статистически достоверные различия показателей спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю с; $ОФВ_1$) у больных, получавших Эреспал и получавших плацебо. У пациентов, получавших Эреспал, через 6 мес. терапии был отмечен прирост $ОФВ_1$ на 4,4 %, а также наблюдалось существенное увеличение PaO_2 по сравнению с группой плацебо. Помимо этого, авторами было установлено, что в процессе лечения Эреспалом у больных произошло значительное улучшение клинической картины, выразившееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля. Эффективность Эреспала при ХОБЛ была подтверждена результатами российского шестицентрового исследования, в результате которого было доказано, что добавление препарата к стандартной ингаляционной терапии у пациентов с ХОБЛ приводит к статистически значимому уменьшению кашля, потребности в ингаляциях бронходилататоров короткого действия и улучшению показателей качества жизни [11]. Факторами, влияющими на частоту обострений, являются: интенсивность накопления нейтрофилов в дыхательных путях, синтез медиаторов (IL-8, LTB₄, MPO, эластазы, IL-6), наличие маркеров окислительного стресса. В нескольких экспериментальных работах [4, 7] было доказано, что Эреспал активно влияет на все эти элементы, участвующие в патофизиологии обострения. В исследовании польских ученых, посвященном клиническому изучению влияния Эреспала на обострения ХОБЛ, было показано, что в группе больных, получавших Эреспал, достоверно меньше встречались обострения, а периоды между ними были более продолжительными, чем в группе больных, получавших плацебо [3]. В ряде других исследований также была отменена эффективность и хорошая переносимость Эреспала у пациентов с ХОБЛ [12, 13]. Между тем терапия ХОБЛ остается трудноразрешимой проблемой, что требует поиска новых методов и схем лечения. В этой связи в литературе мало сведений о влиянии Эреспала на эффективность современной базисной терапии ХОБЛ, в основе которой применяются бронходилататоры длительного действия. С клинической точки зрения среди этих средств наиболее удобен антихолинэргический препарат (холинолитик) пролонгиро-

го действия тиотропиум бромид, требующий однократного приема в сутки. Исследования последних лет показали его высокую терапевтическую активность у больных ХОБЛ при стабильном состоянии [13, 14].

Целью проведенного исследования была оценка влияния Эреспала на эффективность терапии тиотропиумом бромидом больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии при шестимесячном наблюдении.

Материалы и методы

В полугодичное открытое рандомизированное в группах сравнения исследование были включены пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней степени (2-й стадии): $ОФВ_1 \leq 60\%_{\text{долж}}$; отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%_{\text{долж}}$; прирост $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков менее 12 %; анамнез курения ≥ 10 пачко-лет; на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения были наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсibilизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования. В скрининговом обследовании приняли участие 104 больных, из них 23 выбыли из-за несоответствия критериям включения.

План исследования представлен на рис. 1. После рандомизации, в результате которой было сформировано 3 группы (табл. 1), следовал двухнедельный вводный период, во время которого убеждались в отсутствии обострения заболевания, проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию. В группу Э + Т были включены 38 больных, в течение 6 мес. получавших Эреспал в дозе 160 мг в сутки и тиотропиум бромид в капсулах с сухим порошком через ингалятор по 18 мкг 1 раз в сутки. В группе Т ($n = 29$) больные получали монотерапию тиотропиум бромидом, и 14 больных составили группу активного контроля (АК), в которой лечение проводили β_2 -агонистом короткого действия салбутамолом, теофиллинами, ингаляционными кортикостероидами (иГКС) (в дозе ≤ 10 мг/д преднизолона или его эквивалент). В группах Э + Т и Т применение иГКС и теофиллинов было разрешено, если больной получал стабильную дозу этих препаратов в течение ≥ 1 мес. до начала исследования. Сальбутамол использовали в режиме "по требованию" во всех группах больных. Работу выполняли в отделении БА и ХОБЛ клиники НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Функциональное исследование внешнего дыхания (ФВД) выполняли методом спирометрии,

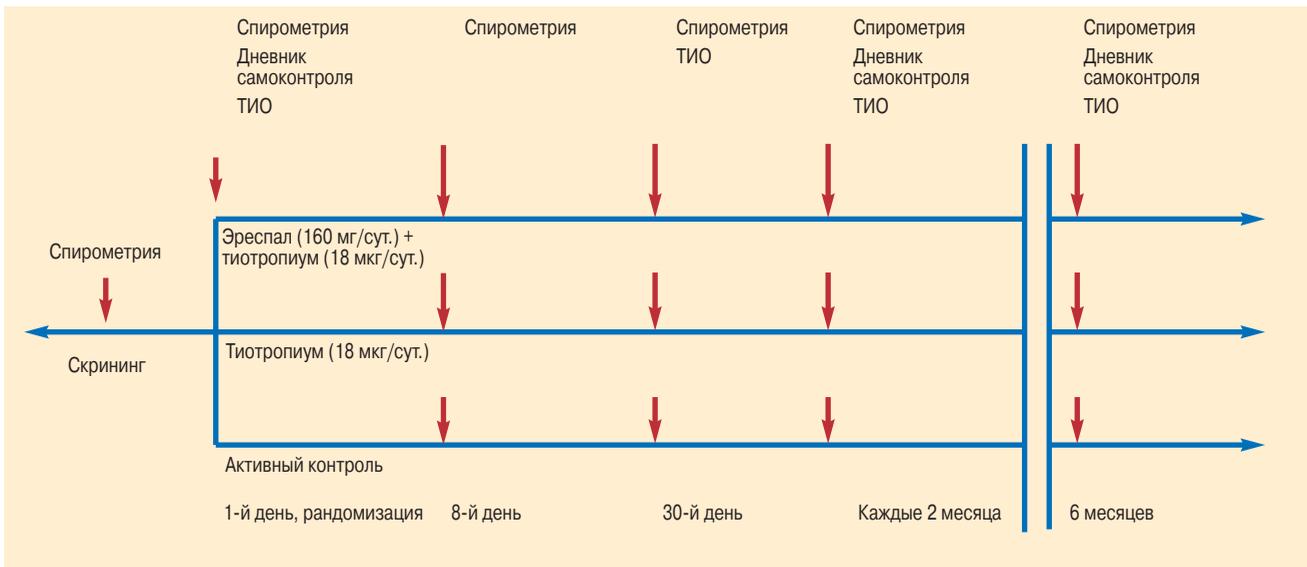


Рис. 1. Дизайн 6-месячного исследования сравнительной эффективности терапии Эреспалом совместно с тиотропиумом (Э + Т) и одним тиотропиумом (Т) у пациентов ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии
ТНО — транзисторный индекс одышки.

(установка "Диамант РКС", Россия). Регистрировали $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Тестирование обратимости бронхообструкции проводили в соответствии с рекомендациями GOLD [2]. Пациенты самостоятельно измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером при помощи пикфлоуметра. Полученные показатели и количество ингаляций сальбутамола "по требованию" вносили в дневник самоконтроля. Одышку оценивали в баллах

по индексам исходной (в день рандомизации) и транзисторной одышки (ТНО), качество жизни (КЖ) — по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" (РВСГ), включавшего домены: "симптомы", "активность", "влияние" и общее КЖ [15]. Обследование проводили в день рандомизации, через 1 мес. и далее каждые 2 мес. со дня назначения исследуемых препаратов за час до их утреннего приема. С целью контроля безопасности применяемых

Таблица 1
Демографические и функциональные характеристики; предшествующая лекарственная терапия больных исследуемых групп ($M \pm m$)

	Группа Эреспал + Тиотропиум бромид	Группа Тиотропиум бромид	Группа Активного Контроля
Количество рандомизированных пациентов, л	38	29	14
Количество пациентов, выбывших во время вводного периода, л	1	1	2
Количество пациентов, завершивших исследование, л	35 (0,92)	27 (0,93)	11 (0,78)
Возраст, количество лет	56,2 ± 4,7	58,8 ± 6,1	56,9 ± 4,3
Мужчины / женщины	34/3	26/2	12/0
Курение, пачко-лет	33,3 ± 10,6	31,2 ± 12,4	31,8 ± 12,4
Длительность заболевания (лет)	12,1 ± 5,5	11,0 ± 5,0	10,4 ± 5,7
ОФВ ₁ , л	1,65 ± 0,29	1,70 ± 0,41	1,69 ± 0,31
ОФВ ₁ , % _{долж.}	48,0 ± 10,6	49,0 ± 12,5	48,1 ± 11,3
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	50,0 ± 9,6	51,9 ± 11,2	51,0 ± 10,2
ИМО, баллы	5,5 ± 0,4	5,7 ± 0,6	5,6 ± 0,4
Прием лекарственных препаратов до исследования в (%)	37 (0,97)	28 (0,97)	13 (0,93)
БР КД			
АХП	18 (0,48)	16 (0,55)	7 (0,48)
β ₂ -агонисты	35 (0,65)	17 (0,70)	8 (0,59)
иГКС**	22 (0,58)	17 (0,60)	10 (0,70)
сГКС***	1 (0,3)	2 (0,07)	2 (0,14)
Теофиллины	17 (0,40)	11 (0,38)	7 (0,5)

Примечание: * БРКД — бронходилататоры короткого действия; ** иГКС — ингаляционные кортикостероиды; *** сГКС — системные глюкокортикостероиды; ИМО — индекс исходной одышки.

лекарственных средств выполняли общепринятые клинические и биохимические лабораторные анализы, электрокардиографию в начале и конце исследования. При изучении обострений учитывали следующие показатели: количество больных с одним и более обострениями, число обострений на одного больного за 6 мес., среднее число дней обострений на 1 пациента за 6 мес. Исследуемые показатели сравнивали между группами и в динамике. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica 7.0*. Находили средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку, с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона, и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке одышки по ТИО клинически значимыми являлись различия ≥ 1 единицы; общего КЖ по РВСГ — ≥ 4 единиц. За исходные принимали средние значения показателей, определяемые в день рандомизации.

Результаты и обсуждение

Был рандомизирован 81 больной. Из них 6 (7,5 %) преждевременно прервали исследование, из которых 2 больных были исключены в первые две недели, и полученные данные не использовались при анализе результатов. Демографические и функциональные показатели пациентов и применяемые ими пульмонологические препараты были сравнимы во всех исследуемых группах (табл. 1).

Основной характеристикой ХОБЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. Эффективность воздействия исследуемых препаратов на данное патофизиологическое нарушение оценивали по динамике показателей ФИВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ). К концу первого месяца лечения средний показатель ОФВ₁ (до первой утренней дозы бронходилататора) был выше исходного в группах, получавших Э + Т (на $120,4 \pm 10,3$ мл), в группе Т на $100,1 \pm 10,5$ мл, в группе АК прирост составлял $22,2 \pm 9,5$ мл. Начиная со 2-го мес. различия в группах Э + Т и Т оказались достоверными, а к концу 6-го мес. наблюдения показатель ОФВ₁ по сравнению с исходным был выше в группе Э + Т на $110,2 \pm 10,6$ мл, в группе Т — на $70,3 \pm 9,7$ мл и в группе АК ниже — на $10,1 \pm 6,4$ мл. Разница между группами Э + Т и Т составила $40,2 \pm 10,1$ мл ($p = 0,02$), между Э + Т и АК — $110,6 \pm 10,5$ мл ($p = 0,001$), Т и АК $80,2 \pm 9,5$ мл ($p = 0,04$). Величина падения ОФВ₁ за 6 мес. на фоне проводимого лечения составила в группе Э + Т — $19,7 \pm 6,5$ мл, в группе Т — $28,1 \pm 6,1$ мл и в группе АК — $42,0 \pm 8,9$ мл (рис. 2). Изменение ФЖЕЛ коррелировало с динамикой ОФВ₁ ($r = 0,64$). Среднее значение ФЖЕЛ в исследуемой популяции на момент начала лечения составляло $2,80 \pm 0,10$ л. К концу периода исследования (6 мес.) оно

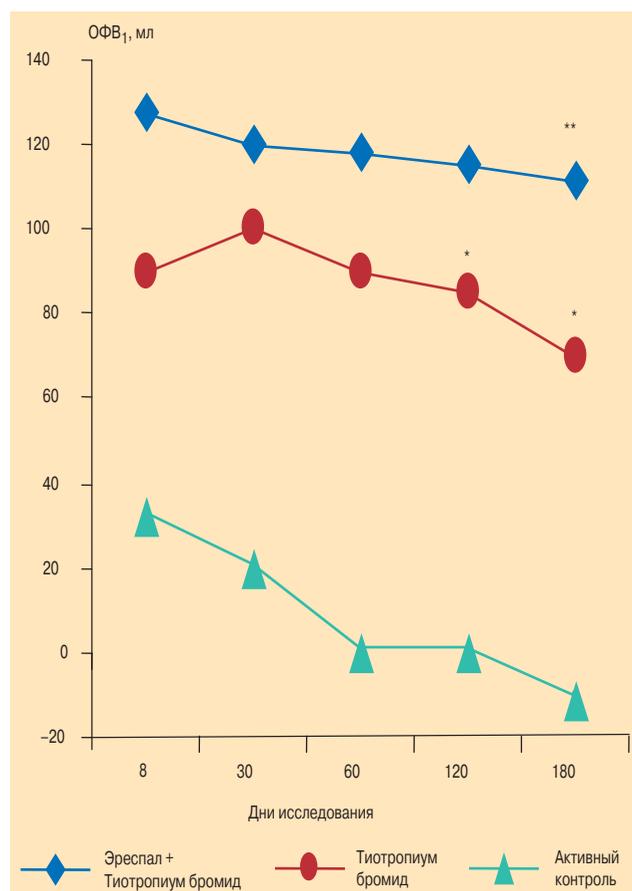


Рис. 2. Динамика изменения ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями в течение 6-месячного периода в исследуемых группах

* — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

увеличивалось в группах Э + Т и Т ($2,90 \pm 0,03$ л и $2,84 \pm 0,03$ л, $p < 0,05$ соответственно), а в группе АК имело тенденцию к снижению — $2,60 \pm 0,03$ л, ($p > 0,05$). Разница как между группами Э + Т и АК ($0,30 \pm 0,03$ л), так и Т и АК ($0,24 \pm 0,03$ л) была статистически достоверной ($p < 0,05$). Исходный показатель утренней и вечерней ПСВ для группы Э + Т ($270,3 \pm 2,2$ л/мин и $278,1 \pm 2,6$ л/мин соответственно) был сопоставим с показателями в группе Т ($268,2 \pm 2,7$ л/мин и $273,1 \pm 4,1$ л/мин) и группе АК ($264,0 \pm 2,8$ л/мин и $269,4 \pm 5,6$ л/мин). В течение 6 мес. наблюдения значения утренней и вечерней ПСВ существенно улучшились в группе Э + Т, по сравнению с АК во все дни тестирования. Разница между ними составила 10–12 л/мин утром и 9–12 л/мин вечером ($p < 0,01$). Динамика ПСВ в группе Э + Т была сравнима с таковой в группе Т, отличие на 4–7 л/мин утром и 7–9 л/мин вечером было недостоверным.

Критерием оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ является частота использования пациентами β_2 -агонистов короткого действия. Чем эффективнее лечение, тем меньше потребность в препаратах "скорой помощи". В группе Э + Т салбутамол в режиме "по требованию" использовали на 1,0 ингаляцию / пациент / сутки реже, чем в группе АК (21 недели из 26), $p < 0,05$. Суточная потребность

в нем в группах Э + Т и Т была сопоставима ($2,76 \pm 0,14$ ингаляций в сутки и $2,87 \pm 0,14$ ингаляций в сутки) в течение первых 3 мес., но к концу шестимесячного исследования больные, принимавшие Т, использовали сальбутамол на 3 ингаляции в неделю чаще, чем в группе Э + Т.

Одышка при ХОБЛ неуклонно нарастает и приводит к ограничению повседневной жизненной активности, является одним из основных факторов, определяющих КЖ больного и прогноз заболевания [13]. Среднее значение общей оценки ИИО больных исследуемых групп составляло $5,2 \pm 1,2$ баллов. В группе Э + Т общая оценка по ТИО и три ее составляющие (изменения функциональных нарушений, сложности деятельности, степени усилий) во все дни тестирования были выше, чем в группах Т и АК, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. Разница между группами Э + Т и Т через 1 и 6 мес. лечения составляла $0,22 \pm 0,21$ баллов ($p > 0,05$) и $0,86 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$); Э + Т и АК $0,60 \pm 0,20$ баллов и $1,00 \pm 0,23$ баллов ($p < 0,05$); между Т и АК $0,34 \pm 0,07$ баллов и $0,20 \pm 0,06$ баллов ($p > 0,05$; рис. 3). Количество пациентов, отметивших клинически значимое улучшение одышки по общему количеству баллов ТИО в конце шестимесячного периода было 22 % в группе Э + Т, 16 % — в группе Т и 12 % — в группе АК.

КЖ — это показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик больного, дающий возможность определить влияние применяемых терапевтических лекарственных средств и методов на способность пациента адапти-

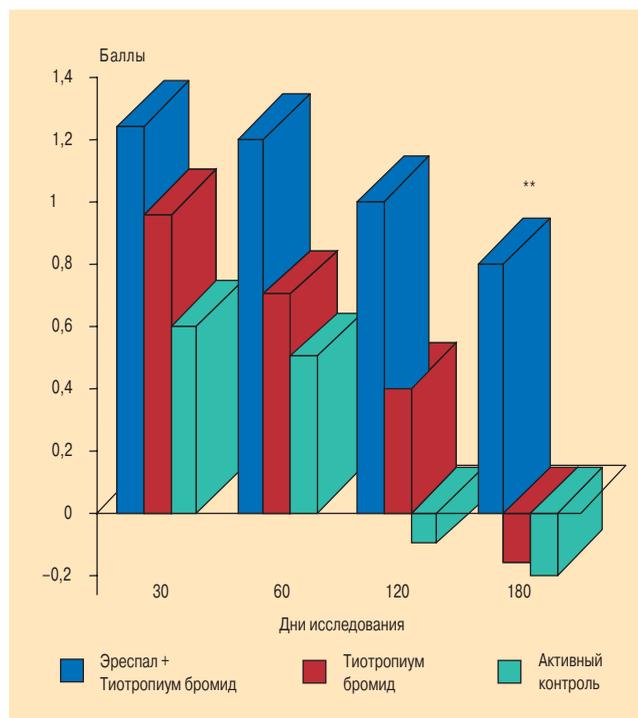


Рис. 3. Средние значения суммарной оценки индекса транзитивной одышки в исследуемых группах за 6 мес. наблюдения * — различия статистически значимы при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

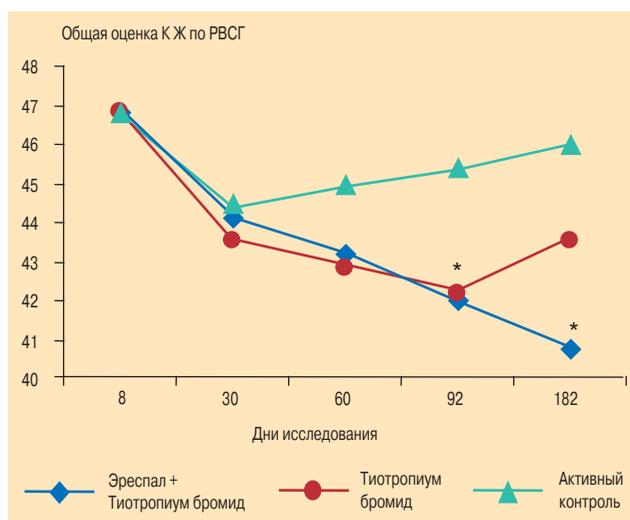


Рис. 4. Средние значения общей оценки качества жизни по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" в исследуемых группах больных за 6 мес. наблюдения РВСГ — "Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия"; * — различия статистически значимы при $p < 0,05$.

роваться к проявлениям болезни. Исходные показатели общего КЖ в исследуемых группах больных были сопоставимы и не отличались существенно от среднего значения в популяции $46,8 \pm 0,9$. В течение полугода только в группе Э + Т отмечено устойчивое улучшение общего КЖ (на $-5,1 \pm 1,1$; $p = 0,01$), сохранившееся к концу наблюдения (рис. 4). В группе Т суммарное значение КЖ по РВСГ уменьшалось через 1 мес. лечения, максимального снижения достигло через 3 мес. ($-4,6 \pm 0,1$; $p < 0,05$), но к концу периода наблюдения достоверно не отличалось от исходного ($-0,4 \pm 0,1$; $p > 0,5$). Межгрупповая разница в конце наблюдения составила: группы Э + Т — Т $-2,6 \pm 1,0$, $p = 0,04$; Э + Т — АК $-4,9 \pm 1,1$; $p = 0,01$; Т — АК $-1,7 \pm 0,4$; $p = 0,17$. У больных, принимавших Эреспал, отмечали клинически и статистически значимое улучшение по разделу "Влияние" (от $32,4 \pm 6,4$ во время вводного периода до $30,7 \pm 6,4$ к 6-му мес. наблюдения, $p > 0,05$). Проведенный корреляционный анализ факторов, влияющих на изменение состояния пациентов, указывал на наличие устойчивой связи между признаком лечения — Э + Т и показателем по разделу "Влияние" ($r = 0,56$) и суммарным КЖ ($r = 0,42$). Изменения по доменам "Симптомы" и "Активность" ни в одной из исследуемых групп не достигали достоверного уровня. Количество пациентов с клинически значимым улучшением общего КЖ — 4 единицы к концу 6-го мес. было больше в группе Э + Т по сравнению с группами Т и АК — 38 %, 32 % и 14 % соответственно.

Частота и тяжесть обострений, увеличивающаяся по мере прогрессирования ХОБЛ, ассоциируется с ухудшением КЖ и может оказывать влияние на прогноз заболевания. Количество пациентов с одним и более случаев обострения в течение года было меньше в группе Э + Т по сравнению с Т и АК — 35,9 %, 43,2 % и 56,3 % соответственно (разница была

достоверной между группами Э + Т и АК; $p = 0,001$). Количество всех обострений (не зависимо от тяжести) на одного пациента было на 12 % меньше в группе Э + Т по сравнению с группой Т и на 18 % — с группой АК (1,48, 1,6 и 1,8 соответственно). Количество дней обострения на одного пациента значимо не отличалось в группах Т и АК и было достоверно меньше (на 26 % по сравнению с группой АК) в группе больных, принимавших Эреспал: (23,7, 26,1 и 19,8 соответственно). У больных, получавших монотерапию тиотропиумом, количество обострений и дней обострений на 1 пациента за период исследования было меньше, чем в группе АК, но уровня статистической значимости не достигало. В проведенном исследовании не было получено достоверных отличий между группами по количеству больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и числу госпитализаций, хотя имела место тенденция их уменьшения в группах Э + Т и Т. Снижение числа обострений при ХОБЛ в результате длительного приема Эреспала и тиотропиума бромид согласуется с данными о феномене, обуславливающим противовоспалительное действие и повышение ими функционального легочного резерва, доказанные в работах ряда ученых [6, 11, 15].

Безопасность. В период после рандомизации 6 (7,5 %) больных преждевременно прекратили исследование: 2 пациента — во время вводного двухнедельного периода (данные их обследования не учитывались при анализе результатов), и 4 выбыли по причине тяжелого обострения ХОБЛ или пневмонии (1 больной — из группы Э + Т, 2 — из группы Т, 1 — из группы АК). Наиболее частым (> 3 %) побочным эффектом в группе Э + Т; в группе Т — по 2 (0,6 %) больных и группе АК — 1 (0,2 %) была головная боль. Данные лабораторного и электрокардиографического скрининга безопасности, проведенного после завершения исследования, не обнаруживали изменений, вызванных медикаментами, и были аналогичны исходным.

Таким образом, в результате шестимесячного наблюдения за больными ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии было установлено, что терапия холинолитиком пролонгированного действия (тиотропиумом бромидом) существенно превосходит терапию, применяемую в общепринятой клинической практике (β_2 -агонисты короткого действия, метилксантины, иГКС). Добавление Эреспала больным, получающим тиотропиум бромид, способствует достоверно более значимому, чем монотерапия, облегчению одышки, уменьшению частоты и количества дней обострений, повышению КЖ. Следовательно, Эреспал повышает эффективность базисной терапии больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии и целесообразно длительное его назначение таким больным.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. 2-е изд. М.; 2004. 1–61
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com). Accessed 2 December 2004. The updated 2005 report is available on www.goldcopd.com.
3. Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. Pol. Merk. Lek. 2005. 19 (110): 139–143.
4. Sozanni P., Cambon C., Frisach M.F. et al. Fenspiride inhibits phosphatidil inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1993. 6 (suppl. 17): 305.
5. Thardin J.F., Bearaund M., Seguala M.H. et al. Inhibition of LPS-induced TNF production in mouse inflammatory macrophages by fenspiride. Eur. Respir. J. 1993. 6 (suppl. 17): 268.
6. Akoun G., Arnaud F., Bianchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patient. Eur. Respir. Rev. 1991. 1 (2): 111–125.
7. Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C. et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991. 1 (2): 93–100.
8. Соколов А.С. Эреспал (фенспирид) в лечении заболеваний бронхолегочной системы и лор-органов. Пульмонология 2003; 13 (5): 122–127.
9. Овчинников Ю.М., Овчаренко С.И., Овчинников Ю.А. и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и местнодействующие глюкокортикостероиды в лечении аллергического риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой. Новости оторинолар. и логопатол. 2001; 3: 93–96.
10. Zawisza E. Effectiveness and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. Otolaryngol. Pol. 2005; 59 (1): 141–145.
11. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Материалы фармацевтической группы Сервье. Октябрь, 2005.
12. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (4): 311–316.
13. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest. 2005. 127 (3): 809–817.
14. O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004. 23: 832–840.
15. Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002. 19: 209–216.

Поступила 08.09.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-036.12-085.217.32

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

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



ред. ул. П-Н-012547/01 от 26.08.2005
ред. ул. П-Н-012547/02 от 26.08.2005

Оценка эффективности ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением бронхиальной астмы на скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга

1 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрава"

2 – МУ "Станция скорой медицинской помощи им В.Ф.Капиноса", г. Екатеринбург

I.V.Leshchenko, A.S.Ponomarev

Efficacy of first-aid inhalation programmes in patients with asthma exacerbation in Ekaterinburg emergency care service

Summary

The aim of this study was to compare efficacy of different inhalation programmes for emergency care of bronchial asthma (BA) patients. Eighty hundred and five patients with moderate to severe exacerbation of BA seeking for medical care in Ekaterinburg emergency service in 1997 to 2005 were involved in the study. As first-aid medications, inhalations of formoterol powder 12–24 mg vis Aerolizer were used in 41 patients with severe exacerbation of BA (the 1st group) and in 102 patients with moderate exacerbation of BA (the 2nd group); nebulized Berodual was used in 110 patients with severe exacerbation, the mean dose of Berodual, 3.4 ± 0.05 ml (the 3rd group) and in 162 patients with moderate exacerbation, the mean dose of Berodual, 2.6 ± 0.03 ml (the 4th group); and nebulized Berodual plus nebulized budesonide (Pulmicort suspension™) were used in 161 patients with severe exacerbation, 3.5 ml of Berodual and 2.0 mg of budesonide, the 5th group) and in 229 patients with moderate exacerbation, 2.0 ml and 1.0 mg, respectively (the 6th group). Moreover, all the patients with severe exacerbation received supplemental oxygen. Arterial blood pressure, heart beat rate, breathing rate, oxygen saturation, and peak expiratory flow rate were monitored in all the patients. The patients with severe exacerbation significantly improved all parameters after therapy with nebulized medications (the 3rd and the 5th groups) compared with those received formoterol (the 1st group). The combined therapy with nebulized Berodual and budesonide was effective in 76.4 % of the patients with severe exacerbation (the 5th group, $p < 0.001$) vs 7.3 % in those received formoterol. Therefore, the most effective and safe treatment of asthma attacks in emergency settings was combination of nebulized bronchodilators, nebulized steroids and inhaled oxygen.

Резюме

Целью работы явилась оценка сравнительной эффективности различных ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением БА. С 1997 г. по 2005 г. в исследовании приняли участие 805 пациентов с обострением БА средней и тяжелой степени, обратившихся за скорой медицинской помощью (СМП) в Екатеринбурге. Для оказания неотложной помощи применялись ингаляции 12–24 мкг пудры формотерола через аэролайзер (41 пациент с тяжелым обострением БА, 1-я группа, и 102 больных с обострением средней тяжести, 2-я группа); ингаляции небулизированного раствора беродуала (110 больных с тяжелым обострением БА (средняя доза беродуала $3,4 \pm 0,05$ мл), 3-я группа, и 162 больных со среднетяжелым обострением (средняя доза беродуала $2,6 \pm 0,03$ мл), 4-я группа); ингаляции небулизированного раствора беродуала и суспензии будесонида (Пульмикорт суспензия™) [161 больной с тяжелым обострением БА (беродуал 3,5 мл и пульмикорт 2,0 мг), 5-я группа, и 229 больных со среднетяжелым обострением БА (беродуал 2,0 мл и пульмикорт 1,0 мг), 6-я группа.] Всем пациентам с тяжелым обострением БА проводились ингаляции увлажненным кислородом.

У всех больных измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, насыщение крови кислородом, пиковую скорость выдоха. Все изучаемые показатели у больных с тяжелым обострением БА после назначения ингаляционной терапии небулизированными средствами (3-я и 5-я группы) достоверно улучшились по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов, получавших формотерол (1-я группа). У 76,4 % больных с тяжелым обострением БА положительный результат достигнут при использовании комбинированной ингаляционной терапии небулизированным раствором беродуала и суспензией будесонида (5-я группа; $p < 0,001$). Ингаляции формотерола у больных с тяжелым обострением БА были эффективны только у 7,3 % больных.

Таким образом, наиболее эффективным является купирование астматических приступов в условиях СМП с помощью небулизированных аэрозолей бронхолитических средств, ГКС на фоне ингаляций увлажненным кислородом являются эффективными и безопасными.

В соответствии с международными рекомендациями для оказания помощи больным с обострением бронхиальной астмы (БА) наиболее эффективны ингаляционные лечебные программы [1–3]. Основой лечения обострения БА является многократное назначение быстродействующего ингаляционного β_2 -агониста или комбинации быстродействующего инга-

ляционного β_2 -агониста и М-холинолитика, раннее назначение глюкокортикостероидов (ГКС) на фоне кислородного сопровождения [3, 4]. В систематическом обзоре [5] было показано, что комбинированное применение ипратропиума бромида и сальбутамола по сравнению с монотерапией сальбутамолом, в том числе вводимого через небулайзер, в

большей степени улучшает функцию легких и обладает более безопасным клиническим профилем. Ингаляционный путь введения ГКС обеспечивает начало противовоспалительного действия значительно раньше, чем при системном применении [6]. В исследованиях *T.W.Higgenbottam et al.* [7] доказано преимущество применения небулизированного раствора суспензии будесонида по 4 мг через 8 часов в течение 24–48 часов у больных с тяжелым обострением БА по сравнению с преднизолоном в дозе 40 мг / сут. или его эквивалента внутрь. У больных, получавших пульмикорт, наблюдалось более выраженное улучшение клинических показателей: уменьшение выраженности свистящих хрипов и диспноэ. В последнее время появились литературные сведения об успешном применении ингаляций формотерола для оказания неотложной помощи больным с обострением БА на госпитальном этапе и в амбулаторной практике. Так, в работе *A.R.Rubinfeld et al.* [8] приводятся результаты двойного слепого рандомизированного исследования по сравнительной оценке эффективности и безопасности эквивалентных доз формотерола и салбутамола при лечении больных с обострением БА в отделениях неотложной терапии. Авторы делают вывод о возможности использования формотерола как средства скорой помощи в неотложных ситуациях у больных с обострением БА.

Целью работы явилась оценка сравнительной эффективности различных ингаляционных лечебных программ, применяемых для оказания неотложной помощи больным с обострением БА в условиях скорой медицинской помощи (СМП).

Материалы и методы

В период с 1997 г. по 2005 г. в исследовании приняли участие 805 пациентов с обострением БА средней и тяжелой степени, обратившихся на СМП г. Екатеринбурга, из них мужчин 392 (48,7 %), женщин 413 (51,3 %). Средний возраст больных $47,8 \pm 0,6$ лет. В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями обострение БА средней тяжести диагностировано у 493 больных (61,4 %), тяжелое обострение заболевания установлено у 312 пациентов (38,6 %) [1–3].

Для оказания неотложной помощи больным с обострением БА в условиях СМП применялись различные лечебные программы:

- 1-я программа предусматривала применение порошковой ингаляции 12–24 мкг формотерола при помощи аэролайзера у 41 пациента с тяжелым обострением БА (1-я группа) и у 102 больных с обострением заболевания средней тяжести (2-я группа);
- 2-я программа включала ингаляции небулизированного раствора фиксированной комбинации быстродействующего ингаляционного β_2 -агониста фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромидом (Беродуал®) и применялась у 110 боль-

ных (3-я группа) с тяжелым обострением БА (средняя доза беродуала $3,4 \pm 0,05$ мл) и у 162 больных (4-я группа) со среднетяжелым обострением заболевания (средняя доза беродуала $2,6 \pm 0,03$ мл);

- 3-я программа состояла из ингаляций небулизированного раствора беродуала и суспензии будесонида (Пульмикорт суспензия™) и назначалась 161 больному (5-я группа) с тяжелым обострением БА (беродуал 3,5 мл и суспензия пульмикорта 2,0 мг) и 229 больным (6-я группа) с обострением заболевания средней тяжести (беродуал 2,0 мл и суспензия пульмикорта 1,0 мг) — "комбинированная" ингаляционная терапия.

У больных с тяжелым обострением БА указанные дозы небулизированных лекарственных препаратов ингалировались в два приема в течение часа. Всем пациентам с тяжелым обострением БА проводились ингаляции увлажненным кислородом. При недостаточной эффективности ингаляционной терапии дополнительно парентерально назначали 2,4%-ный раствор эуфиллина (10–20 мл) и системный ГКС (преднизолон 60–90 мг). Ингаляционную терапию осуществляли при помощи пневматического компрессора *Omron CX* (Япония) с управляемым дыханием и небулайзера, активируемого вдохом.

У всех больных измеряли систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), насыщение крови кислородом (SpO_2) при помощи пульсоксиметра *Nelcor* (США). При изменении пиковой объемной скорости выдоха ($POS_{вдл}$) применяли портативный пикфлоуметр *Mini Wright Peak Flow Meter* фирмы *Clement Clark International Ltd* (Великобритания) с разовыми мундштуками.

Больные с тяжелым обострением БА (1-я, 3-я и 5-я группы) и обострением средней тяжести (2-я, 4-я и 6-я группы) не различались между собой по возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы *Statistica 6.0*. Определяли средние величины и среднеквадратичные отклонения. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика и сравнительная характеристика изучаемых функциональных показателей бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем в группах больных с тяжелым обострением БА при применении трех лечебных программ на СМП представлена в табл. 1.

До проведения неотложных лечебных мероприятий на СМП по поводу тяжелого обострения БА, одноименные показатели дыхательной и сердечно-

Таблица 1
Динамика и сравнительная характеристика функциональных показателей у больных с тяжелым обострением БА при применении различных лечебных программ на СМП, $M \pm m$

Показатель	Группы больных ¹	Сроки лечения	
		до лечения	после лечения
ЧДД в 1 мин	1-я	26,7 ± 0,6	25,8 ± 0,8
	3-я	27,3 ± 0,4	19,9 ± 0,2***
	5-я	27,1 ± 0,4	20,2 ± 0,3***
P_{1-3}			< 0,001
P_{1-5}			< 0,001
ПОС _{выд.} , л/мин	1-я	191,6 ± 9,6	200,4 ± 13,3
ПОС _{выд.} , л/мин	3-я	191,1 ± 4,7	329,3 ± 5,1***
ПОС _{выд.} , л/мин	5-я	194,5 ± 6,5	321,7 ± 5,5***
рПОС _{выд.} , л/мин ¹⁻³			< 0,001
рПОС _{выд.} , л/мин ¹⁻⁵			< 0,001
SpO ₂ , %	1-я	89,3 ± 0,4	89,6 ± 0,4
	3-я	89,1 ± 0,2	93,7 ± 0,1***
	5-я	89,8 ± 0,1	94,2 ± 0,2***
P_{1-3}			< 0,001
P_{1-5}			< 0,001
P_{3-5}			< 0,05
ЧСС в 1 мин	1-я	123,1 ± 3,8	118,4 ± 3,7
	3-я	124,7 ± 1,4	104,3 ± 0,7***
	5-я	122,3 ± 1,2	102,2 ± 0,8***
P_{1-3}			< 0,001
P_{1-5}			< 0,001
АД с, мм рт. ст.	1-я	169,1 ± 5,8	162,2 ± 5,2
	3-я	168,3 ± 2,7	143,1 ± 1,7***
	5-я	167,6 ± 2,7	139,8 ± 2,1***
P_{1-3}			< 0,001
P_{1-5}			< 0,001
АД д, мм рт. ст.	1-я	97,1 ± 2,6	93,7 ± 2,2
	3-я	96,8 ± 1,3	85,1 ± 1,1***
	5-я	96,7 ± 1,3	88,9 ± 0,5***
P_{1-3}			< 0,001
P_{1-5}			< 0,001

Примечание: 1 — группы больных: n (1-я группа) = 41, n (3-я группа) = 110, n (5-я группа) = 161; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — здесь и в последующих таблицах указаны только достоверные различия показателей после лечения и до лечения.

сосудистой систем в 3 группах больных с тяжелым обострением БА достоверно не различались. У всех пациентов установлено выраженное нарушение бронхиальной проходимости, значительное снижение насыщения крови кислородом, умеренная артериальная гипертензия. Уровень SpO₂ свидетельствовал о наличии у пациентов дыхательной недостаточности (ДН) II степени.

Небулайзерная терапия у больных с тяжелым обострением БА привела к значительному улучшению бронхиальной проходимости. Показатель ПОС_{выд.} у пациентов 3-й и 5-й групп составил соответственно 329,3 ± 5,1 и 321,7 ± 5,5 л/мин, против 200,4 ± 6,7 л/мин у больных после ингаляций формотерола (1-я группа) и свидетельствовал об удовлетворительном ответе на лечение. Наиболее высо-

кий уровень SpO₂ (94,2 ± 0,2 %; $p < 0,05$) определялся у больных после ингаляционной "комбинированной" терапии (5-я группа больных). В результате лечения у пациентов с тяжелым обострением БА, получавшим ингаляционную терапию небулизированными препаратами, достоверно уменьшилась ЧДД, улучшилась ПОС_{выд.}, уровень SpO₂ соответствовал ДН I степени. После неотложных мероприятий небулизированными растворами респираторные показатели соответствовали обострению БА средней тяжести. Регресс респираторных симптомов у больных 3-й и 5-й групп сопровождался достоверным уменьшением ЧСС, снижением АД без дополнительного применения гипотензивных препаратов. У пациентов 1-й группы существенных изменений функциональных показателей после ингаляций формотеролом не отмечено.

При оценке эффективности используемых на СМП программ неотложной помощи при обострении БА учитывалось влияние проводимых лечебных мероприятий на сопутствующие заболевания, в частности на уровень артериального давления и сердечный ритм. Динамика частоты артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у пациентов с тяжелым обострением БА до неотложных лечебных мероприятий и после их проведения отражена в табл. 2.

До оказания неотложной помощи на СМП частота артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма в группах у больных с тяжелым обострением БА определялась почти с одинаковой частотой. У больных, которым назначалась ингаляционная терапия небулизированными лекарственными препаратами (3-я и 5-я группы), достоверно реже диагностировалась артериальная гипертензия по сравнению с пациентами, которым применялись ингаляции формотерола (1-я группа). В исследовании установлено, что применяемые ингаляционные бронхоли-

Таблица 2
Динамика частоты артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у больных с тяжелым обострением БА, n (%)

Показатель	Группы больных ¹	Сроки лечения	
		до лечения	после лечения
Артериальная гипертензия	1-я	18 (43,9)	16 (39,0)
	3-я	50 (45,5)	32 (29,1)*
	5-я	79 (49,1)	38 (23,6)**
P_{1-3}			< 0,05
P_{1-5}			< 0,01
"Ех"-аритмия	1-я	4 (9,8)	6 (14,6)
	3-я	8 (7,3)	7 (6,4)
	5-я	14 (8,7)	10 (6,2)
Мерцательная аритмия	1-я	2 (4,9)	2 (4,9)
	3-я	6 (4,6)	6 (4,6)
	5-я	8 (5,0)	7 (4,3)

Примечание: 1 — группы больных: n (1-я группа) = 41, n (3-я группа) = 110, n (5-я группа) = 161.

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 Минздрава России № 1136-н/05 от 26.09.2005 «О государственной регистрации лекарственных препаратов, которые обеспечивают значимые клинические преимущества».
http://www.gosdrugsregister.ru/Upload/Files/1136361-025_10648-9271.doc,
<http://www.gosdrugsregister.ru/Upload/Files/1117602279.03719-02879.doc>, составлен 26.09.2005

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



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Регистрационный номер: П № 012312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 30 мкг.

 **Boehringer
Ingelheim**

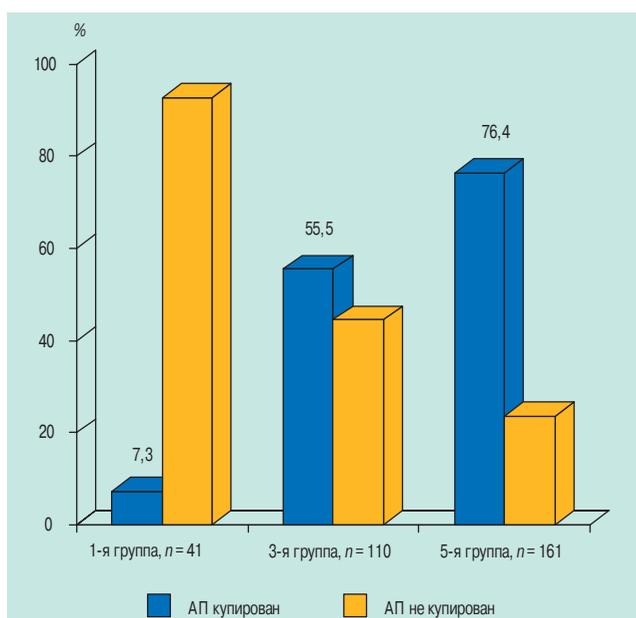


Рис. 1. Результаты применения различных лечебных программ у больных с тяжелым обострением БА

тические препараты у больных с тяжелым обострением БА не оказали отрицательного аритмического влияния (частота нарушений ритма сердца в группах больных до и после лечения не изменилась).

У больных с тяжелым обострением БА неотложная ингаляционная терапия небулизированными лекарственными препаратами приводит к положительным изменениям функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Все изучаемые показатели у больных с тяжелым обострением БА после назначения ингаляционной терапии небулизированными бронхолитическими средствами или бронхолитиками и ГКС (соответственно 3-я и 5-я группы) достоверно улучшились по сравнению с аналогичными параметрами у пациентов, которым применялись ингаляции формотерола 24 мкг (1-я группа).

Результаты 3 лечебных программ у больных с тяжелым обострением БА представлены на рис. 1.

В группах пациентов с тяжелым обострением БА достоверно положительный результат (76,4 %) достигнут у больных, которым применялась комбинированная ингаляционная терапия небулизированными раствором беродуала и суспензией будесонида (5-я группа; $p < 0,001$). Ингаляции формотерола у больных с тяжелым обострением БА малоэффективны (астматический приступ купирован только у 3 больных (7,3 %) 1-й группы). Более чем у половины больных (55,5 % пациентов 3-й группы) астматический приступ купирован двукратными ингаляциями небулизированного раствора беродуала.

Динамика и сравнительная характеристика изучаемых функциональных показателей бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем в группах больных со среднетяжелым обострением БА при применении 3 лечебных программ на СМП представлена в табл. 3.

До проведения неотложных лечебных мероприятий на СМП по поводу АП одноименные показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем в группах больных со среднетяжелым обострением БА достоверно не различались. Уровень SpO_2 свидетельствовал о наличии у пациентов ДН I степени.

После оказания неотложной помощи больным со среднетяжелым обострением БА во всех группах достоверно уменьшились ЧДД и $ПОС_{выд.}$. Насыщение крови кислородом не изменилось в группах больных, которым в качестве неотложной терапии применялись ингаляции формотерола или небулизированного раствора фиксированной комбинации быстродействующего ингаляционного β_2 -агониста фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромида бронхолитика (2-я и 4-я группы). Среди пациентов, получивших "комбинированное" лечение небулизированными бронхолитиками и суспензией будесонида (6-я группа) уровень SpO_2 позволял говорить о нормализации насыщения крови кислородом и исчезновении ДН. Показатели гемодинамики у

Таблица 3
Динамика и сравнительная характеристика функциональных показателей у больных с тяжелым обострением БА при применении различных лечебных программ на СМП, $M \pm m$

Показатель	Группы больных ¹	Сроки лечения	
		до лечения	после лечения
ЧДД в 1 мин	2-я	22,4 ± 0,3	21,2 ± 0,3*
	4-я	22,7 ± 0,2	20,2 ± 0,3***
	6-я	22,9 ± 0,1	20,1 ± 0,2***
p_{2-4}			< 0,05
p_{2-6}			< 0,05
$ПОС_{выд.}$, л/мин	2-я	267,0 ± 3,1	318,5 ± 6,9***
$ПОС_{выд.}$, л/мин	4-я	261,3 ± 3,3	360,7 ± 4,6***
$ПОС_{выд.}$, л/мин	6-я	264,5 ± 5,9	352,1 ± 5,5***
$рПОС_{выд.}$, л/мин ₂₋₄			< 0,001
$рПОС_{выд.}$, л/мин ₄₋₆			< 0,001
SpO_2 , %	2-я	93,0 ± 0,2	93,1 ± 0,2
	4-я	92,8 ± 0,3	93,0 ± 0,1
	6-я	93,4 ± 0,3	95,0 ± 0,3**
p_{2-6}			< 0,001
p_{4-6}			< 0,001
ЧСС в 1 мин	2-я	102,7 ± 1,8	98,8 ± 0,9
	4-я	100,3 ± 1,5	99,3 ± 1,3
	6-я	101,8 ± 1,6	99,6 ± 1,7
p_{2-4}			< 0,001
p_{4-6}			< 0,001
АД с, мм рт. ст.	2-я	146,2 ± 2,3	140,1 ± 2,4
	4-я	144,8 ± 1,7	139,6 ± 2,6
	6-я	145,0 ± 2,2	140,9 ± 2,1
АД д, мм рт. ст.	2-я	88,4 ± 0,7	86,9 ± 0,7
	4-я	87,3 ± 0,5	85,4 ± 0,3
	6-я	89,5 ± 0,8	87,9 ± 0,4

Примечание: 1 — группы больных: n (2-я группа) = 102, n (4-я группа) = 162, n (6-я группа) = 229.

Таблица 4
Сравнительная частота артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у больных со среднетяжелым обострением БА, n (%)

Показатель	Группы больных ¹	Сроки лечения	
		до лечения	после лечения
Артериальная гипертензия	2-я	30 (29,4)	23 (22,5)
	4-я	48 (29,6)	41 (25,3)
	6-я	68 (29,7)	65 (28,4)
"Ех"-аритмия	2-я	11 (10,8)	10 (9,8)
	4-я	13 (8,0)	15 (9,3)
	6-я	16 (7,0)	13 (5,7)
Мерцательная аритмия	2-я	4 (3,9)	4 (3,9)
	4-я	5 (3,1)	5 (3,1)
	6-я	8 (3,5)	8 (3,5)

Примечание: 1 — группы больных: n (2-я группа) = 102, n (4-я группа) = 162, n (6-я группа) = 229.

больных с обострением БА средней тяжести после лечения не претерпели существенных изменений.

Сравнительная оценка респираторной и сердечно-сосудистой систем у больных с обострением БА средней тяжести показала, что после ингаляционной терапии небулизированными препаратами (4-я и 6-я группы) ЧДД, ПОС_{выд.} и SpO₂ достоверно улучшились по сравнению с аналогичными параметрами у больных после ингаляций формотерола (2-я группа).

Динамика и сравнительная частота артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у пациентов со среднетяжелым обострением БА до неотложных лечебных мероприятий и после их проведения отражена в табл. 4.

Частота артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма после лечения существенно не изменились. Нами установлено, что применяемые ингаляционные бронхолитические препараты у больных с обострением БА средней тяжести, как и при тяжелом обострении заболевания, не оказали отри-

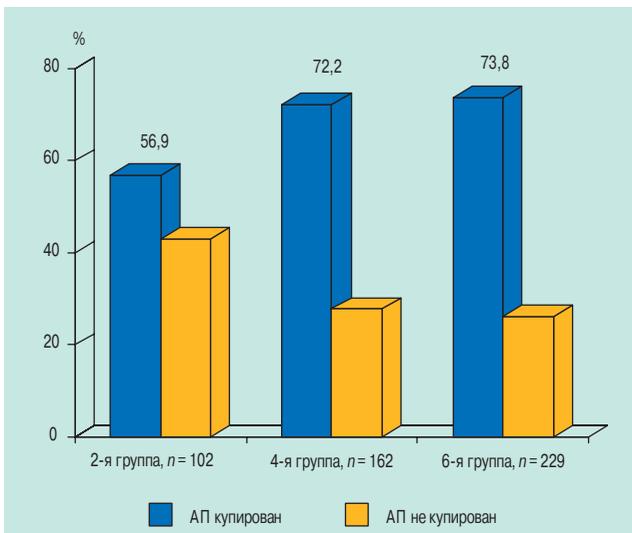


Рис. 2. Результаты применения различных лечебных программ у больных со среднетяжелым обострением БА

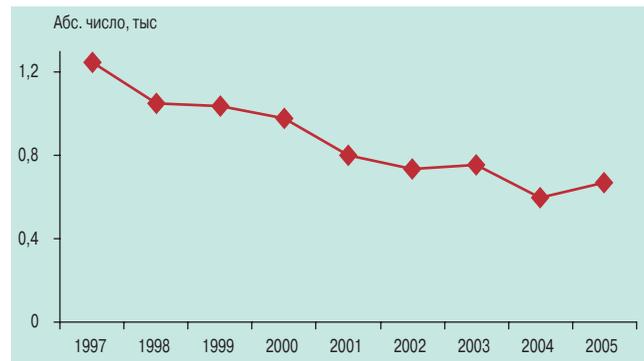


Рис. 3. Число больных, госпитализированных в экстренном порядке

цательного действия на сердечно-сосудистую систему. Нежелательные эффекты при применении формотерола (тремор, сердцебиение, головная боль) возникают редко [9].

В группах пациентов со среднетяжелым обострением БА (2-я, 4-я и 6-я группы) положительный результат достигнут соответственно у 58 (56,9 %), 117 (72,2 %) и 169 (73,8 %) больных (рис. 2).

Остальным пациентам во всех группах потребовалась дополнительная парентеральная терапия бронхолитическими и ГКС препаратами.

В исследовании доказано достоверное преимущество и эффективность ингаляционной терапии небулизированными бронхолитиками или комбинации бронхолитика и ГКС у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА. У больных с тяжелым обострением БА одновременное применение небулизированного раствора беродуала и суспензии пульмикорта позволяет достоверно уменьшить тяжесть обострения заболевания. У пациентов с обострением БА средней тяжести использование ингаляций формотерола оказывает положительный эффект более, чем в половине случаев. Ингаляция порошкового бронхолитического препарата целесообразна у больных при среднетяжелом обострении БА, в случаях невозможного применения небулизированных лекарственных средств. В условиях СМП использование ингаляций формотерола в дозе 12–24 мкг у больных с обострением БА средней тяжести целесообразно в общественных местах, на улице, в других местах, непригодных для применения небулизированных лекарственных средств.

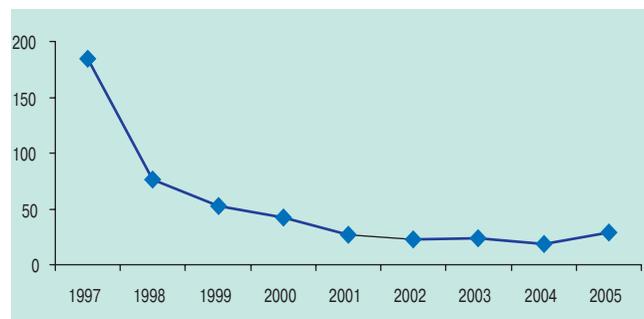


Рис. 4. Число больных с астматическим статусом

Разработанные подходы к лечению астматических приступов в условиях СМП с применением генерированных небулайзером аэрозолей бронхолитических средств, ГКС на фоне ингаляций увлажненным кислородом позволили с высокой клинической эффективностью и безопасностью оказывать неотложную помощь больным БА. Внедрение алгоритма по оказанию неотложной помощи больным с обострением БА в условиях СМП в г. Екатеринбурге привело за 8 лет к уменьшению числа экстренных госпитализаций больных по поводу обострения БА с 1 251 до 667 — почти в 1,9 раза. За эти годы число астматических статусов снизилось со 185 до 29 (более чем в 6 раз; рис. 3 и 4).

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002. 160.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. М.; 2005. 52.
3. Клинические рекомендации. Пульмонология 2005–2006 / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: GEOTAR-Медиа, 2005: 240.
4. Fitzgerald J.M., Grunteld A., Pare P.D. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilator is nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group. *Chest* 1997; 111 (2): 311–315.
5. Quereshi F., Pestian J., Davis P. Effect of nebulized ipratropium on hospitalization of children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (15): 1030–1035.
6. FitzGerald J.M., Shragge D.L., Haddon J.M.F. A randomized controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 61–67.
7. Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. On behalf of the pulmicort respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects). Adult study team. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 14: 247–254.
8. Rubinfeld A.R., Scicchitano R., Hunt A. et al. Fofmoterol Turbuhaler® as reliever medication in patients with acute asthma. *Eur. Respir. J. Express.* 2006; 10: 1183.
9. Hacki M.A. Clinical experience over 5 years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165–174.

Поступила 14.08.06
© Лещенко И.В., Пономарев А.С., 2006
УДК 616.248-085.234.032.23:614.88

Е.А.Бородулина, Б.Е.Бородулин

Особенности туберкулиновой чувствительности при бронхиальной астме у детей

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет"

E.A.Borodulina, B.E.Borodulin

Specific features of tuberculin sensitivity in children with bronchial asthma

Summary

Tuberculin sensitivity was studied in 53 children with atopic bronchial asthma (ABA) during asthma remission. Control group included 153 healthy children. Tuberculin skin testing (TST) was done using Mantoux method with 2 TU of purified protein derivative tuberculin (PPD-L); individual tuberculin testing was done. Concentration of IgE and IL-2 was measured in serum, CD4 T-lymphocytes count was studied. Spectrum of sensitization to non-infectious allergens was evaluated using skin tests. 13.2 % (7) of patients had positive TST (infection) (1st group); 30.2 % (16) of patients had monotonous TST results (2nd group); 16.98 % (9) — had TST conversion; 5.66 % (3) — had hyperergic TST results with 2 TU PPD. TST was negative in 33.96 % (18) patients. In control group the respective results were as follows: 26 / 17 %, 40 / 26 %, 32 / 20.9 %, 9 / 5.9 % 46 / 30 %. Children with ABA more often had negative TST and monotonous TST results; when TST was positive, papule size was smaller. Serum IgE level decreased when children with ABA were infected with tuberculosis. The highest serum IgE level was found in children with negative TST. Children with ABA and tuberculosis infection have increased serum concentration of IL-2 and CD4 T-lymphocytes. Level of sensitization to non-infectious agents decreased in children infected with Mycobacteria tuberculosis (MBT). Tuberculin skin testing (Mantoux method) does not always allow to diagnose MBT infection in children with ABA. MBT infection influences immunological markers: decreases IgE, increases CD4 T-lymphocytes and IL-2, decreases sensitization to non-infectious agents which could be used in diagnosis of tuberculosis infection in patients with ABA.

Резюме

Изучена туберкулиновая чувствительность у 53 детей с atopической бронхиальной астмой (АБА) в период ремиссии основного заболевания. Группа сравнения — 153 здоровых ребенка. Ставилась проба Манту со стандартным туберкулином (ППД-Л) 2 ТЕ, проводилась индивидуальная туберкулинодиагностика. Определяли концентрацию общего IgE и IL-2 в сыворотке крови, CD4+ лимфоциты. Спектр сенсibilизации к неинфекционным аллергенам оценивали по результатам кожных проб. У 13,2 % пациентов (7 человек) выявлен инфекционный характер пробы "вираж" (1-я группа); у 30,2 % (16 человек) — монотонные (2-я группа); у 16,98 % (9 человек) — нарастающие; у 5,66 % (3-я группа) — гиперэргические результаты пробы Манту с 2 ТЕ (4-я группа). У 33,96 % (18 человек) — отрицательная проба Манту. В группе сравнения — 26 / 17 %, 40 / 26 %, 32 / 20,9 %, 9 / 5,9 %, 46 / 30% соответственно. При АБА чаще выявляются отрицательные результаты и монотонный характер проб, положительные пробы имеют меньшую выраженность в размере папулы. Уровень сывороточного IgE при АБА снижается при инфицировании туберкулезом. Максимально высокий уровень IgE выявлен у детей с отрицательными пробами. При инфицировании туберкулезом у детей с АБА отмечается повышение концентрации IL-2 и уровня CD4+ Т-лимфоцитов. Степень сенсibilизации к неинфекционным аллергенам уменьшается при инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ). Проба Манту 2 ТЕ не всегда позволяет выявить инфицирование МБТ при АБА у детей. Инфицирование МБТ оказывает влияние на иммунологические показатели: снижает уровень IgE, повышает уровень CD4+ Т-лимфоцитов, IL-2, уменьшает степень сенсibilизации к неинфекционным аллергенам, что можно использовать при диагностике инфицирования туберкулезом при АБА.

В последние годы отмечается интерес к изучению развития туберкулеза при различных неспецифических заболеваниях легких, которые являются биологически значимой предпосылкой для развития туберкулезного процесса в органах дыхания [1, 2].

С начала 90-х гг. прошлого века в России произошло ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу; детская заболеваемость туберкулезом возросла с 7,4 до 18,6 на 100 тыс. детского населения, инфицированность микобактериями туберкулеза (МБТ) детей возросла с 6 % до 20,7 %, а в некоторых районах до 70 % [3].

Во всем мире наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний у детей. Одно из ведущих мест среди них занимает бронхиальная астма (БА). По данным эпидемиологических исследований ею

страдают от 2 до 10 % детского населения, причем более чем в половине регистрируемых случаев — это atopическая БА (АБА) [4–6].

АБА является формой хронического заболевания легких, в основе которого лежит семейная предрасположенность к повышенной выработке иммуноглобулинов Е (аллергических антител — аллерген-специфических IgE), связанного с повышением роли Th-2 в иммунном ответе [6].

Формирование эффективной иммунологической защиты от МБТ определяется взаимодействием лимфоцитов, участвующих в реализации клеточно-опосредованного иммунитета (гиперчувствительность замедленного типа). Вызванная тубинфицированием активация Th1-лимфоцитов приводит к подавлению активности Th-2 клеток [7].

В современной педиатрии единственным методом массового проверочного обследования детского населения на туберкулез остается туберкулинодиагностика [3, 8, 9].

Существует много противоречивых данных о чувствительности к туберкулину у детей с аллергическими заболеваниями, и возникают проблемы с интерпретацией результатов плановой туберкулинодиагностики. Ряд авторов расценивают аллергические заболевания как состояния, искажающие туберкулиновую чувствительность в сторону ее повышения [10]. По данным других авторов есть обратная зависимость между аллергическим состоянием и реактивностью к туберкулину, проявляющаяся меньшей выраженностью кожной реакции к туберкулину у пациентов с atopическими заболеваниями [11, 12].

Таким образом, определение раннего периода туберкулезной инфекции у детей с atopическими заболеваниями представляется актуальной проблемой.

Цель настоящего исследования заключается в изучении туберкулиновой чувствительности у пациентов с АБА.

Материалы и методы

Были отобраны рандомизированным методом 53 пациента с АБА в возрасте от 3 до 17 лет, состоящие на учете у педиатра и аллерголога. Диагноз АБА устанавливали на основании клинических, анамнестических данных, результатов аллергологического исследования, повышения уровня IgE в сыворотке крови. Концентрацию общего IgE и IL-2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Субпопуляцию CD4+ лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции методом лазерной проточной непрямой цитофлюориметрии (проточный цитометр "FACS-TRAK" фирмы Becton Dickenson, США) с помощью панели моноклональных антител. Спектр сенсибилизации к неинфекционным аллергенам оценивали по результатам кожных проб. Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью компьютерного спироанализатора *Microspiro* HI-601 фирмы *CHEST* (Япония).

Диагноз ставился на основании клинического, функционального, аллергологического и иммунологического исследований в соответствии с критериями, рекомендованными Национальной программой по БА у детей.

Группу сравнения составили 153 ребенка. Распределение детей по возрастным группам проводили в

соответствии со сроками ревакцинации (приказ № 109 от 21 марта 2003 г. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации"). Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

С целью раннего выявления инфицирования туберкулезом (виража) ставилась проба Манту со стандартным туберкулином (ППД-Л) 2 ТЕ. Всем детям туберкулинодиагностика проводилась в период ремиссии основного заболевания.

По результатам туберкулинодиагностики были сформированы 5 групп. Пациенты 1-й группы — дети с впервые выявленной инфекционной туберкулиновой пробой "вираж"; 2-й группы — с монотонными результатами пробы Манту с 2 ТЕ; 3-й группы — с нарастающими результатами пробы Манту с 2 ТЕ; 4-й группы — с гиперэргическими пробами Манту с 2 ТЕ; 5-й группы — с отрицательной пробой Манту (группа контроля; табл. 2).

В 1-ю группу вошли дети и подростки с общепринятыми критериями "виража" туберкулиновой реакции: впервые положительная проба Манту с 2 ТЕ или увеличение размеров папулы за год на 6 мм и более. Во 2-ю группу вошли дети с сохранением размеров папулы, постоянными в течение не менее чем 3 лет, с допустимыми колебаниями в сторону уменьшения или увеличения не более чем на 2 мм, без четкой тенденции к увеличению. Третью группу составили дети и подростки с четкой тенденцией размеров папулы проб с 2 ТЕ к увеличению. При этом ежегодный прирост диаметра папулы составлял от 3 до 5 мм. У детей 4-й группы размер папулы составлял 17 мм и более. В группы вошли дети с сохраняющейся гиперэргической пробой в течение двух и более лет, а также дети с нарастанием пробы из положительной менее, чем на 5 мм и переходом в гиперэргическую.

Для изучения влияния антигистаминных препаратов на туберкулиновую чувствительность через месяц после проведения стандартной пробы Манту 2 ТЕ проводилась проба Манту с 2 ТЕ на фоне применения антигистаминных препаратов. Назначался диазолин по 1 таблетке на ночь за 3 дня до проведения пробы и еще 3 дня до оценки результатов. Препарат был выбран с учетом его большей доступности по цене и меньшей выраженности седативного эффекта.

Всем детям проводилась индивидуальная туберкулинодиагностика — накожная градуированная проба Гринчара—Карпиловского с 100-, 25-, 5- и 1%-ными растворами туберкулина прик-тестом [8]. Градуиро-

Таблица 1
Нозологическая характеристика обследованных детей с atopическими заболеваниями

Клинический диагноз	3–6 лет		7–14 лет		15–17 лет		Всего абс / %
	муж. абс / %	жен. абс / %	муж. абс / %	жен. абс / %	муж. абс / %	жен. абс / %	
БА	5 / 9,4	2 / 3,8	14 / 26,4	13 / 24,5	10 / 18,9	9 / 17,0	53 / 34,2
Группа сравнения	21 / 13,7	22 / 14,4	34 / 22,2	33 / 21,6	30 / 19,6	13 / 8,5	153 / 73,6
Всего	31 / 14,9	38 / 18,3	41 / 19,7	44 / 21,1	32 / 15,4	22 / 10,6	208 / 100

Таблица 2
Показатели ФВД в обследуемых группах (M ± m)

Показатели ФВД, %	Дети с АБА	Группа сравнения
ЖЕЛ (VC)	83,85 ± 1,33**	90,1 ± 0,54
ФЖЕЛ (FVC)	72,82 ± 0,84***	85,8 ± 1,23
ОФV ₁ (FEV ₁)	67,47 ± 1,37***	87,5 ± 1,45
ПСВ (PEF)	87,26 ± 1,07*	92,6 ± 0,34
МОС ₂₅ (MEF ₂₅)	77,51 ± 1,42***	90,3 ± 1,1
МОС ₅₀ (MEF ₅₀)	78,4 ± 1,87**	88,6 ± 1,05
МОС ₇₅ (MEF ₇₅)	80,71 ± 1,57***	89,2 ± 1,56
Количество обследованных	53	153

Примечание: * — достоверность различий с показателями здоровых при $p < 0,05$; ** — достоверность различий с показателями здоровых при $p < 0,01$; *** — достоверность различий с показателями здоровых при $p < 0,001$.

ванная накожная проба трактовалась как инфекционная при положительных реакциях на все разведения туберкулина, при положительной реакции на 100- и 25%-ные растворы — как поствакцинальная.

В обработке полученных результатов использована дескриптивная статистика и факторный анализ. Все значения p брались для двусторонних тестов статистической значимости. Уровень достоверности принимался при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст детей с АБА в нашем исследовании составил 3–6 лет — 13,2 % (7 детей); 7–14 лет — 50,9 % (27 детей); 15–17 лет — 35,8 % (19 подростков). Возрастной диапазон связан со сроками вакцинации и ревакцинации БЦЖ. В группу обследованных вошли 29 мальчиков и 24 девочки (табл. 1).

При изучении анамнестических данных нами были определены факторы, способствующие развитию у детей АБА. Наиболее значимым оказалось наличие наследственной предрасположенности у 71 % (39 человек) обследованных ($p < 0,05$).

Отмечено преобладание неблагоприятных внешнесредовых факторов: высокий процент искусственного вскармливания — 67,2 % (37 человек; $p < 0,05$); неблагоприятные жилищные условия — 27,3 % (15 человек; $p > 0,05$); наличие животных в доме — 41,8 % (23 человека; $p > 0,05$). Среди пре-, пери- и постнатальных факторов часто у матери во время беременности выявлялись: ОРВИ — 34,8 % (19 человек); применение антибиотиков и других лекарственных средств — 25,5 % (14 человек); курение — 38,2 % (21 человек; $p > 0,05$).

Основным клиническим проявлением заболевания у пациентов было нарушение бронхиальной проходимости в виде приступов затрудненного дыхания разной степени тяжести, кашель с мокротой, свистящее дыхание. Выраженность симптомов у разных пациентов зависит от тяжести течения БА. При легкой персистирующей БА кратковременные дневные симптомы реже 1-2 раз в нед. случаются у 26,5 % (41 человек), и ночные симптомы реже 1-2 раза в мес. — у 13,5 % (21 человек). При среднетяжелой

персистирующей БА дневные симптомы и ночные симптомы чаще 1-2 раз в нед. зафиксированы у 3,2 % (5 человек). Приступы обычно провоцировались контактом со значимым аллергеном, физическим или эмоциональным напряжением, симптомы могли развиваться без видимой причины, наиболее типично их появление в ранние утренние часы. Жесткое дыхание выслушивалось у 16,1 % детей (25 человек); сухие хрипы — у 4,5 % (7 человек); удлиненный форсированный выдох — у 24,5 % (38 человек). У детей с БА отмечался обструктивный тип нарушения проходимости дыхательных путей. Были снижены FEV₁, MEF₂₅, MEF₅₀ ($p < 0,05$; табл. 2).

После постановки и оценки пробы Манту с 2 ТЕ при массовой туберкулинодиагностике с целью выявления инфицирования туберкулезом в группе детей с АБА, были получены отрицательные результаты пробы Манту 2 ТЕ у 18 обследованных (33,96 %). При анализе положительных результатов пробы Манту 2 ТЕ у 30 детей (54,5 %) и при оценке пробы в динамике по годам они распределились на следующие группы: "вираж" у 7 пациентов (13,2 %); монотонные пробы — в 16 случаях (30,2 %); нарастающие — у 9 человек (16,98 %); гиперэргические — у 3 человек (5,66 %; $p > 0,05$; табл. 3).

В группе детей с БА чаще отмечался монотонный характер проб 30,2 % против 26 % ($p > 0,05$) в группе сравнения, и чаще выявлялись отрицательные результаты — 34 % против 30 ($p > 0,05$).

При сравнении размера папулы при положительных пробах Манту с 2 ТЕ у детей с АБА отмечается преобладание слабopоложительных проб 7–10 мм над 11–16 мм, чем в группе сравнения. Особенно такая тенденция отмечалась в группе детей с нарастающими результатами ($p < 0,05$).

У всех детей с АБА с положительными результатами пробы Манту 2 ТЕ исследованы результаты пробы Манту 2 ТЕ на фоне приема антигистаминных препаратов. На фоне приема антигистаминных препаратов уменьшение размеров папулы отмечено у 6 детей (66,6 %) в группе с нарастающими пробами по годам ($p < 0,05$), в других группах четкой тенденции к снижению выявлено не было (табл. 4).

Наибольшую сложность в интерпретации результатов пробы Манту 2 ТЕ представляли дети с монотонным характером чувствительности — 16 детей (30,2 %) с АБА. В группе сравнения таких случаев 26,4 % ($p > 0,05$). Решить вопрос об инфицировании

Таблица 3
Распределение детей на группы в зависимости от туберкулиновой чувствительности

Группа	БА, абс / %	Группа сравнения, абс / %
1-я	7 / 13,2	26 / 17
2-я	16 / 30,2	40 / 26
3-я	9 / 16,98	32 / 20,9
4-я	3 / 5,66	9 / 5,9
контроль	18 / 33,96	46 / 30

туберкулезом у них по результатам пробы Манту 2 ТЕ не представлялось возможным.

Для уточнения характера туберкулиновой чувствительности всем детям с монотонными и нарастающими пробами была проведена индивидуальная туберкулинодиагностика прик-тестом. У детей с АБА при монотонных результатах пробы Манту 2 ТЕ в динамике по годам инфекционный характер чувствительности выявлен в 37,5 % случаев (6 человек); при нарастающей чувствительности — в 55,5 % (5 человек); в группе сравнения — 57,5 % случаев (23 человека) и 81,8 % случаев (26 человека) соответственно ($p > 0,05$).

У всех детей с АБА на момент взятия на учет у аллерголога отмечался высокий общий IgE в сыворотке крови (средний показатель $388,4 \text{ МЕд/мл} \pm 90,3$; $p < 0,01$).

В работах ряда ученых доказано, что вакцинация БЦЖ снижает уровень IgE при аллергических заболеваниях [13–15]. Нами изучено изменение уровня IgE в зависимости от инфицирования МБТ, и проведен сравнительный анализ средних значений показателя в группах (рис. 1). Уровень общего IgE у детей с АБА снижался во всех группах с положительными пробами: при гиперэргических туберкулиновых пробах — в 4,5 раза ($85,1 \pm 5,39 \text{ МЕд/мл}$, минимальное значение; $p < 0,01$); при "вираже" и при монотонной — в 1,4 раза ($259,2 \pm 23,7 \text{ МЕд/мл}$, $270,2 \pm 18,08 \text{ МЕд/мл}$; $p < 0,01$); при нарастающих пробах — в 1,2 раза ($303,8 \pm 18,79 \text{ МЕд/мл}$) по сравнению с контролем. Максимальное значение IgE у детей с АБА при отрицательном результате пробы Манту 2 ТЕ (группа контроля; $388,4 \pm 20,9 \text{ МЕд/мл}$).

Формирование эффективной иммунологической защиты от МБТ определяется взаимодействием лимфоцитов, участвующих в реализации клеточно-опосредованного иммунитета. Ведущая роль в контроле иммунного ответа, индуцированного МБТ, принадлежит CD4+ Т-лимфоцитам [7, 11].

При сравнительном анализе уровня CD4+ Т-лимфоцитов в группах детей с отрицательными пробами Манту (контроль) отмечены более низкие значения у детей с АБА $29,28 \pm 1,0 \%$ ($32,57 \pm 2,66 \%$ в группе сравнения).

При положительных пробах Манту 2 ТЕ у детей с АБА отмечается повышение CD4+ Т-лимфоцитов: при "вираже" — почти в 2 раза до $55,98 \pm 9,18 \%$; при гиперэргической пробе — в 1,5 раза до $41,29 \pm 0,84 \%$;

Таблица 4
Показатели средних значений пробы Манту 2 ТЕ в изучаемых группах до и на фоне приема антигистаминных препаратов (M ± m)

Группы	До приема, мм	После приема, мм	p
Виразж	$10,19 \pm 0,65$	$9,21 \pm 0,63$	= 0,1
Монотонные пробы	$9,84 \pm 0,32$	$9,04 \pm 0,41$	= 0,07
Нарастающие пробы	$9,96 \pm 0,43$	$8,91 \pm 0,42$	< 0,05
Гиперэргические пробы	$17,43 \pm 0,20$	$17,02 \pm 0,21$	= 0,3

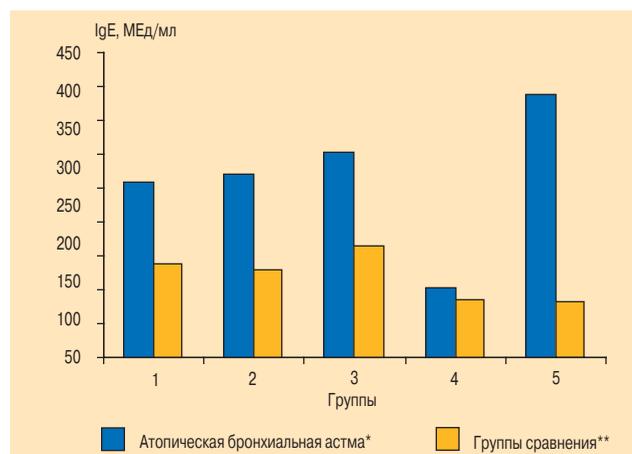


Рис. 1. Сравнительная оценка средних значений общего IgE в сыворотке крови у детей с АБА и групп сравнения (при сравнении в группах: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$)

при нарастающих значениях до $39,07 \pm 1,25 \%$; при монотонной пробе Манту 2 ТЕ — в 1,3 раза до $38,39 \pm 1,20 \%$ по сравнению с контролем $29,28 \pm 1,0 \%$ ($p < 0,05$). У детей группы сравнения с положительными пробами Манту 2 ТЕ выявлено повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов при "вираже" до $38,9 \pm 1,05 \%$; при гиперэргической пробе — до $36,62 \pm 2,25 \%$ по сравнению с контролем ($32,57 \pm 2,66 \%$; $p > 0,05$).

При сравнительном анализе динамики изменения показателя CD4+ Т-лимфоцитов в группах с АБА и группе сравнения отмечается повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов при положительных пробах в обеих группах, но в группе детей с АБА эта тенденция выражена в большей степени по отношению к исходно более низкому показателю.

Ведущая роль в межклеточных взаимодействиях при иммунном ответе принадлежит вырабатываемым клетками цитокинам. Проведенное нами исследование уровня IL-2 у детей во всех группах выявило следующие особенности (рис. 2): в контрольных группах выявлены более низкие значения уровня IL-2 у детей с АБА — $16,48 \pm 2,13 \text{ МЕ/мл}$, против $22,72 \pm 2,60 \text{ МЕ/мл}$ — в группе сравнения ($p < 0,05$).

У детей с АБА при положительных пробах Манту 2 ТЕ выявлено повышение концентрации IL-2 во всех группах, превышающее при "вираже" контрольные показатели в 4 раза ($68,06 \pm 3,61 \text{ МЕ/мл}$; $p < 0,04$), а при монотонной и нарастающей чувствительности достигающее $33,10 \pm 5,11 \text{ МЕ/мл}$ и $35,9 \pm 5,65 \text{ МЕ/мл}$, при гиперэргических туберкулиновых пробах содержание IL-2 превышало показатели контроля более чем в 3 раза ($56,52 \pm 3,0 \text{ МЕ/мл}$ и $16,48 \pm 2,13 \text{ МЕ/мл}$ соответственно; $p < 0,009$).

При сравнительном анализе динамики изменения показателя IL-2 в группах с АБА и сравнения отмечается повышение уровня IL-2 при положительных пробах в обеих группах, но в группе детей с АБА эта тенденция выражена в большей степени.

По результатам аллергологического обследования у детей с АБА преобладала сенсibilизация к

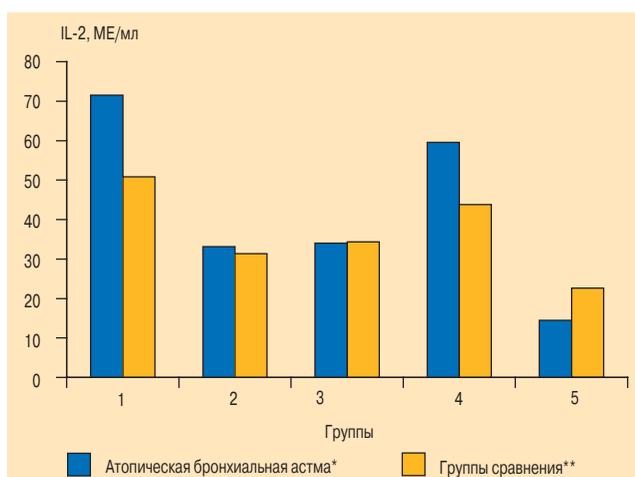


Рис. 2. Сравнительная оценка средних значений IL-2 в сыворотке крови у детей с АБА и групп сравнения (при сравнении в группах * $p < 0,04$, ** $p > 0,05$)

бытовым и пылевым аллергенам. Дети с отрицательными пробами Манту 2 ТЕ имели высокую степень сенсибилизации (+++) в 32 % случаев (8 человек); умеренную степень (++) — в 28 % (7 человек); в 20 % (5 человек) отмечалась поливалентная сенсибилизация. У детей с положительными пробами Манту 2 ТЕ высокая степень сенсибилизации выявлялась в 20 % случаев (6 человек); умеренная — в 50 % (15 человек); поливалентная сенсибилизация — в 10 % (3 человека; $p > 0,05$).

Анализируя результаты скарификационных проб с неинфекционными аллергенами, мы выявили, что у детей с положительными пробами Манту в 50 % случаев преобладает умеренная степень сенсибилизации ($p < 0,05$). У детей с отрицательными пробами Манту 2 ТЕ одинаково часто выявлялась высокая и умеренная степень сенсибилизации, чаще отмечалась поливалентная сенсибилизация — 20 % случаев ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования применение стандартной пробы Манту 2 ТЕ как метода раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с АБА недостаточно эффективно, особенно в группах с монотонными и нарастающими результатами туберкулиновых проб.

При АБА чаще выявляются отрицательные результаты и монотонный характер проб, положительные пробы имеют меньшую выраженность в размере папулы.

Выявлена взаимосвязь между IgE и инфицированием МБТ. Уровень сывороточного IgE при АБА снижается при инфицировании туберкулезом. Максимально высокий уровень IgE выявлен у детей с АБА с отрицательными пробами.

Среди детей с АБА и отрицательной пробой Манту 2 ТЕ преобладает высокая степень сенсибилизации к неинфекционным аллергенам, чаще встреча-

ется поливалентная сенсибилизация; при инфицировании МБТ преобладает умеренная степень сенсибилизации к аллергенам.

Плановую туберкулинодиагностику у детей с АБА необходимо проводить в период ремиссии.

Литература

1. Мохначевская А.И., В.А. Аксенова В.А. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Пробл. туб. 2006; 1: 6–9.
2. Овсянкина Е.С., Рыжкова А.П. Туберкулез у подростков, страдающих неспецифической патологией органов дыхания. Пробл. туб. 1991; 3: 43–45.
3. Аксенова В.А. Задачи детской фтизиатрии в современных условиях. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 3: 41–45.
4. Ильина Н.И., Богова А.В. Эпидемиология и аллергия. Физиол. и патол. иммун. сист. 2004; 8 (2): 4–10.
5. Мизерницкий М.Л., Косенко Т.В., Маринич В.В. и др. Состояние Т- и В-клеточного звена иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсибилизации. Аллергология 2005; 2: 23–26.
6. Хаитов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний в России. Иммунология 1998; 3: 4–9.
7. Хоменко А.Г. (ред.) Туберкулез. Руководство для врачей. М: Медицина; 1996. 496.
8. Бородулина Е.А. Прик-тест в диагностике туберкулиновой аллергии. Аллергология 2005; 3: 34–35.
9. Митинская Л.А., Елуфимова В.Ф., Юхименко Н.В. и др. Новые данные по первичному инфицированию, инфицированности, выявляемости и лечению внутригрудного туберкулеза у детей. В кн.: Тезисы докладов III Российской конференции фтизиопедиатров. М.; 1997. 24–25.
10. Козлова О.Ф., Чугаев Ю.П., Дьячкова Г.К. и др. Туберкулиновая чувствительность у вакцинированных БЦЖ детей с алергодерматозами. В кн.: Материалы VII Российского съезда фтизиатров "Туберкулез сегодня". М.; 2003. 150.
11. Shirakawa Haro, Enomoto Tadao, Shimazu Shin-ichiro, Hopkin J.M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science 1997; 5296: 77–79.
12. Von Mutius E., Pearce N., Beasley R. et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. Thorax 2000; 55: 449–453.
13. Alm J., Lilja G., Pershagen G. et al. Early BCG vaccination and development of atopy. Lancet 1997; 350: 400–403.
14. Cavallo G. P., Elia M., Giordano D. et al. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002. 128: 1058–1060.
15. Von Mutius E. Role of immunisations and infections for the development of atopy Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. 1999. 8: 649–652.

Поступила 03.03.06
© Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., 2006
УДК 616.248-053.2-056.3

Лечение обострений бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами

1 — Российский государственный медицинский университет

2 — Московский областной институт акушерства и гинекологии

O.L.Libman, A.G.Chuchalin, I.O.Shuginin

Therapy of asthma exacerbation in pregnant women

Summary

The aim of this study was development of effective and safe method for treatment of asthma exacerbation in pregnant women. The study involved 120 pregnant women with exacerbation of moderate asthma, of them 40 women of the study group received regular adequate basic therapy for asthma and were treated with nebulized budesonide (Pulmicort suspension) for exacerbation; 40 pregnant women of the control group also received regular basic therapy for asthma during pregnancy but were given systemic prednisolone and theophylline for the exacerbation; the retrospective group included 40 pregnant women who did not receive basic therapy for asthma and were treated with IV theophylline during exacerbation. In the study group patients, FVC grew by 12.75 % and FEV₁ increased by 13.7 % after 5 days of treatment with budesonide 1 000 mg daily, and dyspnea improved which allowed reduction in the daily dose to 250 mg. The control group patients were given 120 to 240 mg/d of theophylline and 30 to 40 mg/d of prednisolone. The total duration of the therapy was 7 to 10 days. The growth in FVC and FEV₁ were 11.55 % and 13.1 %, respectively. These patients still needed high doses of short-acting β_2 -agonists, they had tachycardia and tendency to decrease in placental lactogen and estriol levels. The newborn infants of both group mothers did not differ in birth weight and length parameters or Apgar score. Complicated delivery outcomes were noted in retrospective and control groups, which were intrauterine growth retardation (22% vs 5.5%, respectively), acute foetal hypoxia (17.5% vs 2.5%, respectively), and chronic foetal hypoxia (37.5% vs 2.5%, respectively). There were not complications in the study group women. Perinatal mortality rate was 7.5% in the retrospective group only. Therefore, nebulised budesonide administered during asthma exacerbation in pregnant women was equally effective as systemic steroids, allowed shortened hospital stay and reduced complication rate during pregnancy and delivery.

Резюме

Целью нашего исследования явилась разработка эффективного и безопасного метода лечения обострений БА у беременных. Обследованы 120 беременных женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения: 40 беременных, которые получали адекватную базисную терапию БА, и обострения БА купировались небулизированным будесонидом (Пульмикорт-суспензия) (основная группа); 40 беременных, которые также получали во время беременности базисную терапию БА, но обострения купировались внутривенным или пероральным преднизолоном и эуфиллином (контрольная группа). Третью, ретроспективную группу составили 40 беременных, которые не получали базисной терапии БА и купировали обострения внутривенным введением эуфиллина. В основной группе через 5 дней лечения будесонидом в дозе 1 000 мкг/сут прирост ЖЕЛ составил 12,75 %, ОФВ₁ 13,7 %, уменьшилась одышка, что позволило снизить дозу будесонида до 250 мкг/сут. В контрольной группе доза эуфиллина составила 120–240 мг/сут, преднизолона — 30–40 мг/сут. Общая продолжительность терапии составила 7–10 дней. На фоне лечения прирост ЖЕЛ составил 11,55 %, ОФВ₁ — 13,1 %, не отмечалась тахикардия и сохранялась высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия, отмечалась тенденция к снижению плацентарного лактогена и эстриола. Значимых отличий в состоянии новорожденных по весо-ростовым показателям и шкале Апгар от матерей обеих групп не было. Осложнения состояния новорожденных встречались в ретроспективной и контрольной группах: задержка внутриутробного развития (25 и 5,5 % соответственно), острая (17,5 и 2,5 % соответственно) и хроническая гипоксия (37,5 и 2,5 % соответственно). В основной группе осложнений не наблюдалось. Перинатальная смертность встречалась в 7,5 % только в ретроспективной группе. Таким образом, небулизированный будесонид при купировании обострений БА у беременных не уступает по эффективности системным стероидам, но позволяет значительно сократить сроки обострения, уменьшить длительность пребывания в стационаре, снизить число осложнений во время беременности и родов.

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое заболевание вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувству стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

Это заболевание представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всех странах мира. БА поражает людей всех возрастов, может носить тяжелый характер и подчас приводит к летальному исходу.

В России распространенность БА на 1997 г. составляла 5–8 %, а астмоподобных симптомов — 39,1 % [1], в настоящее же время заболеваемость составляет более 9 % всего населения [2].

Статистические данные, предоставленные НИИ Пульмонологии за 2004 г. свидетельствуют также о неуклонном росте заболеваемости БА на территории РФ. Так, в 1998 г. в г. Москве на 100 тыс. населения

диагноз БА был зарегистрирован в 891 случае, в 2000 г. — в 966, в 2002 г. — в 1 069. Повышенный рост заболеваемости, согласно данным, отмечается в мегаполисах, таких как г. Москва и г. Санкт Петербург.

Тем не менее часто встречаемые во многих изданиях цифры 0,4–1 %, отражающие распространенность БА среди беременных женщин [3], скорее всего, соответствуют официальному, а не фактическому статистическому показателю по распространенности этого заболевания. Далеко не секрет, что за показателями распространенности астмы в годовых отчетах лечебных учреждений стоят, в основном, тяжелые клинические формы заболевания. Интермиттирующая и легкая персистирующая степени БА, составляющие большую часть заболевания, очень часто скрываются под маской бронхитов, острых и хронических [4].

Беременность вызывает изменения во всех органах и системах женского организма, что сказывается на сохранении плода и последующих родах через естественные родовые пути [5]. Меняется гормональный и иммунный профиль [6–8]. Поэтому гестацию можно рассматривать как иммунологический конфликт с момента зачатия. Однако до сих пор выявленные иммунологические, генетически детерминированные признаки БА при беременности не были тщательно осмыслены. Сложные патогенетические связи между репродуктивной системой и дыхательной системой женского организма при беременности и БА пока изучены недостаточно, что диктует необходимость применения системного подхода в научных исследованиях.

БА во время беременности — проблема, требующая пристального внимания и глубокого изучения. Это связано не только с ростом распространенности БА, но и с кардинальным пересмотром подходов к диагностике и лечению заболевания, произошедшим за последнее десятилетие [9].

Насущной проблемой, требующей обоснованных разработок в научно-практической и методологической плоскостях, является лечение БА в период беременности с помощью современных контролируемых препаратов, к которым, в первую очередь, относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [10]. Несмотря на доказанную эффективность иГКС при БА, значительной проблемой является низкий комплайнс, т. е. приверженность больных следовать предписанной терапии. Показано, что лишь около 40 % всех больных БА добросовестно выполняют назначения врача [11]. Одной из причин низкого комплайнса в России являются также социально-экономические проблемы.

Применение препаратов для лечения БА для достижения оптимального контроля БА оправдано даже тогда, когда их безопасность при беременности не бесспорна. Практикуемое в настоящее время полное прекращение лечения БА в период беременности часто приводит к потере контроля над ее симптомами и развитию внутриутробной гипоксии и гипотро-

фии плода, являющихся показанием для досрочного родоразрешения. В то же время течение беременности у женщин, контролирующих БА, такое же, как у здоровых беременных [4].

У беременных БА встречается в 4–5,6 % случаев. Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и пациенткам требуется подчас тщательное наблюдение и изменение схемы лечения. Воздействие беременности на БА различное. Наблюдаются случаи как улучшения, стабилизации, так и ухудшения течения заболевания [12]. В среднем соотношение случаев с улучшением течения, стабилизацией и ухудшением можно соотносить как 1 : 1 : 1 [13].

Руководство по лечению БА Британского торакального общества рекомендует использовать терапию пероральными стероидами как средство контроля над симптомами у пациентов с БА тяжелого течения. Точно установлено, что применение пероральных стероидов влечет за собой ряд побочных эффектов [4].

БА оказывает неблагоприятное действие на беременность. Особо неблагоприятны обострения БА как во время беременности, так и во время родов, когда перед врачами стоит вопрос о назначении системных стероидов [4].

Целью нашего исследования явилась разработка эффективного и безопасного метода лечения обострений БА у беременных.

Нами были обследованы 120 беременных женщин, страдающих БА средней степени тяжести. Терапия обострений проводилась пациенткам в стационарных условиях. Исследование проводилось на базе 2-й акушерской клиники МОНИИАГ. Критериями госпитализации служили наличие ежедневных признаков бронхообструкции в легких, усиление одышки при обычной физической нагрузке, появления кашля со слизистой мокротой, ухудшение общего самочувствия, наличие гиперреактивности бронхиального дерева по данным спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) менее 80 %_{долж.}, снижение пиковой скорости выдоха по показанию пикфлоуметра, увеличение разброса пиковой скорости выдоха более 30 % в течение суток, а также увеличение потребности в β_2 -агонистах на значительное количество вдохов). За время обследования пациентки проводили ежедневную пикфлоуметрию. Из аускультативных данных отметим, что над всеми легочными полями выслушивались сухие свистящие хрипы.

В первую, основную группу (I) вошли 40 беременных, которые получали адекватную базисную терапию во время беременности, и обострения БА купировались небулайзерной терапией будесонидом в виде суспензии (Пульмикорт суспензия). Во вторую (II), контрольную группу вошли также 40 беременных, которые получали во время беременности базисную терапию, но обострения купировались путем внутривенного или перорального введения преднизолона и эуфиллина. Третью, ретроспективную группу (III) составили 40 беременных. По данным анализа

историй болезни этих пациенток, они не получали базисной терапии на протяжении всей беременности и обострения у них купировались путем внутривенного введения эуфиллина.

Пациентки трех групп были сопоставимы по возрасту, соответственно возраст пациенток I группы составил 26 (22,25–31), II группы — 26,5 (23–31) и III группы — 28,5 (23,25–33,5) лет. Все пациентки были в 3-м триместре беременности и срок гестации составил 38,5 (37–40) нед. Самопроизвольные роды в I группе составили 36 (90 %), во II группе — 34 (85 %) и в III группе — 30 (75 %). Кесарево сечение в I группе было произведено 4 (10 %) пациенткам, во II группе — 6 (15 %) и в III группе — 10 (25 %). Наложение акушерских щипцов было произведено пациенткам II и III в 2,5 % случаев.

В основной группе по данным спирометрии исходные показатели составили: ФЖЕЛ 71,1 % (67,4–78,5), ЖЕЛ 73,6 % (69,3–77,9), ОФВ₁ 68,4 % (65,2–74,8), МОС₇₅ 49,3 % (32,3–64,2). После проведенного лечения будесонидом в виде суспензии в дозе 1 000 мкг/сут. в течение 5 сут. отмечалось повышение спирометрических показателей ФЖЕЛ 81,1 % (70,4–88,5), ЖЕЛ 86,35 % (72,4–92,3), ОФВ₁ 82,1 % (74,7–93,5), МОС₇₅ 57 % (49,6–62,7). Прирост ЖЕЛ составил 12,75 %, ОФВ₁ — 13,7 %.

Как правило, одышка уменьшалась на 2-й день лечения, признаки бронхообструкции исчезали на 5-й день лечения, что позволило снизить дозу будесонида в виде суспензии с 1 000 мкг/сут. до 250 мкг/сут. на фоне лечения индивидуальным ингалятором и в дальнейшем перевести пациенток на базисную терапию только индивидуальным ингалятором.

Контрольная группа больных получала эуфиллин и преднизолон в дозе в среднем от 120 до 240 мг/сут. внутривенно или *per os* в дозе 30–40 мг с последующим снижением дозы и переводом на индивидуальный ингалятор. Исходные спирометрические показатели в этой группе составили ФЖЕЛ 70,5 % (68,8–74,3), ЖЕЛ 72,45 % (68,3–75,8), ОФВ₁ 67,4 % (63,6–72,8), МОС₇₅ 50,5 % (49,3–53,4). После проведенного лечения также отмечалось увеличение спирометрических показателей, которые составили ФЖЕЛ 80 % (77,2–84,7), ЖЕЛ 84 % (75,8–89,1), ОФВ₁ 80,5 % (77,9–84,6), МОС₇₅ 57,2 % (55,7–60,1). Соответственно, прирост ЖЕЛ составил 11,55 %, ОФВ₁ — 13,1 %. На фоне проводимого лечения у пациенток отмечалась тахикардия, и сохранялась высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Общая продолжительность терапии составила 7–10 дней.

Снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), наличие дыхательной недостаточности сопровождаются изменениями метаболизма и нарушением состояния клеточных мембран, что приводит к патологии сосудистой стенки, а также развитию ДВС-синдрома с изменением маточно-плацентарного кровообращения. В свою очередь это приводит к снижению синтетической функции плаценты.

Особое внимание уделялось изучению функции фетоплацентарного комплекса (ФПК).

Исходя из того, что на фоне проводимой терапии БА улучшались спирометрические показатели, газообмен в легких, а также улучшалась трофика органов, не запускался каскад реакций, приводящий к нарушению функции ФПК.

В ходе изучения гормональной функции ФПК определяли уровни плацентарного лактогена (ПЛГ), α -фетопротеина, эстриола и кортизола новорожденных. В результате проводимого лечения во II группе отмечалась тенденция к снижению ПЛГ, эстриола за счет стероидной терапии. При этом у контрольной группы на фоне применения стероидных гормонов внутривенно или *per os* показатели были ниже 25 перцентильного уровня (таблица).

По данным проводимой кардиотокографии показатели у основной и контрольной групп не имели значимых отличий и соответствовали нормальным показателям.

Состояния новорожденных оценивалось по весо-ростовым показателям, по шкале Апгар. Значимых отличий по весо-ростовым показателям и по показателям шкалы Апгар у новорожденных от матерей обеих групп обследования не было, и они составили: длина 50 см (49–51,5), вес 3 300 гр (3 200–3 400). Оценка на 1-й мин после рождения 8 (8-9) баллов, на 5-й мин после рождения — 9 (8-9) баллов.

Осложнения у новорожденных отмечались у пациенток ретроспективной группы. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) наблюдалась у 25 % рожденных детей, острая гипоксия — у 17,5 %, хроническая гипоксия — у 37,5 %, перинатальная смертность встречалась в 7,5 %. В контрольной группе ЗВУР наблюдалась у 5,5 %, острая гипоксия — у 2,5 %, хроническая гипоксия — у 2,5 %. Это связано с неадекватным лечением БА и более длительным купированием симптомов БА в период обострения. В группе детей, рожденных от матерей, получавших будесонид в виде суспензии, данных осложнений не наблюдалось.

ИГКС более предпочтительны для лечения БА у беременных, чем системные препараты, в связи с меньшей лекарственной нагрузкой на организм беременной женщины.

Небулайзерная терапия будесонидом в виде суспензии и β_2 -агонистами через небулайзер позволяет снизить количество осложнений во время беременности и в родах.

Таблица
Результаты исследования гормонов ФПК

	I группа	II группа
ПЛГ, н/моль	35 (4–46)	11,5 (4–39)*
Эстриол, нг/мл	44 (2–76)	26 (4–68)
α -фетопротеин, МЕ/л	78 (45–85)	81 (49–96)
Кортизол новорожденных, нмоль/л	25 (12–45)	22 (12–38)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Адекватное и быстрое лечение обострений БА является эффективной мерой профилактики перинатальной патологии (фетоплацентарная недостаточность, ЗВУР, хроническая гипоксия и т. д.).

На основании проведенного исследования и оценки функционирования ФПК, а также состояния здоровья новорожденных нет причин предполагать повышенный риск для плода от применения будесонида в виде суспензии, используемого для лечения обострения БА в период беременности. Показано, что ИГКС позволяют предотвратить обострение БА, в максимально быстрые сроки купировать обострение при беременности. Быстро развивающееся обострение следует лечить очень активно, чтобы избежать гипоксии плода.

Использование небулайзерной терапии будесонидом в качестве препарата для купирования обострений заболевания у беременных не уступает по эффективности системному применению ГКС, но позволяет значительно сократить сроки обострения, тем самым уменьшить количество койко-дней в стационаре.

Ведение беременности, осложненной БА, должно быть совместное. Наблюдать таких пациенток должен как акушер-гинеколог, так и пульмонолог.

Желательно еще до наступления беременности достичь контроля над БА. Сразу при постановке на учет по беременности таким пациенткам необходима консультация пульмонолога для коррекции доз препаратов. Лечение не должно отменяться, а при необходимости усиливаться. При стабильном течении заболевания повторные осмотры пульмонологом должны проводиться обязательно в период 18–20 нед. гестации, 28–30 нед. и перед родами. В случае нестабильного течения заболевания осмотры должны производиться в описанные ранее сроки в обязательном порядке и по мере необходимости.

Литература

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 400–423.

2. Шугинин И.О., Распопина Н.А. Образовательная программа по бронхиальной астме при беременности: учебное пособие для врачей. М.; 2004. 2–9.
3. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1998; 1: 46–49.
4. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина; 1999; т. 2.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Мед. информ. агентство; 1997. 400.
6. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф.дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
7. Линева О.И., Павлов В.В. Женщина. Акушерские и гинекологические проблемы. Самара: Перспектива; 1998.
8. Chuchalin A.G., Barnes P. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma. Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 1995. Bethesda; 2002.
9. Чучалин А.Г. Редакционная колонка. Пульмонология 2002; 2: 5.
10. Кунаев В.И., Косарев В.В., Филиппова Т.Ю. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности. Самара: Самар. отд. Литфонда; 2004. 9.
11. Schmier J.K., Leidy N.K. The complexity of treatment adherence in adults with asthma challenges and opportunities. J. Asthma 1998. 35 (6): 455–472.
12. Schatz M., Harden K., Forsythe A. et al. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis. J. Allergy. Clin. Immunol. 1988; 81: 509–517.
13. Barron W.M., Leff A.R. Asthma in pregnancy (editorial). Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 510–511.
14. Juniper E.F., Newhouse M.T. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and meta-analysis. In: Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker; 1993. 404–427.
15. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. Thorax. 1999; 54: 1119–1138.
16. Petrovic V. Bolesti pluca u trudnoci. In: Astma i trudnoci. Medicina Moderna; 2000. 79–89.

Поступила 21.02.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 618.3-06:616.248-08

Эффективность Беклазона Эко Легкое Дыхание у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в реальной клинической практике

1 – Иркутский институт усовершенствования врачей

2 – Городская поликлиника № 1, г. Иркутск

B.A.Chernyakh, L.B.Sekretareva, A.F.Ivanov

Efficacy of Beclasonе Eco EasyBreathe in patients with moderate to severe bronchial asthma in real clinical practice

Summary

Beclasonе Eco EasyBreathe (BEEB) is a combination of optimal drug delivery system and ultra-fine aerosol which provides its high efficacy in comparison with other forms of beclomethasone dipropionate. This study was designed to evaluate the control achieved for moderate to severe bronchial asthma under the therapy with BEEB in a real clinical practice. This study was open non-comparative and involved 26 outpatients (18 females, 8 males) aged 20 to 75 years with confirmed diagnosis of moderate to severe asthma. The 2-week run-in period when the patients received inhaled steroids administered before entry the study was followed by 3-month therapy with BEEB. The starting dose of BEEB was 500 to 1 000 μg daily. We assessed frequency of daytime and nighttime asthma symptoms, need in short-acting β_2 -agonists (SABA), FEV₁, and achieved asthma control using the validated Russian version of ACT (Asthma Control Test) questionnaire. In spite of the pre-study basic therapy all the patients had insufficient asthma control during the run-in period. Therapy with BEEB resulted in disappeared asthma daytime symptoms and need in SABA in 9 patients (34.6 %); in 15 patients (57.7 %) daytime symptoms were not more often as once a day. Nighttime symptoms disappeared in 76.9 % of the patients, the mean FEV₁ increased by 13 % compared with the baseline. Good asthma control was achieved to the end of the treatment in 21 patients (80.8 %), the other 5 patients had the ACT score close to that of well controlled asthma but the complete asthma control was not been achieved. We did not observe any adverse events of the drug. Therefore, Beclasonе Eco EasyBreathe is a highly effective anti-asthmatic drug.

Резюме

Препарат Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД) представляет собой сочетание оптимальной формы доставки препарата и ультра-мелкодисперсного аэрозоля, что обуславливает его более высокую эффективность по сравнению с другими формами беклометазона дипропионата. Целью настоящей работы явилась оценка контроля среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы (БА) на фоне терапии БЭЛД в условиях реальной клинической практики. В открытое несравнительное исследование были включены 26 амбулаторных пациентов (18 женщин и 8 мужчин) в возрасте 20–75 лет с установленным диагнозом БА среднетяжелого или тяжелого течения. После 2-недельного вводного периода, в течение которого лечение больных не менялось, ИКС, получаемые ранее, заменялись на 3 мес. на БЭЛД. Стартовая доза БЭЛД составила 500-1 000 мкг/сут. Оценивали частоту дневных и ночных симптомов астмы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), ОФВ₁, уровень контроля над астмой с помощью валидизированного русскоязычного вопросника АСТ (*Asthma Control Test*). Несмотря на исходную базисную терапию, у всех больных во вводном периоде БА контролировалась недостаточно. На фоне лечения БЭЛД у 9 (34,6 %) пациентов исчезли дневные симптомы и потребность в КДБА, у 15 (57,7 %) больных дневные симптомы возникали не чаще 1 раза в день. Ночные симптомы исчезли у 76,9 % больных. ОФВ₁ увеличился по сравнению со средним на 13 %. Через 3 мес. лечения БЭЛД хороший контроль БА зарегистрирован у 21 (80,8 %) пациента, у остальных 5 больных значения АСТ приближались к показателям хорошо контролируемой астмы, хотя полный контроль не был достигнут ни у кого. Побочные эффекты нами не зарегистрированы. Таким образом, БЭЛД может рассматриваться как высокоэффективный препарат для лечения БА.

Ингаляционные кортикостероиды (иКС), являющиеся на сегодняшний день наиболее эффективными противоастматическими средствами, обоснованно занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы (БА). ИКС уменьшают клеточную инфильтрацию, в том числе содержание тучных клеток и эозинофилов в респираторном тракте, тормозят высвобождение медиаторов и хемотаксис лейкоцитов, снижают бронхиальную гиперреактивность и обструкцию [1]. На клиническом уровне противовоспалительный эффект иКС сопровождается редукцией симптомов заболевания, снижением числа обострений и госпитализаций, повышением качества жизни и в конечном счете снижением смертности

от БА [2]. Обладая наиболее выраженной противовоспалительной активностью по сравнению с другими лекарственными препаратами, иКС характеризуются высоким профилем безопасности, что прежде всего обусловлено их преимущественным топическим эффектом. Эти обстоятельства позволяют использовать иКС у больных БА с различной степенью тяжести и независимо от возраста больных [2, 3].

В настоящее время хорошо известно, что эффективность иКС во многом зависит от дозы и, в частности, респираторной фракции препарата, оказывающего противовоспалительное действие непосредственно в проксимальных и дистальных отделах бронхиального дерева, т. е. там, где локализуется воспаление. При

этом объем внутрибронхиальной депозиции иКС зависит от размера частиц аэрозоля, генерируемого ингаляционными системами, и техники их применения. Так, например, наиболее часто используемые дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), с одной стороны, генерируют немелкодисперсный аэрозоль (средний размер 65 % частиц 3,5 мкм), а с другой — требуют четкой координации вдоха и активации ингалятора. В то же время до 75 % больных не владеют правильной техникой применения ДАИ, что, в конечном счете, обуславливает респираторную фракцию иКС при использовании обычных ДАИ в пределах 10 % [4].

Отмеченных недостатков лишен препарат Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД), действующим компонентом которого является ультрамелкодисперсная форма беклометазона дипропионата (БДП), аэрозоль которого содержит 60 % частиц размером 1,1 мкм [4]. Ингаляционная система "Легкое Дыхание" не требует координации вдоха и активации ингалятора, поскольку высвобождение дозы препарата осуществляется непосредственно в процессе вдоха. Важно также, что низкая скорость инспираторного потока, необходимая для активации ингалятора Легкое Дыхание, позволяет эффективно его использовать при тяжелой БА, у пожилых больных и детей. Сочетание ультрамелкодисперсного аэрозоля и оптимальной формы доставки препарата значительно увеличивает его респираторную фракцию до 40–58 %, что значительно выше, чем у других ингаляционных систем. Указанные особенности БЭЛД обуславливают его эффективность в дозах в 1,5–2 раза более низких по сравнению с другими формами БДП [4–7].

Целью настоящей работы явилась оценка уровня контроля среднетяжелой и тяжелой БА в процессе трехмесячной терапии больных БЭЛД в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 26 амбулаторных пациентов (18 женщин и 8 мужчин) в возрасте 20–75 лет (средний возраст $47,5 \pm 13,9$ лет) с установленным диагнозом БА среднетяжелого или тяжелого течения. Длительность заболевания варьировала от 2 лет до 31 года (в среднем $13,5 \pm 7,9$ лет). Аллергическую форму БА имели 12 пациентов, неаллергическую — 14, в том числе аспириновую — 4 больных. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст старше 18 лет, 2) длительность БА не менее 12 мес., 3) сохраняющиеся симптомы астмы (не реже 1 раза в день) на фоне проводимой терапии иКС в суточных дозах, эквивалентных 500–1 000 мкг БДП, 4) отсутствие на момент включения в исследование признаков обострения БА, требующих госпитализации или назначения системных кортикостероидов. При условии использования пациентами до исследования длительно действу-

ющих бронхолитиков, их прием продолжался и в дальнейшем.

В исследование не включались следующие категории больных: 1) получавшие в течение последнего месяца системные кортикостероиды или комбинированную терапию иКС и длительнодействующими β_2 -агонистами в виде серетиды или симбикорта, 2) использующие для лечения БЭЛД, 3) госпитализованные в течение последних 3 мес. в связи с обострением БА, 4) перенесшие ОРВИ в течение 4 нед. до включения в исследование, 5) с сопутствующими декомпенсированными заболеваниями, 6) беременные женщины и кормящие матери.

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе (вводный период продолжительностью 2 нед.) характер фармакотерапии у больных, включенных в исследование, не изменялся. При отсутствии у больных к окончанию вводного периода исключающих критериев начинался 2-й этап исследования — трехмесячный лечебный период, на время которого иКС, получаемые ранее, заменялись БЭЛД. При выборе стартового дозового режима для БЭЛД мы учитывали то обстоятельство, что у всех пациентов к окончанию вводного периода сохранялись признаки персистирующей, недостаточно контролируемой БА, в связи с чем имелась необходимость увеличения объема базисной терапии. Соотношение суточных доз иКС во вводном и БЭЛД в лечебном периодах представлены в табл. 1. Как видно, стартовая суточная доза БЭЛД составила у 9 больных 500 мкг/с и у 17 — 1 000 мкг/с.

За время исследования предусматривались 5 визитов пациентов к врачу: в начале и конце вводного периода, через 1, 2 и 3 мес. лечения БЭЛД. На каждом визите оценивались частота дневных и ночных симптомов астмы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) по данным дневников самонаблюдения, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), уровень контроля БА. Частота дневных и ночных симптомов, потребность в КДБА рассчитывались как средние значения за день или за ночь в течение недели, предшествующей визиту. Уровень контроля БА определялся с помощью валидизированного русскоязычного вопросника АСТ (*Asthma Control Test*) [8, 9], результаты которого позволяють с использованием количественных параметров оценить течение БА: как полностью контролируемое (25 баллов), хорошо контролируемое

Таблица 1
Суточные дозы иКС во вводном и лечебном периодах

Вводный период; дозы иКС	Лечебный период; дозы БЭЛД
Беклометазон	
500 мкг/с (n = 6)	500 мкг/с (n = 6)
1 000 мкг/с (n = 11)	1 000 мкг/с (n = 11)
Флутиказон	
250 мкг/с (n = 3)	500 мкг/с (n = 3)
500 мкг/с (n = 6)	1 000 мкг/с (n = 6)

Таблица 2
Динамика клинико-функциональных показателей в процессе лечения БЭЛД ($M \pm m$)

Показатель	Вводный период (0)	Лечебный период			p_{0-1}	p_{0-2}	p_{0-3}	p_{1-2}	p_{2-3}
		1 мес.	2 мес.	3 мес.					
Частота дневных симптомов	1,95 ± 0,29	1,25 ± 0,20	0,84 ± 0,18	0,55 ± 0,14	= 0,05	< 0,01	< 0,001	= 0,12	= 0,19
Частота ночных симптомов	0,91 ± 0,26	0,53 ± 0,17	0,25 ± 0,12	0,16 ± 0,08	= 0,23	< 0,05	< 0,001	0,18	= 0,54
Потребность в КДБА	2,26 ± 0,35	1,48 ± 0,26	0,79 ± 0,17	0,58 ± 0,10	= 0,08	< 0,001	< 0,001	= 0,03	= 0,3
ОФВ ₁ , % _{долж.}	77,6 ± 1,2	84,1 ± 1,4	87,5 ± 1,3	90,6 ± 1,5	< 0,01	< 0,001	< 0,001	= 0,08	= 0,11
АСТ, баллы	15,0 ± 0,53	17,5 ± 0,55	19,1 ± 0,49	20,6 ± 0,43	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05

Примечание: КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты.

(20–24 балла) и недостаточно контролируемое (≥ 19 баллов). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий определяли доверительным интервалом более 95 %.

Результаты

Несмотря на получаемую базисную терапию иКС у всех больных в исходном состоянии (вводный период) имелись признаки недостаточно контролируемой БА (табл. 2). Частота дневных симптомов БА колебалась в пределах от 1 до 6 в день, составив в среднем $1,95 \pm 0,29$. Ежедневные ночные симптомы отметили 8 больных (30,8 %), у 11 пациентов (42,3 %) они встречались от 1 до 4 раз в неделю и только у 7 человек (26,9 %) ночные симптомы астмы отсутствовали. Персистирующему течению БА соответствовала и высокая потребность в КДБА, которая варьировала от 1 до 6 раз в сутки, составив в среднем $2,26 \pm 0,35$. У 18 больных (69,2 %) показатели ОФВ₁ были ниже 80 %_{долж.}, что свидетельствовало о сохраняющейся бронхиальной обструкции, несмотря на проводимую терапию. Низкий уровень контроля БА подтверждают и результаты АСТ, средние значения которого составили всего лишь $15,0 \pm 0,53$ баллов. При этом только у 2 пациентов (7,7 %) значения АСТ соответствовали нижней границе хорошего контроля (20 баллов), в остальных случаях они находились в диапазоне от 11 до 19 баллов.

Наблюдение за больными на 2-м этапе исследования (лечебный период) показало отчетливый положительный клинический эффект БЭЛД (табл. 2). Уже через 1 мес. от начала лечения отмечалось существенное снижение частоты симптомов БА и потребность в КДБА у большинства больных. В это же время увеличились показатели ОФВ₁ и АСТ. Так, если хороший контроль БА (20 баллов) во вводном периоде был отмечен только у 2 пациентов, то через 1 мес. лечения БЭЛД — у 8 человек. Вместе с тем у 3 больных сохранялась высокая частота дневных и ночных симптомов, не увеличился показатель АСТ, в связи с чем первоначальная доза БЭЛД была увеличена у них до 1 500 мкг/с.

Продолжающаяся терапия БЭЛД на протяжении 2-го и 3-го мес. лечебного периода сопровождалась

дальнейшим улучшением клинико-функционального статуса больных. У 9 пациентов (34,6 %) к окончанию исследования отсутствовали дневные симптомы и потребность в КДБА, у 15 больных (57,7 %) дневные симптомы регистрировались не чаще 1 раза в день и только в двух случаях (7,7 %) частота симптомов хотя и снизилась, однако оставалась в пределах 2–3 раз в день. Еще более выраженной была положительная динамика ночных симптомов, которые отсутствовали на протяжении последней недели исследования у большинства больных (76,9 %), и только у 6 пациентов (23,1 %) имели место от 1 (4 человека) до 2 (2 человека) раз в неделю. Спирографические показатели так же заметно улучшались на протяжении всего исследования, и к его окончанию ОФВ₁ достоверно увеличился по сравнению с исходными значениями в среднем на 13 %. При этом только у одного больного показатель ОФВ₁ был ниже 80 %_{долж.}

Улучшение клинико-функциональных параметров сопровождалось закономерным увеличением уровня контроля БА (рисунок). Так, если в исходном состоянии показателям хорошего контроля соответствовали только 2 больных (7,7 %), то через 3 мес. лечения БЭЛД хороший контроль (20–24 балла) зарегистрирован у большей части пациентов — 21 человека (80,8 %). При этом у остальных 5 больных значения АСТ приближались к показателям хорошо контролируемой астмы и составили 17–19 баллов, что значительно выше исходных показателей (11–13 баллов). Ни в одном случае полный контроль (25 баллов по шкале АСТ) достигнут не был.

Касааясь профиля безопасности БЭЛД, следует отметить, что за период трехмесячного лечения нами не зарегистрировано побочных эффектов препарата ни в одном случае.

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что у большинства пациентов, включенных в исследование, БА характеризовалась плохо контролируемым течением, обусловленным, прежде всего, недостаточными дозами иКС, что требовало их увеличения. С учетом требующегося увеличения объема базисной терапии перевод больных на БЭЛД в дозах 500–1 000 мкг/с сопровождался положительным клиническим эффектом в процессе трехмесячной терапии. Только

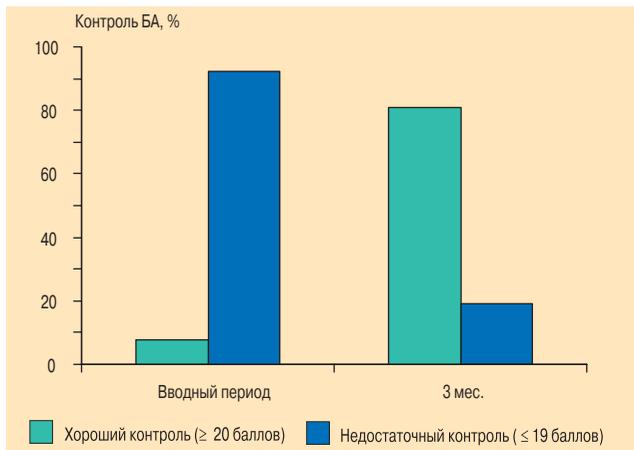


Рисунок. Уровень контроля БА во вводном периоде и через 3 мес. лечения БЭЛД

3 пациентам (11,5 %) через 1 мес. лечения пришлось увеличить стартовую дозу БЭЛД на 50 % вследствие недостаточной эффективности терапии. В целом же у большинства больных лечение БЭЛД сопровождалось отчетливым клиническим (уменьшением частоты дневных и ночных симптомов, потребности в КДБА) и функциональным эффектом — снижением бронхиальной обструкции, о чем свидетельствовало достоверное увеличение $ОФВ_1$ на протяжении всего лечебного периода.

Принципиально важным доказательством эффективности БЭЛД является достижение большинством больных уровня хорошо контролируемой БА (см. рисунок), определяемого по критериям АСТ — высокочувствительного и высокоспецифического инструмента. В ряде работ показано, что АСТ выявляет клинически значимые изменения уровня контроля БА, соответствующие оценкам, сделанным специалистами; динамика показателей АСТ соответствует клинически значимой динамике $ОФВ_1$; имеется тесная связь между показателями АСТ и бронхиальной гиперреактивности [10, 11]. Кроме того, следует отметить, что показатели АСТ могут рассматриваться в качестве критериев не только клинической, но и экономической эффективности лечения. Так, убедительно показано, что повышение контроля БА (≥ 20 баллов по шкале АСТ) ведет к снижению числа госпитализаций и незапланированного использования ресурсов здравоохранения [10]. Таким образом, в свете вышеизложенного БЭЛД может рассматриваться

как высокоэффективный препарат для лечения БА не только с клинико-функциональных, но и фармакоэкономических позиций.

Литература

1. Dahl R., Nielsen L.P Steroids: An overview. New drugs for asthma, allergy and COPD. *Progr. Respir. Res.* 2001; 31: 6–10.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. 2002.
3. British Thoracic Society (BTS). Asthma guidelines. *Thorax* 2003; suppl. 58: 1–93.
4. Емельянов А.В. Новые возможности лечения больных бронхиальной астмой: ультрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор бекламетазон дипропионат с системой Легкое Дыхание®. *Consilium Medicum* 2006; 3: 62–66.
5. Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н., Акулова М.Н. Применение беклазона эко легкое дыхание в сравнении с аналогичным фреонсодержащим препаратом и фликсотидом у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Пульмонология* 2004; 3: 76–81.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Пути оптимизации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент. *Consilium Medicum* 2003; 4: 192–197.
7. Белевский А.С., Авдеев С.Н., Ассадулина Р.Р. и др. Применение двух форм бесфреонового беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2005; 5: 80–86.
8. Белевский А.С. Тест контроля астмы — "новая игрушка" или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; 1: 33–34.
9. Белевский А.С. По следам публикации: валидизированный тест контроля бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; 2: 40–42.
10. Огородова Л.М., Федорова О.С. Европейские данные в поддержку использования теста по контролю над астмой АСТ: исследование AIRE. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; 4: 46–48.
11. Ivanov A.F., Chernyak B.A. Correlation between score of Asthma Control Test (ACT) and airway hyperresponsiveness in young adults with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 122.

Поступила 07.11.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.248-085.234

ФЛОРАЦИД® (Отечественные лекарства, Холдинг) Левофлоксацин

Форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

Антибактериальный спектр:

Большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе атипичных (подробный список чувствительных микроорганизмов смотрите в полном тексте инструкции по применению).

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Острый синусит
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей
- Обострение хронического бронхита
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Внебольничная пневмония
- Простатит
- Септицемия / бактериемия, связанные с указанными выше показаниями
- Интраабдоминальная инфекция

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- эпилепсия;
- беременность и период лактации.

Способ применения и дозы: Дозы Флорацида® определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Флорацид® в таблетках принимают внутрь один или два раза в день.

Таблетки следует принимать до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

Синусит: по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней;

Обострение хронического бронхита: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней;

Внебольничная пневмония: по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 250 мг 1 раз в день 3 дня;

Простатит: по 500 мг 1 раз в день 28 дней;

Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит: по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней;

Инфекции кожи и мягких тканей: по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

Септицемия / бактериемия: по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней;

Интраабдоминальная инфекция: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней

(в комбинации с антимикробными препаратами действующими на анаэробную флору)

Побочные действия:

Левофлоксацин в целом переносится хорошо. Возможны зуд, покраснение кожи, тошнота, диарея, потеря аппетита, рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени, увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Действие левофлоксацина ослабляется при одновременном приеме с сукральфатом, магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа.

Принимать не менее, чем за 2 часа до или через 2 часа после приема этих средств.

При одновременном приеме антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий. При одновременном применении циметидина, пробеницида проводить лечение с осторожностью.

Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Особые указания, Меры предосторожности и полный список побочных действий – см. в инструкции по применению препарата.

Флорацид®

левофлоксацин

Препарат
Стратегического
Назначения



Большая «Восьмерка»

- ✓ **Возможность монотерапии смешанных инфекций**
- ✓ **Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей**
- ✓ **Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов**
- ✓ **Высокая безопасность лечения**



ОАО «Фармацевтические предприятия»
119040, Москва, ул. Гольцова, д. 18, корп. 2
Тел.: (495) 633 6080, 933 1268, Факс: (495) 933 6081

PHARMACIA LES LABORATOIRES

Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

2 – ММА им. И.М.Сеченова;

3 – ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора

A.G.Chuchalin, A.N.Tsoy, V.V.Arkipov, E.A.Gavrishina

Asthma in Russia: results of national trial of healthcare quality

Summary

The article presents results of pharmacoepidemiological trial of outpatient healthcare quality for asthma (BA) patients. The trial was performed at 20 regions of Russia and involved 120 doctors (general practitioners, pneumologists, allergists) and 1 362 BA patients older 14 yrs independently on BA variant and severity. The data were collected using questionnaires at all centres simultaneously from May 1 to August 31, 2005. The great deal of the doctors (51 %) worked in regional outpatient departments, 7 % in outpatient settings of industrial enterprises, 36 % in diagnostic centres and 6 % worked in commercial healthcare settings. Severe BA was found in 71.4 % of patients, mild to moderate BA was in 21.1 % and 4.8 % respectively, intermittent BA was in 2.7 % of the patients. The doctors failed to estimate the BA severity correctly in 55.2 % of the patients; mostly they underestimated it. The most often prescribed medications were fenoterol or its combination with other drugs, beclomethasone dipropionate and salbutamol, 20.7 % of the patients with persistent BA did not receive any inhaled steroids (ICS). The combined therapy (ICS plus long-acting beta-agonist) was prescribed to 8.73 % of the patients only. The treatment of BA was adequate only in 53.5 % of the patients. Thus, the most frequent mistakes related to estimation of BA severity and choice of adequate therapy.

Резюме

В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования амбулаторной помощи больным бронхиальной астмой (БА), проведенного в 20 регионах России. В исследовании участвовали 120 врачей (участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи) и 1 362 больных БА старше 14 лет независимо от формы и тяжести астмы. Информация собиралась путем анкетирования одновременно во всех центрах с 1 мая по 31 августа 2005 г. Основная масса опрошенных нами врачей (51 %) работала в районных поликлиниках, 7 % – в поликлиниках при промышленных предприятиях, 36 % – в клиничко-диагностических центрах, 6 % – в коммерческих медицинских учреждениях. Тяжелая БА была у 71,4 %, умеренная и легкая персистирующая БА – у 21,1 % и 4,8 % соответственно, легкая интермиттирующая БА – у 2,7 % больных. В 55,2 % случаев врачи неправильно оценивали тяжесть течения БА, в основном недооценивая ее. Наиболее интенсивно больным БА назначались фенотерол и его комбинации с другими лекарственными средствами, беклометазона дипропионат и сальбутамол. 20,7 % больных БА легкого персистирующего тяжелого течения не получали ГКС. Только 8,73 % больных получали комбинированную (иГКС + LABA) терапию. Только 53,5 % больных получали адекватную фармакотерапию. Таким образом, самые частые ошибки врачей были связаны с определением тяжести БА и подборе адекватной терапии.

В конце 90-х годов в Западной Европе и США было выполнено несколько крупных эпидемиологических [1, 2] и фармакоэпидемиологических исследований [3-6] больных бронхиальной астмой (БА). Полученный в ходе таких исследований материал представляет большой интерес, так как позволяет ответить на вопросы о том, насколько успешно в реальной практике решаются вопросы диагностики и фармакотерапии БА. Подобные исследования позволяют проанализировать количественный и качественный характер реальных врачебных назначений, оценить их эффективность, дают представление о среднем уровне контроля над БА, позволяют определить отношение пациентов к лечению в целом. Таким образом, современные эпидемиологические исследования позволяют получать актуальную информацию, которая обычно отсутствует в “официальных” статистических сводках.

Отечественные специалисты давно ощутили необходимость подобных исследований. Так, еще в 2000 г. в 9 регионах нашей страны было проведено российское ретроспективное ФармакоЭпидемиологическое исследование Детской Астмы (ФЭДА) [7]. В 2002 г. и 2004 г. были опубликованы результаты еще 2 фармакоэпидемиологических исследований у больных в г. Москве и Московской области [8, 9]. Однако, учитывая существенные изменения в фармакотерапии БА, данные, полученные в прошлые годы и касающиеся, в основном, крупных городов нашей страны, все меньше удовлетворяют потребностям ученых и организаторов здравоохранения.

Поэтому в 2005 г. Московская медицинская академия совместно с НИИ пульмонологии Росздрава провела в 20 регионах нашей страны очередное крупное фармакоэпидемиологическое исследование амбулаторной помощи больным БА. Настоящая

статья ставит своей целью познакомить читателей с результатами этого исследования.

Методы исследования

В исследовании было предложено принять участие врачам (участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи), которые постоянно оказывают амбулаторную помощь больным БА. Врачи, участвующие в исследовании, делали это добровольно и не были материально заинтересованы в выполнении исследования.

Каждый врач, согласившийся принять участие в исследовании, заполнял анонимную анкету, содержащую вопросы демографического характера (пол, возраст, тип лечебного учреждения, стаж работы); вопросы относительно источников знаний по фармакотерапии БА, взглядов врача на отдельные вопросы тактики терапии заболевания. В анкете также перечислялись наиболее эффективные (по мнению врача) препараты для терапии БА.

Наряду с анкетой для врачей была предложена анонимная анкета для больных. Врачи выдавали эти анкеты для заполнения больным в том случае, если больные соглашались пройти анкетирование. Анкета для больного содержала вопросы о тяжести течения и частоте отдельных проявлений заболевания (выраженность отдельных симптомов заболевания,

частота обращения за амбулаторной и стационарной медицинской помощью). Наряду с этим больным было предложено перечислить те препараты, которые они получали по поводу БА на момент анкетирования, и высказаться по поводу эффективности отдельных препаратов и всего лечения в целом.

В исследование включались любые больные старше 14 лет, независимо от формы и тяжести БА, пришедшие на амбулаторный прием к врачу. Единственным требованием для включения в исследование являлись способность и желание больного заполнить анкету. Согласие больного на процедуру анкетирования рассматривалось как согласие на участие в исследовании и дальнейшее использование полученных данных при условии их анонимности. Больные проходили анкетирование добровольно и не были материально заинтересованы в участии в исследовании.

Анкетирование проводилось во всех центрах одновременно в период с 1 мая по 31 августа 2005 г.

Идентификация анкет. Все формы регистрации результатов, заполняемые врачами и пациентами, были полностью анонимными. Единственным пунктом идентификации служило название населенного пункта. Но кроме того, процедура исследования предусматривала, что анкета врача поступает для обработки вместе с анкетами пациентов. Благодаря этому исследователи получили возможность сопоставить данные, представленные врачом, с данными, полученными от пациентов.

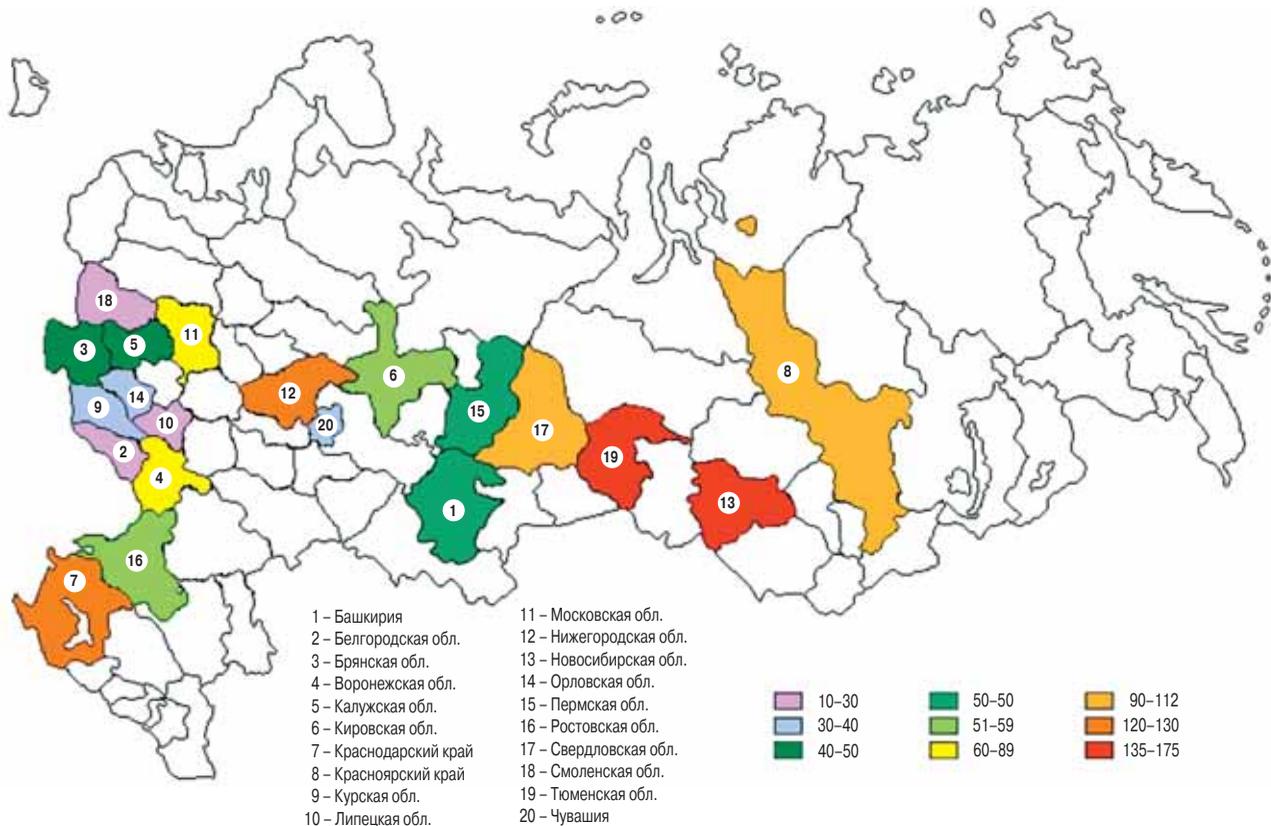


Рис. 1. Регионы РФ, в которых проводилось исследование

Число участников

Исследование проводилось в 20 регионах Российской Федерации. В него были включены больные из 34 населенных пунктов Башкирии, Чувашии, Краснодарского края, Красноярского края, Белгородской, Брянской, Воронежской, Калужской, Кировской, Курской, Липецкой, Московской, Нижегородской, Новосибирской, Орловской, Пермской, Ростовской, Свердловской, Смоленской и Тюменской областей (рис. 1) Всего в исследовании приняли участие 120 врачей и 1 362 больных (табл. 1).

Результаты исследования

Характеристика врачей, принявших участие в исследовании

Всего в исследовании приняли участие 120 врачей. Средний возраст врачей — участников исследования составил 41 ± 8 лет. Средняя продолжительность работы по специальности у опрошенных нами врачей составляла 16 ± 8 лет. Основная масса опрошенных нами врачей (51 %) работала в районных поликлиниках, еще 7 % — в поликлиниках при промышленных предприятиях. 36 % опрошенных работали в различных клиничко-диагностических центрах, наконец, 6 % в качестве места работы назвали различные лечеб-

Таблица 1
Число участников исследования, доля больных, получающих иГКС и ЛАВА по отдельным регионам РФ

Регион	Число больных, включенных в исследование	Доля получающих иГКС, %	Доля больных ЛАВА, %
Башкирия	50	50,00	10,00
Чувашия	40	67,57	10,81
Краснодарский край	120	57,63	7,63
Красноярский край	113	48,65	11,71
Белгородская обл.	10	90,00	70,00
Брянская обл.	40	82,50	40,00
Воронежская обл.	60	84,75	33,90
Калужская обл.	50	60,00	14,00
Кировская обл.	51	66,00	1,96
Курская обл.	30	50,00	3,33
Липецкая обл.	30	82,14	21,43
Московская обл.	89	53,49	23,26
Нижегородская обл.	130	66,67	4,65
Новосибирская обл.	175	56,98	15,12
Орловская обл.	30	77,78	44,44
Пермская обл.	50	72,92	10,42
Ростовская обл.	59	56,60	7,55
Свердловская обл.	90	71,59	32,95
Смоленская обл.	10	100,00	0,00
Тюменская обл.	135	54,55	19,70



Рис. 2. Руководства по клинической практике и стандарты, на требования которых ориентируются опрошенные в ходе исследования врачи

ные учреждения, осуществляющие медицинскую помощь на коммерческой основе. Таким образом, в нашем исследовании были представлены практически все виды лечебных учреждений, осуществлявших амбулаторную помощь больным БА.

Нас интересовал вопрос о том, какие руководства по клинической практике и стандарты используют врачи в своей деятельности. Оказалось, что большинство (88 %) врачей применяют сразу несколько руководств или стандартов различных лет, в том числе документы, содержащие разные критерии оценки тяжести состояния и разные рекомендации по лечению больных БА. В целом преобладающее число врачей (95 %) заявило о том, что в своей практике они ориентируются на требования Глобальной инициативы по БА (GINA) от 2002 г. [10]. Среди других, часто называемых руководств, фигурировали “Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких” [11], 1-е издание GINA 1996 г. [12] и требования Формулярной системы (рис. 2).

Оценка тяжести течения БА

Исходя из сказанного выше, можно было бы предполагать, что большинство врачей должны оценивать тяжесть течения БА у своих пациентов исходя из критериев, данных в пересмотре GINA 2002 г. В отличие от издания 1996 г. GINA 2002 г. предполагает, что наряду с симптомами заболевания при оценке тяжести течения БА, решающее значение принадлежит характеру базисной терапии, которую получают больные. Для каждого больного, включенного в исследование, мы провели оценку тяжести течения согласно критериям GINA 2002 г. и сравнили полученные результаты с оценкой тяжести, проведенной лечащими врачами.

Оказалось, что среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица с тяжелым течением БА (71,4 %). На долю больных с умеренной и легкой персистирующей БА пришлось соответственно 21,1 % и 4,8 % от общего числа больных. Больные с легкой интермиттирующей БА составляли меньшинство среди посетителей амбулаторных лечебных учреждений — 2,7 % от общего числа больных. Полученные данные показывают, что за медицинской помощью чаще всего обращаются больные с более

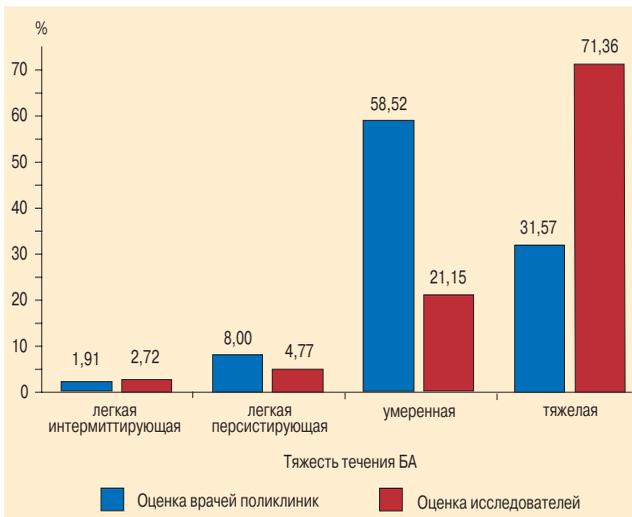


Рис. 3. Тяжесть течения БА: оценка врачей, принявших участие в исследовании, и результаты оценки анкет пациентов

тяжелым течением БА, хотя в популяции больных БА основная масса больных имеет легкое течение заболевания. В 8 из 20 обследованных нами регионов (Краснодарский край, Брянская, Калужская, Кировская, Курская, Московская, Орловская, Ростовская области) на долю больных с тяжелым течением БА пришлось более $\frac{3}{4}$ всех случаев, попавших в исследование.

При сравнении данных, полученных нами при анализе анкет, с данными о тяжести БА, предоставленными врачами, оказалось, что в 55,2 % случаев врачи неправильно оценивали тяжесть течения БА. Причем в 84 % от всех случаев ошибочной диагностики тяжести течения БА речь идет о недооценке тяжести БА. На рис. 3 показано количество больных с БА различной тяжести при оценке врачами поликлиник и исследователями.

Высокая доля ошибок при интерпретации тяжести течения БА, вероятно, связана с тем, что при проведении подобной оценки врачи учитывают лишь частоту отдельных симптомов и не учитывают характер проводимой базисной терапии.

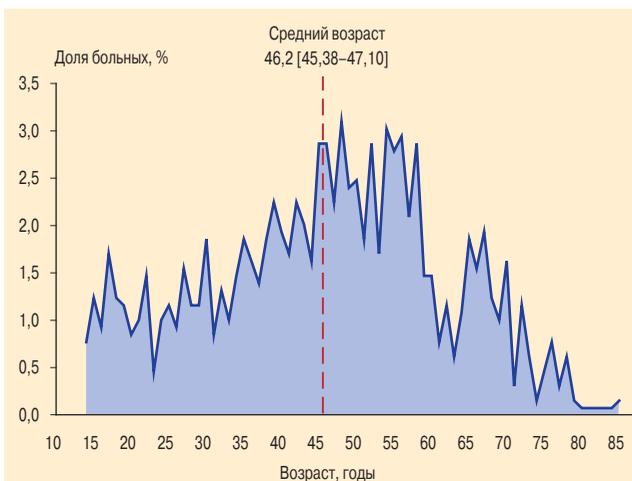


Рис. 4. Возраст участников исследования

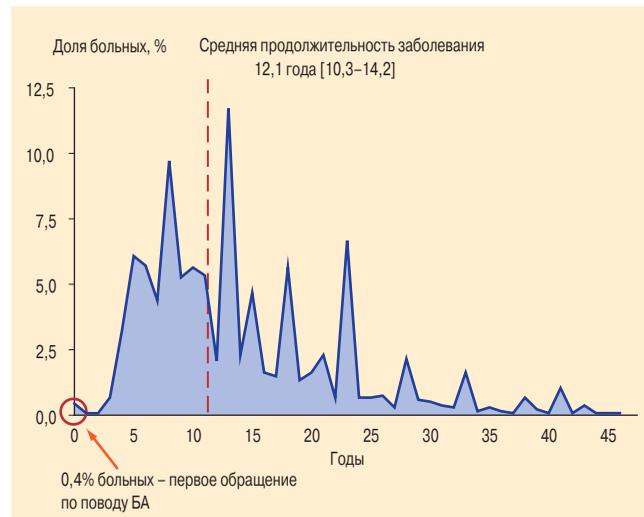


Рис. 5. Продолжительность заболевания

Характеристика больных

Среди больных, включенных в исследование, преобладали женщины (68 %). Средний возраст больных составил 46,2 года (45,38–47,10), однако в исследовании оказались лица всех возрастных групп от 15 до 85 лет включительно. В среднем среди посетителей амбулаторных лечебных учреждений, включенных в исследование, преобладали лица в возрасте от 40 до 60 лет (рис. 4). Таким образом, 77,3 % больных, обратившихся в поликлинику, относятся к лицам трудоспособного возраста. 35,5 % опрошенных больных имели высшее, а 27 % – среднее специальное образование. Около 2 % больных БА имеют медицинское образование.

Средняя продолжительность заболевания у опрошенных больных составляет 12,1 года (10,3–14,2; рис. 5). Как показал опрос, дебют БА может относиться практически к любому возрасту, однако в большинстве случаев (по мнению больных) заболевание дебютировало у них в зрелом возрасте – 31–50 лет (рис. 6).

Основным поводом для посещения поликлиники (56 % случаев) является очередное плановое посещение поликлиники. Еще в 20 % случаев больные обращались в поликлинику только для выписки очередного рецепта. Но у 24 % опрошенных поводом для посещения врача явилось обострение БА или

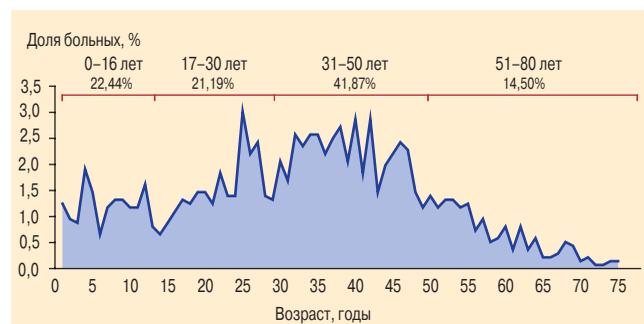


Рис. 6. Дебют заболевания БА

ухудшение течения заболевания. Наконец, у 0,4 % больных в ходе посещения врача диагноз БА был установлен впервые в жизни.

Характеристика фармакотерапии БА

Все больные, включенные в исследование, получали какие-либо медикаментозные назначения по поводу БА. В целом для терапии БА врачи использовали 64 различных препарата, интенсивность применения

которых указана в табл. 2. Интенсивность потребления отдельных препаратов оценивалась с использованием АТС-DDD методологии [13] по числу установленных суточных доз каждого препарата (*Defined Daily Dose* – DDD) на 100 больных в сутки (DDD_s / 100 больных).

Как следует из табл. 2, наиболее интенсивно назначаемыми у больных БА были ингаляционные бронхолитики (беротек, беродуал и сальбутамол или

Таблица 2
Интенсивность назначения отдельных препаратов у больных БА

Коммерческое название препарата	Международное непатентованное наименование	Компания производитель	Интенсивность назначения DDD _s / 100 больных
Азитромицин	азитромицин	нет данных	0,07
Аколат	зафирлукаст	ASTRAZENECA	0,15
Альдецин	БДП	SCHERING-PLOUGH	10,06
Амбросан	амброксола гидрохлорид	PRO.MED.CS Praha	0,07
Аскорил	комбинированный препарат	GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,29
Аскорил	комбинированный препарат	GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,07
Астмопент	орципреналина сульфат	GSK	0,37
Атровент	ипратропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	1,91
АЦЦ	ацетилцистеин	HEXAL AG	2,94
Беклазон	БДП	NORTON HEALTHCARE	23,27
Беклоджет	БДП	CHIESI S.A.	9,69
Беклометазон	БДП	нет данных	1,76
Беклофорте	БДП	GSK	0,44
Бекотид	БДП	GSK	6,02
Бенакорт	будезонид	ПУЛЬМОМЕД	6,75
Беродуал	фенотерола гидробромид / ипратропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	24,16
Беротек	фенотерола гидробромид	BOEHRINGER INGELHEIM	34,51
Бромгексин	бромгексина гидрохлорид	различные	1,62
Будезонид	будезонид	GSK	2,06
Вентолин	сальбутамол	GSK	13,95
Дексаметазон	дексаметазон	различные	0,66
Диазолин	мебгидролин	АКРИХИН	0,07
Дипроспан	БДП	SCHERING-PLOUGH	0,07
Дитек	фенотерола гидробромид / кромоглициевая кислота	BOEHRINGER INGELHEIM	4,99
Ингакорт	флунизолид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,37
Интал	кромоглициевая кислота	AVENTIS PHARMA	7,12
Кестин	эбастин	AVENTIS PHARMA	0,15
Кетотифен	кетотифена фумарат	различные	1,40
Кларитин	лоратадин	SCHERING-PLOUGH	0,44
КЛАРОТАДИН	лоратадин	АКРИХИН	0,07
Кналог	триамцинолон	различные	0,07
Кромогн	кромоглициевая кислота	NORTON HEALTHCARE	0,07
Кропоз	кромоглициевая кислота	GSK	0,66
Лазолван	амброксол гидрохлорид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,51
Лоратадин	лоратадин	нет данных	0,07
Метипред	метилпреднизолон	ORION CORPORATION	0,15
Оксис	формотерола фумарат	ASTRAZENECA	3,82
Полькортолон	триамцинолона ацетонид	различные	6,46

Преднизолон	преднизолон	различные	11,53
Пульмикорт	будезонид	ASTRAZENECA	7,34
Саламол	сальбутамол	NORTON HEALTHCARE	0,59
Сальбен	сальбутамол	ПУЛЬМОМЕД	0,07
Сальбутамол	сальбутамол	различные	23,49
Сальтос	сальбутамола гемисукцинат	ПУЛЬМОМЕД	0,44
Серевент	салметерол	GSK	5,29
Серетид	сальметерол / флутиказона пропионат	GSK	4,85
Симбикорт	будезонид / формотерола фумарат дигидрат	ASTRAZENECA	1,03
Сингуляр	монтелукаст	MSD	0,15
Спирива	тиотропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,07
Супрастин	хлоропирамина гидрохлорид	EGIS PHARMACEUTICALS	0,44
Тавегил	клемастин	нет данных	0,15
Тайлед	недокромил натрия	AVENTIS PHARMA	3,74
Телфаст	фексофенадина гидрохлорид	AVENTIS PHARMA	0,07
Теопек	теофиллин	нет данных	12,92
Теофедрин	комбинированный препарат	нет данных	1,54
Тоетард	теофиллин	KRKA	4,04
Фликсоназе	флутиказона пропионат	GSK	0,07
Фликсотид	флутиказона пропионат	GSK	13,58
Форадил	формотерола фумарат	NOVARTIS PHARMA	6,75
Халиксол	амброксола гидрохлорид	EGIS PHARMACEUTICALS	0,15
Цефазолин	цефазолин	нет данных	0,07
Эреспал	фенспирида гидрохлорид	Лаборатории Сервье	0,22
Эриус	дезлоратадин	SCHERING-PLOUGH	0,07
Эуфиллин	аминофиллин	нет данных	8,66

вентолин). Из числа препаратов для базисной терапии наиболее интенсивно (DDD_s / 100 больных, ≥ 10) назначались беклазон, фликсотид, теопек, преднизолон и альдецин.

Интенсивность назначения препаратов по фармакологическим группам и международным непатентованным наименованиям приводится в табл. 3. Как видно из табл. 4, наиболее интенсивно назначаемыми у больных БА средствами оказались фенотерол и его комбинации с другими лекарственными средствами, беклометазона дипропионат (БДП) и сальбутамол.

В целом при терапии БА врачи наиболее активно применяли β_2 -адреностимуляторы короткого действия (САВА) – 37,2 % от общей интенсивности назначений и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – 29,5 % всех назначений, что в целом соответствует требованиям GINA. Но наряду с этим исследование показало, что 20,7 % больных БА легкого персистирующего тяжелого течения вообще не получали ГКС. Доля больных, применявших иГКС по отдельным регионам, представлена в табл. 1. Например, в Краснодарском крае иГКС получали только 57,63 %, в Калужской обл. – 60 %, в Кировской обл. – 66 %, в Курской обл. – 50 %, в Московской обл. – 53,49 %, а в Ростовской обл. – 56,6 % больных. Между тем доля больных с тяжелым течением БА в этих

Таблица 3
Интенсивность назначения препаратов по фармакологическим группам и международным непатентованным наименованиям

Группа препаратов	DDD _s /100 больных
Антибиотики	0,15
Муколитики	5,29
Аминофиллин	8,66
Беклометазон	51,32
Будезонид	16,15
иГКС + LABA	5,87
Антигистаминные	2,94
Теофедрин	1,54
Кромоны	11,60
МХЛ	1,98
Ингибиторы лейкотриенов	0,29
Системные ГКС	18,87
Сальбутамол	38,55
Теофиллин	16,96
Фенотерол и его комбинации	63,66
Флутиказон	13,58
LABA	15,86
Другие	1,40

Таблица 4
Доля продуктов различных фармацевтических компаний в общей интенсивности назначений больным БА

Компания	Доля продуктов компании в общей интенсивности назначений больным БА, %
ASTRAZENECA	4,5
AVENTIS PHARMA	4,0
BOEHRINGER INGELHEIM	24,2
CHIESI S.A.	3,5
EGIS PHARMACEUTICALS	0,2
GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,1
GSK	17,2
NORTON HEALTHCARE	8,7
NOVARTIS PHARMA	2,5
SCHERING-PLOUGH	3,9
ПУЛЬМОМЕД	2,6
Другие	28,5

областях превышает $\frac{3}{4}$ от общего числа прошедших анкетирование.

Недостаточное применение иГКС компенсируется неоправданно интенсивным использованием ГКС внутрь или в виде инъекций. Из числа включенных в исследование 17,9 % больных регулярно принимают ГКС внутрь. В Московской и Курской областях, а также в Краснодарском крае доля больных, получавших ГКС внутрь, превышает 30 % от общего числа больных, а в Башкирии и Орловской области аналогичный показатель составляет 20–30 % от общего числа больных.

Только 8,73 % больных получали комбинированную (иГКС + LABA) терапию. В Смоленской, Кировской и Курской областях β_2 -адреностимуляторы длительного действия (LABA) – практически не назначались (табл. 1). Комбинированные препараты, содержащие в своем составе иГКС и LABA (симбикорт, серетид), получали только 5,5 % больных БА. Лишь в Московской, Брянской, Орловской областях и в Башкирии эти средства получали более чем 5 % больных.



Рис. 7. Терапия БА легкого интермиттирующего течения

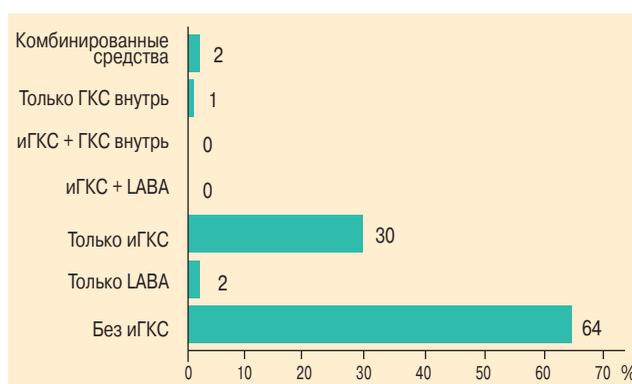


Рис. 8. Терапия БА легкого персистирующего течения

Среди назначений врачей наиболее часто фигурировали препараты компаний *BOEHRINGER INGELHEIM*, *GSK*, *NORTON HEALTHCARE*, *ASTRAZENECA*, *AVENTIS PHARMA* и *SCHERING-PLOUGH*. На долю препаратов этих компаний приходится 62,6 % от общей интенсивности назначений больным БА (табл. 4).

Данные исследования позволяют сделать вывод о том, что основной проблемой, приводящей к нерациональным назначениям, являются ошибки врачей при интерпретации тяжести состояния больного.

На рис. 7 показан характер назначений тем больным, кому был поставлен диагноз легкой интермиттирующей БА. С точки зрения рекомендаций *GINA*, таким больным показаны только SABA, однако врачи, оценившие состояние больного как БА наиболее легкого течения, в 15 % случаев назначали таким больным иГКС, в 15 % – иГКС в сочетании с LABA, а 11 % таких больных ежедневно применяли ГКС внутрь.

Среди больных с легкой персистирующей БА (рис. 8), вопреки рекомендациям *GINA*, 64 % опрошенных не получали иГКС, но вместе с тем у 2 % были назначены LABA без иГКС, а 1 % больных получал ГКС внутрь.

При БА умеренного течения 21 % пациентов не получали иГКС, только 11 % больных получали комбинированную (иГКС и LABA) терапию, но наряду с этим 9 % пациентов принимали иГКС внутрь (рис. 9). Наконец, среди больных с тяжелой БА (рис. 10) 6 %



Рис. 9. Терапия БА умеренного течения

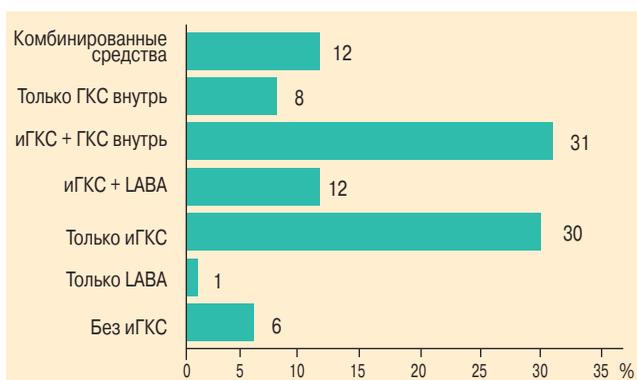


Рис. 10. Терапия БА тяжелого течения

пациентов не получали иГКС, на долю комбинированной терапии приходилось только 24 % случаев и неоправданно большое число больных (39 %) получили ГКС внутрь.

Общая характеристика фармакотерапии

Проведенный нами анализ позволил заключить, что среди больных, включенных в исследование, только в 53,5 % случаев проводилась фармакотерапия, соответствующая тяжести состояния и требованиям GINA (рис. 11).

Выраженность клинических проявлений БА и частота обращения за медицинской помощью

Недостаточное по интенсивности или неправильное лечение приводит к преобладанию тяжелых клинических вариантов течения БА. Опрос больных показал, что в течение недели 83,84 % больных отмечали одышку или удушье в дневные часы, а 73,57 % – пробуждались в ночные часы. 75,4 % пациентов постоянно беспокоит кашель. Только 4 % опрошенных не отмечали у себя никаких проявлений заболевания.

Из числа опрошенных больных 64,2 % применяют средства скорой помощи для купирования симптомов БА более 1 раза в день, и еще 9,5 % по крайней мере 1 раз в день используют препараты скорой помощи. 18,4 % больных заявили, что используют такие препараты чаще, чем 1 раз в неделю, и лишь 8 % опрошенных применяют ингаляторы скорой помощи реже, чем 1 раз в неделю.

Опрошенные больные в среднем только 13,85 ночей в месяц не отмечают пробуждений из-за симпто-



Рис. 11. Доля адекватных назначений

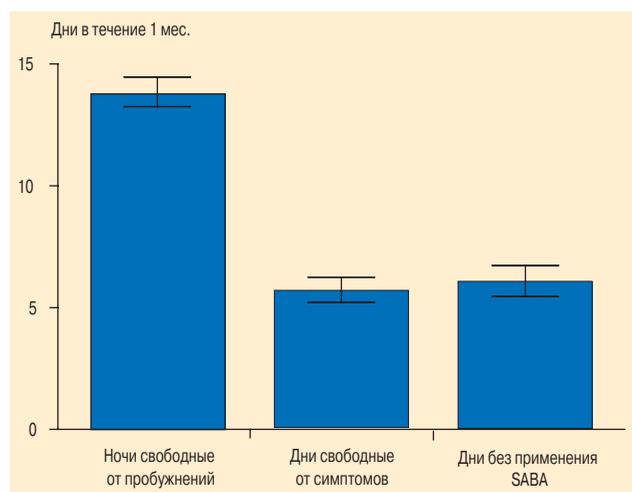


Рис. 12. Среднее число дней в течение месяца, свободных от симптомов астмы, и среднее число дней без использования средств для купирования симптомов БА

мов БА. Число дней, свободных от симптомов БА и использования средств скорой помощи составило в среднем 5,73 и 6,09 соответственно (рис. 12).

В среднем за год опрошенные нами больные 12,85 раз обращались в поликлинику, вызывали скорую медицинскую помощь 5,59 раз и 2,55 раза госпитализировались по поводу БА (не имели госпитализаций в течение года менее 40 % больных, в то же время у 18 % опрошенных было более двух госпитализаций в стационар). А среднее число обострений БА любой тяжести составляет 9,5 случаев в год (рис. 13).

Мнение врачей и больных об эффективности фармакотерапии

Сказанное выше объясняет, почему и врачи, и больные в целом крайне низко оценивали эффективность терапии, при этом мнения врачей и их пациентов практически полностью совпадали (рис. 14).

При опросе врачей о том, какие препараты для базисной терапии БА они считают наиболее эффективными, большинство опрошенных назвали:

- симбикорт (78,3 % опрошенных);
- серетид (46,7 % опрошенных);

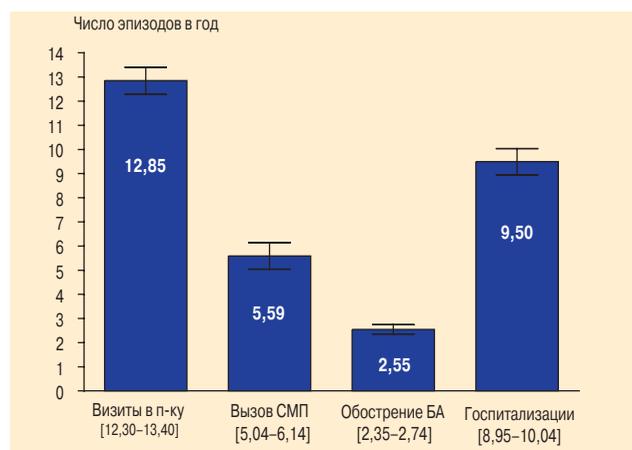


Рис. 13. Среднее число обострений БА и обращений за медицинской помощью в течение 1 года

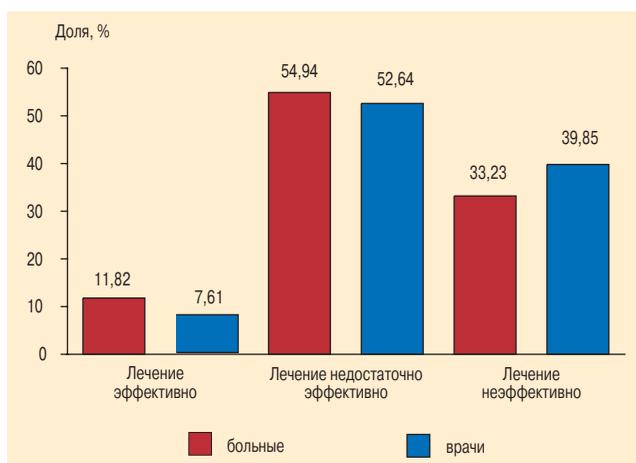


Рис. 14. Мнение врачей и их пациентов об эффективности фармакотерапии БА

- фликсотид (16,7 % опрошенных);
- пульмикорт (15,8 % опрошенных);
- БДП (6,6% опрошенных).

В качестве препаратов скорой помощи наиболее эффективными, по мнению врачей, являются беротек, сальбутамол, форадил, беродуал, оксис и симбикорт.

Сравнивая результаты опроса с данными об интенсивности назначений, следует отметить, что препараты, названные в числе наиболее эффективных, получали не более 5 % больных, в то время как на долю БДП (который лишь 6,6 % отнесли к числу наиболее эффективных средств) приходится 51,32 % назначений.

В целом, на долю наиболее эффективных, по мнению врачей, препаратов приходится лишь 54 % реальных назначений. Только беротек, сальбутамол, БДП и беродуал одинаково часто называли среди эффективных препаратов и действительно часто назначали.

Выводы

Проведенное исследование позволило определить основные параметры качества фармакотерапии в нашей стране и выявить основные проблемы и ошибки в оказании амбулаторной помощи больным БА.

Из числа больных БА, регулярно обращающихся за амбулаторной помощью, 77,3 % составляют лица трудоспособного возраста, причем у 71,4 % больных тяжелое течение БА, что делает амбулаторное лечение таких больных очень актуальной социально-медицинской проблемой.

Одной из самых важных проблем являются частые ошибки в определении тяжести БА и подборе препаратов, соответствующих тяжести заболевания.

Приходится также констатировать наличие несоответствия между представлениями врачей о наиболее эффективных средствах терапии БА и реальны-

ми назначениями. Наиболее эффективные, по мнению врачей и с точки зрения доказательной медицины, препараты назначались относительно редко. В первую очередь это относится к комбинированным препаратам (иГКС + LABA) и современным порошковым ингаляторам.

Существенной проблемой по-прежнему является недостаточно интенсивное применение иГКС, LABA и большой удельный вес системных ГКС.

Литература

1. Asthma in America web site: www.asthmainamerica.com
2. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C.. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
3. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Individual use of antiasthmatic drugs in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1998;12 (3): 557–563.
4. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1997;10 (8): 1795–1802.
5. Castellsague J., Garcia-Rodriguez L.A., Perez-Gutthann S. et al. Characteristics of users of inhaled long-acting beta 2-agonists in a southern European population. *Respir Med.* 1999;93 (10): 709–714.
6. Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000). *Пульмонология* 2001; прил. Полный текст доступен на сайте www.antibiotic.ru
7. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2002; 1: 105–109.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в г. Москве в 2003 г. *Consilium Medicum* 2004; 6 (4): 248–254.
9. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02–3659. February 2002. 1–177.
10. А.Г.Чучалин (ред.) Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. М.: Изд-во «Грантъ»; 1999.
11. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. *Пульмонология* 1996; прил. 1: 1–165.
12. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Norway January 2002. (www.whocc.no/atcddd)

Н.А.Царева, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ФГУ НИИ пульмонологии МЗ РФ, г. Москва

N.A.Tsareva, S.N.Avdeev, A.G.Chuchalin

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

В конце XIX и начале XX столетия было опубликовано несколько сообщений, описывающих массивный тромбоз главных легочных сосудов при аутопсии. Эти сообщения типично описывали организованный тромбоз в легочных артериях в сочетании с другими болезнями, такими как туберкулез, рак легкого и врожденные пороки сердца. И очень редко встречались организованные тромбы в легочных артериях, при отсутствии другой [1] патологии. Посмертный диагноз и описание синдрома хронического тромбоза главных легочных артерий обратили на себя внимание в 1950-х годах [1–4]. D.Carroll et al. [4] были первыми, кто использовал катетеризацию сердца и ангиографию легочных сосудов в характеристике этой необычной болезни. В 1958 г. E.S.Hurwitz [5] сообщил о первой хирургической попытке удалить тромбы из легочных сосудов. И хотя пациент умер, это вмешательство обеспечило концептуальную основу для различения острой и хронической тромбоэмболической болезни легочных сосудов и показало, что эндартериозектомия является необходимой для успешного хирургического лечения этой болезни.

Первая двусторонняя легочная тромбартериозектомия путем поперечной стернотомии с использованием кардиопульмонального доступа относится к 1963 г. [6]. Сообщений, описывающих течение и клинические проявления хронической тромбоэмболии, очень мало, однако публикации о хирургических успехах в лечении этой болезни появлялись с увеличивающейся частотой в последние два десятилетия [7–14]. Обзор всемирного опыта легочных тромбартериозектомий до 1985 г., к сожалению, показал высокую интраоперационную смертность у 85 оперированных пациентов (22 %) [15]. Хотя хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) была подтверждена как потенциально излечимая форма легочной гипертонии, высокий риск летальных исходов существенно ограничивал готовность специалистов активно заниматься этой проблемой. И всемирное медицинское сообщество продолжало относить ХТЭЛГ к тяжелым заболеваниям с плохим прогнозом до конца 80-х гг. XX в. С улучшением диагностических возможностей, усовершенствованием хирургических методов и эндартериозектомической аппаратуры, а также с адекватной постоперационной терапией стали появляться публикации об успешном лечении ХТЭЛГ. Так,

P.O.Daily et al. [16–19] в Университете Калифорнии, г. Сан-Диего, опубликовали несколько работ о достижениях в лечении ХТЭЛГ. В 1987 г. K.M.Moser et al. [17] сообщили о наблюдении самой большой группы пациентов с ХТЭЛГ (42 человека) в одном медицинском центре, где смертность составила 16,6 %. Кроме того, эта публикация демонстрировала значительное постоперационное улучшение легочной гемодинамики и функциональной способности кардиореспираторной системы у этих пациентов, что позволило сохранить эти результаты более года.

В течение последних двух десятилетий отмечается значительное увеличение числа пациентов с ХТЭЛГ, подвергшихся оперативному вмешательству, а также растет количество исследовательских программ, посвященных диагностике и лечению этого заболевания. Активно ведутся работы в Северной Америке, Европе, Японии и Австралии; возрастает научный интерес к данной проблеме [21–30]. Эта тенденция поддерживается пониманием того, что врачебное вмешательство при ХТЭЛГ, а именно тромбэндартериозектомия, влияет на прогноз болезни, снижает интраоперационную смертность, значительно улучшает легочную гемодинамику и увеличивает срок жизни этой категории больных.

Патофизиология

Патофизиологические механизмы, приводящие к ХТЭЛГ до конца неясны. Трудность в понимании этих процессов, по всей вероятности, связана с обращением пациентов на поздней стадии болезни и часто без предшествующего анамнеза венозного тромбоза. Следовательно, ретроспективный анализ анамнестических и клинических данных, наряду с анализом причин и течения острых тромбоэмболий, является основой в понимании развития ХТЭЛГ.

Развитие ХТЭЛГ представляется продолжением естественного течения острой легочной тромбоэмболии, хотя это происходит лишь у небольшого числа пациентов. Несмотря на то, что хроническая тромбоэмболическая болезнь достаточно серьезная патология, хирургические интервенционные вмешательства требуются приблизительно 0,1–0,3 % пациентов, переживающих острую тромбоэмболию [30]. Самостоятельный тромбозис с восстановлением газообмена и нормальной толерантности к физическим

нагрузкам происходит у большинства пациентов, переносящих эпизод острой тромбоэмболии. Последние данные, однако, показывают, что наиболее часто полного анатомического и гемодинамического восстановления после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не происходит, что обуславливает высокий риск развития ХТЭЛГ. Очевидно также, что острая легочная тромбоэмболия может протекать бессимптомно, а следовательно, оставаться недиагностированной, что, несомненно, увеличивает число кандидатов на развитие ХТЭЛГ. В результате неадекватная терапия таких состояний создает благоприятный фон для дальнейшего развития хронической тромбоэмболической болезни легочных сосудов.

Определение основного фактора, который мог бы объяснить неверную тактику ведения пациентов после эпизода острой тромбоэмболии, порой бывает невозможно у пациентов с ХТЭЛГ. У небольшого числа пациентов с доказанной ТЭЛА необоснованный фибринолизис может быть идентифицирован как фактор риска ретромбоза. Присутствие волчаночного антикоагулянта или антител к кардиолипину может быть установлено у 10–24 % пациентов с хронической тромбоэмболической болезнью. Наследственный дефицит антитромбина III и протеинов C и S присутствуют менее чем у 5 % пациентов [30]; фактор V (Лейдена) может быть обнаружен в 4–6,5 % пациентов с ХТЭЛГ. Сфера действия других тромбофилических факторов, типа протромбина мутации гена 20,210 G/A, свертывающего фактора VII и гипергомоцистенемия не была достоверно установлена у этой категории больных.

Ретроспективный анализ историй болезни большинства пациентов с ХТЭЛГ показывает, что достаточно длительный период времени болезнь протекает бессимптомно, прежде чем появляются жалобы со стороны сердечно-легочной систем, позволяющие заподозрить тромбоэмболию. После эпизода острой легочной тромбоэмболии пациенты часто имеют нормальную толерантность к физическим нагрузкам, и нарастание сердечно-легочной недостаточности происходит достаточно медленно. В течение этого периода легочная гипертензия практически не увеличивается, и происходит компенсация правожелудочковой недостаточности. Вероятно, что многочисленные факторы замедляют прогрессию этих состояний, например: возраст пациента, исходное состояние здоровья, место жительства (условия высокогорья) и наличие сопутствующей патологии (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ишемической болезни легких (ИБС)). Неясной остается патологическая основа для прогрессирования легочной гипертензии. У некоторых пациентов нестабильная гемодинамика может приводить к рецидиву ТЭЛА или тромбозу *in situ*. Различные формы артериопатий и другие сосудистые изменения, наблюдающиеся при других формах легочной гипертензии, по всей вероятности, развиваются и в случае ХТЭЛГ. Так, ги-

потеза подтверждена несколькими наблюдениями в этой области: 1) прогрессирование изменений легочной гемодинамики обычно происходит при отсутствии текущих ТЭЛА или тромбозов *in situ* в легочной артерии; 2) имеется низкая корреляция между степенью обструкции легочных сосудов, уровнем легочной гипертензии и легочным сосудистым сопротивлением; 3) гистологические исследования демонстрируют гипертоническую артериопатию проксимально от тромбированных сосудов.

В случае, если пациент с ХТЭЛГ не обращался к врачам либо по каким-то причинам диагноз не был установлен, вероятнее всего ожидать драматичное прогрессирование легочной гипертензии, нарастание правожелудочковой недостаточности, что в конечном итоге приведет к смерти больного. Процент долгосрочного выживания нелеченных пациентов с ХТЭЛГ очень низок и коррелирует со степенью легочной гипертензии. *M. Riedel et al.* [31] продемонстрировали, что 10-летняя выживаемость у пациентов, перенесших ТЭЛА и имеющих среднее давление в легочной артерии 31–40 мм рт. ст., составляет 50 %. Если изначально среднее давление в легочной артерии 41–50 мм рт. ст., вероятность 10-летнего выживания снижается до 20 %, а когда исходно среднее давление в легочной артерии более чем 50 мм рт. ст., 10-летняя выживаемость равна лишь 5 %. Недавняя публикация польских авторов демонстрирует подобные результаты. В этом исследовании 49 пациентов с ХТЭЛГ были неоперабельны; им проводилась только антикоагулянтная терапия. Отрицательное влияние на прогноз оказывали наличие существенной легочной гипертензии (подразумевалось среднее давление в легочной артерии > 30 мм рт. ст.), сопутствующая хроническая легочная патология и низкая толерантность к физическим нагрузкам.

Клиническая картина и инструментальные методы обследования

В начале заболевания ХТЭЛГ пациенты чаще всего жалуются на одышку и резкое снижение двигательной активности. Несмотря на индивидуальные различия, физиологическая основа этих жалоб состоит в снижении сердечного выброса, вызванного повышенным легочным сосудистым сопротивлением и увеличенной минутной вентиляцией альвеолярного мертвого пространства. Пациенты могут испытывать непроизвольный кашель, усиливающийся при нагрузке. Кровохарканье отмечается редко, только в случае поражения бронхиальных артерий. Атипичные боли в грудной клетке часто имеют плевральную природу, возможно, вследствие периинфарктной пневмонии. Связанный с физической нагрузкой дискомфорт в грудной клетке часто приводит к гипердиагностике коронарной болезни сердца. Эта жалоба обычно возникает поздно при ХТЭЛГ и связана с возникновением синкопальных состояний и развитием одышки в покое. Это происходит в ре-

зультате несоответствия функции сердца ее метаболическим запросам.

Отсутствие специфики жалоб приводит к поздней диагностике ХТЭЛГ у большинства пациентов. Некоторые исследования показывают, что время от начала появления жалоб до постановки верного диагноза составляет от 2 до 3 лет [22, 30]. Возраст пациента, отсутствие или наличие сопутствующих сердечно-легочных заболеваний и определенный образ жизни имеют большое значение, и сосредотачивают диагностический поиск на возможной ХТЭЛГ. К сожалению, большое количество пациентов с ХТЭЛГ имели в начале заболевания другие диагнозы, такие как физическое переутомление, ХОБЛ, дебют бронхиальной астмы (БА), пороки сердца и одышку психогенного характера.

Интересно, что толерантность к физическим нагрузкам сохраняется достаточно высокой даже при длительном анамнезе ХТЭЛГ. Даже при наличии серьезной легочной гипертензии, пациенты могут двигаться относительно хорошо. Поэтому клинические признаки легочной гипертензии — увеличение правых отделов сердца, акцент II тона на легочной артерии, ритм галопа и трикуспидальная регургитация — должны тщательно анализироваться врачом. Иногда, только при существенной дисфункции правого желудочка, ведущей к значительной трикуспидальной регургитации, увеличению правых отделов сердца, ритму галопа, гепатомегалии, асциту, периферическим отекам и диффузному цианозу, диагноз становится очевиден. Часто при физикальном обследовании выявляются поверхностные варикозные изменения сосудов нижних конечностей, указывающие на возможный венозный тромбоз. При отсутствии паренхиматозных и обструктивных легочных заболеваний аускультация легких, как правило, нормальна. Приблизительно у 30 % пациентов может выслушиваться мягкий сосудистый шум над легочными полями. Этот аускультативный феномен следует отличать от сердечных шумов, так как его возникновение связано с мощным выбросом крови в легочную артерию, которому препятствуют суженные легочные сосуды. Этот феномен отсутствует при идиопатической легочной артериальной гипертензии и не патогномичен для ХТЭЛГ. Эти шумы могут быть обнаружены и при других заболеваниях, характеризующихся сужением главных легочных сосудов, при таких как врожденный стеноз легочных артерий и различных формах легочных васкулитов.

При прогрессировании правожелудочковой недостаточности в клинических и биохимических анализах крови могут быть обнаружены существенные изменения. В результате снижения сердечного выброса и сокращения почечного кровотока длительная гипоксемия может приводить к полицитемии, повышению уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови. Также может наблюдаться увеличение печеночных ферментов, что может быть неправильно интерпретировано в сторону болезни печени. Тром-

боцитопения и увеличение тромбопластинового времени при отсутствии антикоагулянтной терапии могут свидетельствовать о наличии волчаночного антикоагулянта.

Исследование функции легких, обычно выполняемое при оценке характера одышки, является наиболее показательным для исключения сопутствующих паренхиматозных и обструктивных болезней легких. Для пациентов с ХТЭЛГ проведение одной лишь спирометрии недостаточно, необходима адекватная оценка легочных объемов, так как они могут быть значительно изменены в случае развития инфарктов легкого. Также при ХТЭЛГ может отмечаться умеренное снижение диффузионной способности легких (DLCO). Однако необходимо помнить, что нормальные показатели DLCO не исключают этого диагноза. Анализ газового состава артериальной крови часто демонстрирует относительно нормальный уровень напряжения кислорода (P_{aO_2}), не смотря на гипервентиляцию, присущую этим пациентам. Данные отражают несоответствие вентиляционно-перфузионного отношения (V/Q) и уровня сердечного выброса и могут быть подтверждены снижением кислорода в смешанной венозной крови. Гипоксемия в покое указывает на серьезную дисфункцию правого желудочка, либо на наличие шунта, при котором происходит сброс крови через овальное отверстие.

Рентгенография грудной клетки на ранних стадиях ХТЭЛГ остается нормальной. С развитием существенной легочной гипертензии может наблюдаться расширение границ правого желудочка и легочной артерии. Расширение центральных легочных сосудов является рентгенологической особенностью на этой стадии болезни, иногда ошибочно принимаемой за внутрилегочную лиафоаденопатию. Хотя и при невысокой легочной гипертензии, также может наблюдаться расширение сосудистого пучка, для пациентов с ХТЭЛГ характерно именно ассиметричное увеличение проксимальных сосудов. При отсутствии сопутствующей патологии легких инфильтративные тени в легких не имеют существенных особенностей и обусловлены зонами гипо- и гипервентиляции. В плохо вентилируемом легком отмечаются периферические затемнения, указывающие на наличие инфарктных изменений. Плевральный выпот может наблюдаться как в случае драматичной дисфункции правого желудочка, сопровождающейся высоким давлением в правом предсердии, результатом перегрузки объемом, так и с развитием асцита.

Клинические данные и результаты рутинных методов обследования иногда достаточны для правильной трактовки жалоб пациента. Однако часто требуется расширение диагностических мероприятий для верификации диагноза. Ценным методом является трансторакальная эхокардиография, позволяющая подтвердить повышение давления в легочной артерии и исключить патологию левого желудочка, клапанные поражения сердца и другие внутрисердечные

причины легочной гипертензии. Систолическое давление в легочной артерии измеряется с помощью доплеркардиографии по степени трикуспидальной регургитации с оценкой сердечного выброса. Оценка систолической функции правого желудочка, наличие или отсутствие парадоксального движения створок трехстворчатого клапана, скорость заполнения левого желудочка являются дополнительными эхокардиографическими данными, позволяющими получить более полную картину изменений сердца при ХТЭЛГ. Проведение контрастирования полостей сердца при эхокардиографии имеет дополнительную диагностическую ценность при подозрении на дефект межпредсердной перегородки. При отсутствии значимых изменений эхокардиографии у пациентов с небольшой легочной гипертензией и незначительной дисфункцией правого желудочка иногда целесообразно проведение исследования при физической нагрузке, что позволит зафиксировать существенное повышение давления в легочной артерии. Этот метод имеет физиологическое обоснование для правильной трактовки характера одышки пациентов с ХТЭЛГ и демонстрирует линейную зависимость между повышением сердечного выброса и давлением в легочной артерии.

После достоверно установленной легочной гипертензии основная роль в дифференциальной диагностике ХОБЛ и сосудистой патологии легочного русла принадлежит радиоизотопной скинтиграфии легких. У пациентов с ХТЭЛГ, как правило, имеются либо сегментарные, либо долевые дефекты накопления изотопа в зонах с сохраненной вентиляцией, в отличие от нормального или субсегментарного накопления препарата при идиопатической легочной гипертензии или других заболеваниях, поражающих мелкие легочные сосуды. Величина дефектов накопления при хронической тромбоэмболической болезни часто не соответствует реальной степени обструк-

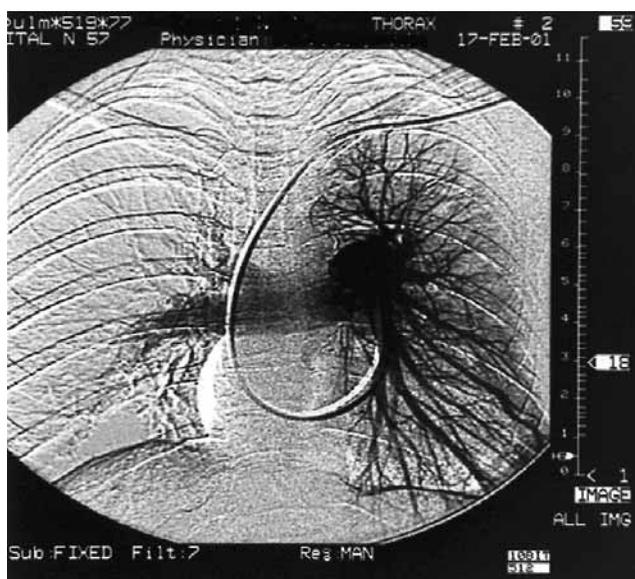


Рис. 1. Пациентка П., 41 г. Хроническая тромбоэмболия сегментарных легочных артерий, больше справа; высокая легочная гипертензия

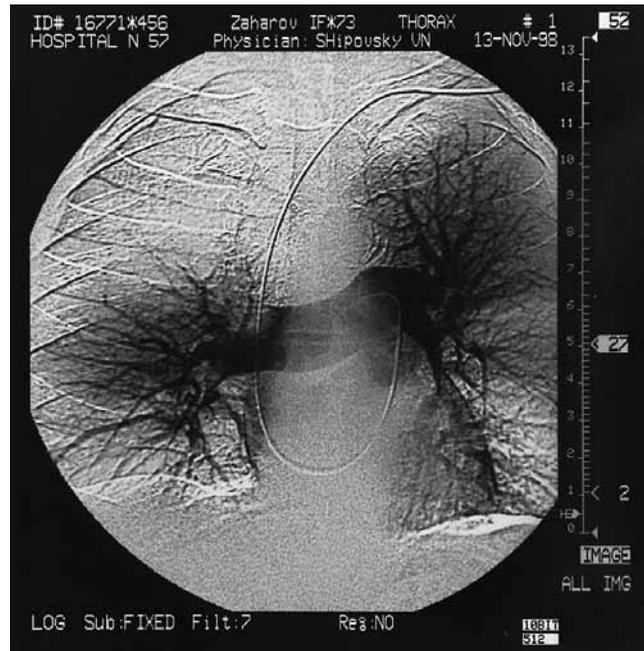


Рис. 2. Пациент З., 73 года. Хроническая тромбоэмболия сегментарных легочных артерий; высокая легочная гипертензия

ции сосудов, что доказывает ангиопульмонография (рис. 1, 2). В процессе организации тромбоэмболов происходит реканализация сосудистого русла, однако, диаметр сосудов заметно сужается, что препятствует нормальному прохождению по таким сосудам радиопрепарата, приводя в свою очередь к зонам относительной гипоперфузии при скинтиграфии. Кроме того, разнообразные сегментарные дефекты у пациентов с легочной гипертензией непатогномичны для хронической тромбоэмболической болезни. Изменения, обнаруживаемые во время вентиляционно-перфузионной скинтиграфии при таких заболеваниях, как внутригрудная лимфоаденопатия, легочный фиброз, первичные легочные сосудистые опухоли, легочная вено-окклюзионная болезнь и легочные артерииты, неотличимы от ХТЭЛГ. Следовательно, необходимы дополнительные методы диагностики для верификации диагноза.

Несмотря на увеличивающуюся распространенность компьютерной томографии (КТ) грудной клетки для оценки сосудистой системы легких и тромбоэмболической болезни, ее роль в случаях подозрения на ХТЭЛГ недостаточно определена. Данные КТ при хронической тромбоэмболической болезни включают мозаичную перфузию легочной паренхимы, расширение главных ветвей легочной артерии, сопровождаемое разнородностью диаметра легочных сосудов, наименьшего в областях с выраженным тромбозом, местами подобного нитевидным полоскам. С введением контраста организованные тромбы визуально увеличивают главные легочные артерии. Этот феномен необходимо отличать от дефектов заполнения, наблюдающихся при острой ТЭЛА. Ценность КТ несомненна в получении информации относительно состояния легочной паренхимы у паци-

ентов с сопутствующей ХОБЛ, а также при обнаружении патологии средостения, которые могут влиять на состояние центральных легочных артерий. Организованные тромбоэмболы часто подвергаются эндотелизации и становятся недоступны для обнаружения при томографической ангиографии. Следовательно, отсутствие визуализации тромбов в пределах центральных легочных сосудов не исключает диагноза хронической тромбоэмболической болезни, а следовательно, и не исключает возможности оперативного вмешательства. И наоборот, наличие тромбов в магистральных легочных сосудах было описано при идиопатической легочной гипертензии и других заболеваниях. Попытка уменьшить легочную гипертензию путем хирургической эндартериоэктомии в этих случаях имеет серьезный риск интраоперационной смертности. Таким образом, КТ грудной клетки, применяемая для диагностики ХТЭЛГ, не должна играть приоритетную роль в решении вопроса об оперативном вмешательстве у данной категории пациентов.

У пациентов с подозрением на хроническую тромбоэмболическую болезнь необходимо проводить катетеризацию правых отделов сердца и ангиопульмонографию. Ангиопульмонография в большинстве случаев является наиболее надежными методом для определения степени и месторасположения организованных тромбоэмболов.

Однако несмотря на диагностическую ценность ангиопульмонографии, диагноз ХТЭЛГ у некоторых пациентов порой вызывает затруднения. Доказано, что визуализация интимы сосудов при легочной ангиоскопии, несомненно, полезна в решении диагностических проблем. Ангиоскопическое оптическое устройство, имеющее длину 120 см и внешний диаметр 3,0 мм с обзором на 180°, через подключичную вену заводится в легочную артерию. Пузырек воздуха, расположенный на дистальном конце ангиоскопа, препятствует кровотоку в легочной артерии, позволяя тем самым увидеть внутреннюю структуру сосудов. Организованные тромбоэмболы визуализируются как наросты или шероховатости интимы либо как нити, пересекающие сосудистое русло, что может служить признаком реканализации тромбов. Это исследование доказало свою ценность для прогноза хорошего гемодинамического эффекта после тромбэндартериоэктомии у пациентов с невысокой легочной гипертензией. У пациентов же, имеющих значительную степень легочной гипертензии, данный метод также оправдан, поскольку позволяет более полно оценить уровень тромбоза у кандидатов на оперативное вмешательство. Более подробно методики проведения ангиопульмонографии и ангиоскопии легочных сосудов описаны в работе *W.Castellani et al.* [32].

Хирургическое лечение ХТЭЛГ

Все пациенты с подозрением на ХТЭЛГ должны проходить детальное обследование для выявления возможности дальнейшего хирургического вмеша-

тельства. Необходимо также тщательно оценивать индивидуальные особенности гемодинамических показателей каждого конкретного пациента. Так, большинство пациентов, подвергшихся тромбартериоэктомии, после операции имели легочное сосудистое сопротивление около 300 дин/с/см⁻⁵, тогда как до оперативного вмешательства легочное сосудистое сопротивление колеблется в диапазоне от 700 до 1 100 дин/с/см⁻⁵ [22–30]. Такая степень легочной гипертензии характеризуется значительной одышкой в покое, существенно усиливающейся при физической нагрузке, и без хирургического лечения имеет плохой прогноз. Для пациентов с менее серьезной легочной гипертензией операционная тактика рассматривается в индивидуальном порядке. Обычно к этой категории относятся пациенты с хронической тромбоэмболией, локализуемой в одной из главных ветвей, люди, ведущие активный образ жизни, например, профессиональные спортсмены, или люди, живущие в условиях высокогорья. Необходимость оперативного вмешательства диктуется стремлением улучшить легочную вентиляцию зон, заблокированных тромбозом. Хирургическое лечение также иногда применяется у пациентов с нормальными показателями легочной гемодинамики или умеренной легочной гипертензией в покое, но документально зафиксированным повышением этих показателей при нагрузке. Интерес к такого рода пациентам связан с большой вероятностью прогрессирования со временем легочной гипертензии.

Абсолютным показанием для тромбэндартериоэктомии является наличие доступного хронического тромба, подтвержденного данными ангиопульмонографии и легочной ангиоскопии. Имеющийся опыт хирургической практики четко определяет, какой тромб может рассматриваться как доступный. Современные хирургические методики позволяют удалить организованный тромб из главных и доле-вых ветвей, вплоть до сегментарных отделов легочных артерий. Извлечение тромбов из сегментарных сосудов требует большего хирургического навыка и опыта. В любом случае, точная диагностика заболевания и локализации тромбов является необходимым условием для успешной операции. Очевидно, что увеличение легочного сосудистого сопротивления, связанное с хронической тромбоэмболической болезнью, возникает не только в связи с центральным тромбозом, но и с обструкцией дистальных сосудов и развивающейся вследствие этого артериопатией. Тромбэндартериоэктомия из легочной артерии незначительно снижает легочное сосудистое сопротивление, которое является лишь одним из множества компонентов, составляющих хроническую тромбоэмболическую болезнь. Поэтому задача дооперационного обследования пациентов заключается в разграничении проксимального и дистального компонентов легочного сосудистого сопротивления. У пациентов с преобладающим повреждением дистальных отделов легочного сосудистого русла

эндартериозомия из проксимальных отделов существенно не влияет на уровень легочного сосудистого сопротивления. У пациентов с серьезной легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка существует высокий риск развития гемодинамической нестабильности и высокой смертности в раннем послеоперационном периоде. В настоящее время существует несколько методов для разграничения пре- и постобструкционных компонентов легочного сосудистого сопротивления. *M.A.King et al.* [33], используя технику преграды легочной артерии, продемонстрировали, что показатели преобструкционного легочного сосудистого сопротивления более чем в 60 % случаев имеют высокую корреляцию с существенной легочной гипертензией в послеоперационном периоде.

Важным аспектом в выборе кандидатов на оперативное лечение является наличие у пациентов с ХТЭЛГ сопутствующей патологии, которая может существенно влиять на риск смертности во время операции. Такие заболевания, как ИБС, паренхиматозные заболевания легких, почечная и печеночная недостаточность, а также состояния, сопровождающиеся синдромом гиперкоагуляции, могут драматично ухудшать течение послеоперационного процесса. В то же время разрешение легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности путем легочной тромбэндартериозомии часто улучшает печеночно-почечную функцию у пациентов с ХТЭЛГ. Интересно, что у пациентов с коронарной болезнью и клапанными пороками сердца проведение аорто-коронарного шунтирования и протезирования клапанов возможно во время тромбартериозомии. Следовательно, наличие серьезной сопутствующей патологии не всегда является абсолютным противопоказанием для хирургического вмешательства при ХТЭЛГ, хотя и сопряжено с определенным риском. Исключение, пожалуй, составляет лишь наличие тяжелой паренхиматозной и ХОБЛ. Послеоперационный период у этой категории пациентов часто осложняется длительной вентиляционной поддержкой, что практически сводит к нулю эффект от проведенной тромбэндартериозомии.

Исследования последних лет показывают, что дооперационный уровень легочной гипертензии тесно коррелирует с послеоперационной смертностью пациентов. *R.S.Hartz et al.* [24] продемонстрировали, что исходный уровень легочного сосудистого сопротивления выше $1\ 100$ дин/с/см⁻⁵ и среднего давления в легочной артерии — 50 мм рт. ст. являются предикторами высокой интраоперационной смертности. Работы *D.Tscholl et al.* [34] имели сходные результаты. Особый интерес представляет исследование *S.W.Jamieson et al.* [20], где на 500 пациентах с ХТЭЛГ показано, что исходный уровень легочного сосудистого сопротивления более чем $1\ 000$ дин/с/см⁻⁵ был связан с высокой послеоперационной смертностью в 10,1 % случаев по сравнению с 1,3 %, где исходное легочное сосудистое сопротивление было ниже. Вы-

шеуказанные исследования вызвали большой интерес к возможности использования вазодилатационной терапии в предоперационном периоде у пациентов с ХТЭЛГ [29]. Это связано с тем, что это метод значительно улучшает гемодинамический профиль пациентов с самой серьезной степенью легочной гипертензии и, что чрезвычайно важно, снижает высокий риск интраоперационной смертности. При использовании внутривенного простаглицлина в течение 46 ± 12 дней до оперативного вмешательства, *N.Nagaya et al.* [35] демонстрируют снижение легочного сосудистого сопротивления на 28 % (с $1\ 510 \pm 53$ до $1\ 088 \pm 58$ дин/с/см⁻⁵) и снижение мозгового натрийуретического пептида у 12 пациентов с ХТЭЛГ. Интраоперационная смертность в этой группе составила 8,3 % по сравнению группой, состоящей из 21 пациента, имеющей исходное легочное сосудистое сопротивление $1\ 200$ дин/с/см⁻⁵ и интраоперационную смертность равную нулю. Послеоперационные показатели легочной гемодинамики были сопоставимы между группами. Однако это исследование не смогло доказать, достигнет ли группа с большей легочной гипертензией низкой смертности при отсутствии предоперационного лечения вазодилататорами.

Легочная тромбэндартериозомия

Тонкости легочной тромбэндартериозомии подробно рассмотрены в работах *S.W.Jamieson et al.* [20]. Успех хирургического вмешательства зависит от возможности удаления организованного тромба, а не эмболэктомии. Хронические тромбоэмболы часто подвергаются фиброзу и плотно спаяны с сосудистой стенкой. Истинная эндартериозомия подразумевает под собой извлечение тромба с удалением интимы сосуда для восстановления адекватного кровотока. Однако слишком глубокое внедрение в стенку артерии влечет за собой опасность перфорации сосуда.

Как правило, такие операции выполняются посредством медиальной стернотомии, которая позволяет обеспечить доступ к магистральным сосудам обоих легких. Поскольку пациенты с выраженной хронической тромбоэмболической болезнью имеют, как правило, двустороннее поражение, преимущественно этого доступа очевидно. Кроме того, этот подход оптимален в случае необходимости проведения манипуляций на коронарных артериях и клапанном аппарате сердца.

Из 1 190 пациентов, подвергшихся тромбэндартериозомии в Медицинском центре г. Сан-Диего, 90 пациентов (7,6 %) потребовали проведения совместного вмешательства по поводу закрытия овального отверстия, что происходит в 30 % случаев. 83 пациентам во время проведения тромбэндартериозомии было проведено аорто-коронарное шунтирование, 3 пациентам — протезирование трикуспидального клапана, 2 — митрального и 2 — аортального.

Операция проводится в условиях периодического включения искусственного кровообращения и вентиляции легких, что, безусловно, является гарантией оптимальных условий для бескровных манипуляций на интима легочных сосудов. Периоды искусственного кровообращения ограничены 20 мин и могут начинаться только после полного восстановления нормального напряжения кислорода в смешанной венозной крови. Имея определенный опыт, эндартериоэктомию из одной из главных ветвей легочной артерии можно закончить за один период искусственного кровообращения, т. е. за 20 мин. Такая техника позволяет проводить удаление тромбов из долевых, сегментарных и субсегментарных артерий за одну операцию.

За последние несколько лет появилось несколько модификаций хирургического подхода, которые способны снизить интраоперационный риск смертности и улучшить легочную гемодинамику после вмешательства. Интересно, что *G.Zund et al.* [21] провели тромбэктомию из правой главной ветви легочной артерии быстрее, чем произошло сокращение верхней полой вены. Избирательная мозговая перфузия во время искусственного кровообращения была предложена для снижения риска неврологических осложнений.

Результаты легочной тромбэндартериоэктомии

Для достижения хороших результатов легочной тромбэндартериоэктомии необходимо детальное изучение физиологических процессов, которые происходят в послеоперационный период. Хорошо известны осложнения, встречающиеся при различных видах сердечно-легочной хирургии, такие как аритмии, нарушения коагуляции, гнойные осложнения, нарушения сферы сознания, нозокомиальные пневмонии. Пациенты, перенесшие тромбэндартериоэктомию, часто имеют две уникальные проблемы, которые неблагоприятно влияют на оксигенацию в послеоперационном периоде: нарушение перфузии легких и спазм легочной артерии.

Снижение перфузии легких клинически и биохимически связано с деятельностью нейтрофильного медиатора. Потребность в длительной механической вентиляции легких (более двух дней) имеется у одной трети всех пациентов, перенесших тромбэндартериоэктомию, что серьезно увеличивает процент смертности этих пациентов. Хотя точные патофизиологические механизмы нарушений кровоснабжения легочной паренхимы остаются неясными, их клинические проявления четко описаны. В типичных случаях начальные изменения наступают в период от 24 до 72 часов после оперативного вмешательства. Степень повреждения очень вариабельна — от умеренной гипоксемии до развития острого фатального геморрагического поражения легких. Специфика такого рода повреждений заключается в ограничении их областями, в которых проводилась

эндартериоэктомию. В этих же самых областях легкого происходит перераспределение артериального кровотока, что тем самым увеличивает степень транспульмонального шунтирования крови и гипоксемии. Перераспределение легочного кровотока после тромбэндартериоэктомии происходит у большинства пациентов. Интересно, что предпринимались попытки использования больших доз кортикостероидов для контроля этой ситуации, но их эффективность оказалась сомнительной, поскольку некоторое улучшение вентиляционно-перфузионного отношения имеет кратковременный эффект. В недавнем исследовании 47 пациентов, подвергшихся легочной тромбэндартериоэктомию, применение в послеоперационном периоде катехоламинов с инотропным действием и вазодилаторов наряду с неинвазивной вентиляцией (менее 8 мл/кг) оказало благоприятный эффект на перфузию легких. Имеются сообщения, что ингаляционный оксид азота значительно улучшал газообмен, однако этот эффект кратковременный и не замедляет прогрессирования болезни. В чрезвычайных ситуациях искусственная вентиляция легких может с успехом использоваться для поддержания адекватной оксигенации.

Необходимо отметить, что отдаленные гемодинамические результаты тромбэндартериоэктомии у пациентов с ХТЭЛГ были благоприятными. С восстановлением тока крови к ранее затромбированным долям легкого, происходит улучшение функции правого желудочка, возрастание сердечного выброса и снижение давления в легочной артерии. Вышеперечисленные гемодинамические эффекты были получены в работах нескольких независимых групп ученых в 1997 г. [20, 25–29]. В Медицинском центре г. Сан-Диего за период с 1998 по 2002 гг. при наблюдении 500 пациентов до- и послеоперационные показатели легочной гемодинамики изменялись следующим образом: среднее давление в легочной артерии от $46 \pm 11,0$ мм рт. ст. до $28 \pm 10,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$); сердечный выброс от $3,8 \pm 1,3$ л/мин до $5,5 \pm 1,5$ л/мин ($p < 0,0001$) и легочное сосудистое сопротивление от $893 \pm 443,5$ дин/с/см⁻⁵ до $285 \pm 214,7$ дин/с/см⁻⁵ ($p < 0,0001$) [20]. Кроме того, такие гемодинамические эффекты сохранялись в течение года после эндартериоэктомии и сопровождалось улучшением функциональных показателей, газообмена и качества жизни пациентов [23].

Однако не у всех пациентов с ХТЭЛГ отмечается положительная динамика сердечно-легочного паттерна после эндартериоэктомии. Приблизительно у 10–15 % пациентов легочное сосудистое сопротивление остается более чем 500 дин/с/см⁻⁵. А у 2 пациентов результаты оперативного вмешательства не имеют даже минимального эффекта от этого метода лечения. Вероятно, причина в том, что при данной патологии имеет место дистальная васкулопатия. Удаление тромбоэмболического материала из проксимальных отделов легочных сосудов не влияет на степень легочной гипертензии и сердечной функции.

Эта категория пациентов имеет определенные особенности и трудности в течение постоперационного процесса. Нестабильность гемодинамики и высокий уровень легочной гипертензии после оперативного вмешательства зависят главным образом от уровня постнагрузки на правый желудочек, а также от физиологических последствий условий искусственного кровообращения: тяжелой гипотермии, метаболического ацидоза и гипоксемии. Решение вышеуказанных проблем должно сводиться к минимизации системного потребления кислорода, оптимизации преднагрузки на правый желудочек, обеспечению адекватной инотропной поддержки при системной гипотензии, а также применению средств улучшающих перфузию миокарда. Фармакологические попытки уменьшения постнагрузки у этих пациентов часто неэффективны, так как уровень легочного сосудистого сопротивления достаточно высок, и имеется риск резкого снижения системного сосудистого сопротивления. Особый интерес представляют данные, демонстрирующие преимущества применения ингаляционного оксида азота, который является селективным легочным вазодилататором и имеет минимальное влияние на системное сосудистое давление. Наряду с этим необходимо помнить о несомненном положительном эффекте в регуляции давления в легочной артерии длительной вазодилатационной терапией путем внутривенного введения эпопростенола или антагонистов эндотелиновых рецепторов.

Подсчитано, что начиная с 1970 г. во всем мире было осуществлено более 2 500 легочных тромбэндартериэктомий, при чем 1 700 из них выполнены на базе Медицинского Центра г. Сан-Диего. Процент смертности от такого оперативного вмешательства с 1996 г. колеблется от 4,4 % до 24 % [20, 24–29]. Факторы, определяющие риск интраоперационной смертности до конца неопределены. Хотя, несомненно, что IV функциональный класс по NYHA, возраст старше 70 лет, исходно высокий уровень легочного сосудистого сопротивления, наличие правожелудочковой дисфункции, коррелирующей с высоким давлением в правом предсердии, ожирение и длительный анамнез легочной гипертензии влияют на постоперационную выживаемость пациентов [20, 24]. К наиболее часто встречающимся причинам смерти после легочной тромбэндартериэктомии относятся — остановка сердца, полиорганная недостаточность, фатальное кровотечение из медиастинальных сосудов, сепсис, массивное легочное кровотечение [24, 26–29]. Серьезное реперфузионное повреждение легких, высокая легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка наиболее часто приводят к интраоперационной смертности в большом ряде наблюдений [20].

С развитием программы легочной тромбэндартериэктомии в Медицинском центре г. Сан-Диего начиная с 1970 г. отмечается стойкое снижение смертности у пациентов с ХТЭЛГ. Первые 200 пациентов,

оперированные в период с 1970 по 1990 г., имели смертность 17,0 %, тогда как смертность в группе 500 пациентов с ХТЭЛГ за период с 1994 по 1998 г. снизилась до 8,8 %, а с 1998 по 2002 г. составила 4,4 % у такого же количества пациентов [20]. При наблюдении, в течение 19 лет после тромбэндартериэктомии когорты, состоящей из 532 пациентов с ХТЭЛГ, W.R. Auger et al. [36] продемонстрировали 6-летнюю выживаемость у 75 % пациентов. Эти обнадеживающие результаты доказывают эффективность легочной тромбэндартериэктомии у пациентов с ХТЭЛГ, при условии наличия абсолютных показаний для операции и тщательного отбора больных. Огромное значение для достижения положительных результатов при данном виде оперативного вмешательства играют серьезное дооперационное обследование пациентов, наличие определенного хирургического опыта и грамотное ведение послеоперационного периода.

Литература

1. Ball K.P., Goodwin J.F., Harrison C.V. Massive thrombotic occlusion of the large pulmonary arteries. *Circulation* 1956; 14: 766–783.
2. Owen W.R., Thomas W.A., Castleman B., Bland E.F. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N. Engl. J. Med.* 1953; 249: 919–926.
3. Hollister L.E., Cull V.L. The syndrome of chronic thrombosis of the major pulmonary arteries. *Am. J. Med.* 1956; 21: 312–320.
4. Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am. J. Med.* 1950; 9: 175–185.
5. Hurwitt E.S., Schein C.J., Rifkin H., Lebendiger A. A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. *Ann. Surg.* 1958; 147: 157–165.
6. Houk V.N., Hufnagel C.H., McClenathan J.E., Moser K.M. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: report of a case successfully treated by thromboendarterectomy and a review of the literature. *Am. J. Med.* 1963; 35: 269–282.
7. Synder W.A., Kent D.C., Baisch B.F. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery: clinical report and physiologic studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963; 45: 482–489.
8. Castleman B., McNeeley B.U., Scannell G. Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 32–1964. *N. Engl. J. Med.* 1964; 271: 40–50.
9. Moser K.M., Houk V.N., Jones R.C., Hufnagel C.H. Chronic, massive thrombotic obstruction of pulmonary arteries: analysis of four operated cases. *Circulation.* 1965; 32: 377–385.
10. Nash E.S., Shapiro S., Landau A., Barnard C.N. Successful thromboembolotomy in long-standing thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 1966; 23: 121–130.
11. Moor G.F., Sabiston Jr. D.C. Embolectomy for chronic pulmonary embolism and pulmonary hypertension: case report and review of the problem. *Circulation* 1970; 41: 701–708.
12. Cabrol C., Cabrol A., Acar J. et al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978; 76: 620–628.

13. *Sabiston Jr. D.C., Wolfe W.G., Oldham Jr. H.N. et al.* Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Ann. Surg.* 1977; 185: 699–712.
14. *Uitley J.R., Spragg R.G., Long W.B., Moser K.M.* Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic obstruction: recent surgical experience. *Surgery.* 1982; 92: 1096–1102.
15. *Chitwood W.R., Sabiston Jr. D.C., Wechsler A.S.* Surgical treatment of chronic unresolved pulmonary embolism. *Clin. Chest. Med.* 1984; 5: 507–536.
16. *Daily P.O., Dembitsky W.P., Peterson K.L., Moser K.M.* Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93: 221–233.
17. *Moser K.M., Daily P.O., Peterson K. et al.* Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension: immediate and long-term results in 42 patients. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 560–565.
18. *Daily P.O., Dembitsky W.P., Iversen S.* Technique of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J. Card. Surg.* 1989; 4: 10–24.
19. *Daily P.O., Dembitsky W.P., Daily R.P.* Dissectors for pulmonary thromboendarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1991; 51: 842–843.
20. *Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al.* Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 1457–1464.
21. *Zund G., Pretre R., Niederhauser U., Vogt P.R. et al.* Improved exposure of the pulmonary arteries for thromboendarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 1821–1823.
22. *Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Darteville PG, Musset D, Duroux P.* Surgical management of unresolved pulmonary embolism: a personal series of 72 patients. *Chest* 1995; 107: 52S–55S.
23. *Mayer E., Dahm M., Hake U. et al.* Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 1788–1792.
24. *Hartz R.S., Byme J.G., Levitsky S. et al.* Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 62: 1255–1259.
25. *Nakajima N., Masuda M., Mogi K.* The surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism — our surgical experience and current review of the literature. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 3: 15–21.
26. *Gilbert T.B., Gaine S.P., Rubin L.J., Sequeira A.J.* Short-term outcome and predictors of adverse events following pulmonary thromboendarterectomy. *Wld. J. Surg* 1998; 22: 1029–1032.
27. *Ando M., Okita Y., Tagusari O. et al.* Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients. *J. Card. Surg.* 1999; 14: 377–385.
28. *Rubens F., Wells P., Bencze S., Bourke M.* Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 49–57.
29. *D'Armini A.M., Cattadori B., Monterosso C. et al.* Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18: 696–702.
30. *Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Kim N.H.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 273–285.
31. *Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I.* Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
32. *Castellani W., Viroli L., Grifoni S. et al.* Pulmonary hypertension after pulmonary thrombectomy. *Act. Anaesthesiol.* 2001; 39: 97–101.
33. *King M.A., Bergin C.J., Yeung D. et al.* Chronic pulmonary thromboembolism: detection of regional hypoperfusion with CT. *Radiology* 1994; 191: 359–363.
34. *Tscholl D., Langer F., Wendler O. et al.* Pulmonary thromboendarterectomy — risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 19: 771–776.
35. *Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al.* Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123: 338–343.
36. *Auger W.R., Fedullo P.F., Moser K.M. et al.* Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393–398.

Поступила 11.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.131-008.331.1-02:616-005.6/7

Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания и бронходилатирующие средства

Отдел пульмонологии ГУ ЦНИИТ РАМН, г. Москва

E.I.Shmelev

Bronchial obstruction in respiratory pathology and bronchodilating drugs

Бронхообструктивный синдром (БОС) — универсальное патологическое состояние при многих заболеваниях легких, проявляющееся ограничением потока воздуха при дыхании и ощущаемое больным как одышка. В большинстве случаев одышка носит экспираторный характер. Наличие и выраженность БОС оцениваются по результатам спирометрии. При снижении $ОФВ_1$ менее 80 % и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ниже 70 %_{долж.} констатируется бронхиальная обструкция [1–3]. Снижение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ниже 70 %_{долж.} — наиболее раннее проявление БОС, даже при высоком $ОФВ_1$ [4]. Именно по выраженности изменений этих функциональных показателей классифицируется тяжесть БОС, положенная в основу классификации хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (табл. 1).

Хроническим БОС считается, если бронхиальная обструкция регистрируется как минимум 3 раза в течение одного года независимо от проводимой терапии [2, 4].

БОС в зависимости от своей выраженности и стабильности оказывает существенное влияние на клиническую картину заболеваний органов дыхания и эффективность их лечения. Условно все заболевания респираторной системы, протекающие с БОС, можно разделить на 2 большие группы: заболевания, при которых БОС является обязательной составной частью клиники и патогенеза заболевания, и болезни, при которых БОС может быть выражен в большей или меньшей степени, а может и совсем отсутствовать (факультативная обструкция).

Основные заболевания, сопровождающиеся бронхиальной обструкцией, приведены в табл. 2.

Схематично основные механизмы формирования БОС перечислены в табл. 3

Таблица 1
Степени тяжести бронхиальной обструкции

Степени тяжести БОС	Функциональные показатели, % _{долж.}
1 — легкая	$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $ОФВ_1 > 80 \%$
2 — среднетяжелая	$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $50 \% < ОФВ_1 \leq 80 \%$
3 — тяжелая	$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $30 \% \leq ОФВ_1 \leq 50 \%$
4 — крайне тяжелая	$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$, $ОФВ_1 < 30 \%$

В зависимости от обратимости патогенетических механизмов обструкции их можно разделить на функциональные и органические. И если первые могут подвергаться обратному развитию спонтанно либо под влиянием лечения, то вторые определяются выраженными изменениями структуры тканей и не исчезают спонтанно или под воздействием лекарственных средств. При некоторых острых заболеваниях (пневмония, острый бронхит) наличие БОС является проявлением патогенеза основного процесса, и по мере выздоровления бронхиальная обструкция самопроизвольно исчезает. Однако наличие БОС при острых заболеваниях является отягощающим обстоятельством и фактором риска затяжного течения воспалительного процесса.

Наибольший ущерб БОС наносит больным ХОБЛ, у которых БОС является главным звеном патогенеза, определяющим и классификационные признаки заболевания, скорость прогрессирования и возможность возникновения различных осложнений. Постоянство БОС и его неуклонное прогрессирование — отличительная черта ХОБЛ. Схематично главные патогенетические механизмы ХОБЛ представлены в табл. 4 [1–4].

Весь комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ: нарушению бронхиальной проходи-

Таблица 2
Заболевания, сопровождающиеся бронхиальной обструкцией

Обязательная обструкция	Факультативная обструкция
• ХОБЛ	• Острый бронхит
• Бронхиальная астма	• Пневмонии
• Эмфизема легких	• Туберкулез легких
	• Саркоидоз легких
	• Фиброзирующие альвеолиты
	• Левожелудочковая недостаточность (пороки сердца, ИБС)
	• Пневмокозиозы
	• Легочные микозы
	• Паразитарные поражения легких
	• Опухоли легких

Таблица 3
Основные механизмы бронхиальной обструкции

Функциональные (обратимые)	Органические (необратимые)
• Отек слизистой	• Перибронхиальный фиброз
• Гиперсекреция	• Рубцовый стеноз бронха
• Спазм гладкой мускулатуры	• Сдавление бронха объемным процессом извне
	• Сдавление бронхов эмфизематозной тканью
	• Объемные образования в просвете бронхов

мости и развитию эмфиземы. Многочисленными исследованиями установлена прямая зависимость между выраженностью, длительностью существования БОС и вторичными патогенетическими механизмами, существенно усугубляющими состояние больных.

Функциональные нарушения вначале проявляются только при физической нагрузке, а по мере прогрессирования болезни и в покое. Именно эти изменения и проявляются клинически основными симптомами ХОБЛ: кашлем, выделением мокроты и одышкой. Гиперсекреция является результатом стимуляции лейкотриенами, протеиназами и нейропептидами увеличенного числа секреторирующих слизь клеток, что является естественным проявлением хронического воспаления. В результате сквамозной метаплазии эпителия возникают нарушения мукоцилиарного клиренса. Эти нарушения являются первыми в цепи патологических изменений при ХОБЛ и возникают за много лет до появления других признаков болезни. Нарушения потока выдоха — характерный функциональный признак БОС при ХОБЛ. Обратимый компонент БОС (спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой бронхов и гиперсекреция слизи) возникает под влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов (IL-8, фактор некроза опухоли, нейтрофильные протеазы и свободные радикалы). Под влиянием факторов риска и провоспалительных медиаторов происходит раздражение блуждающего нерва, ведущее к высвобождению холинергического медиатора ацетилхолина из

окончаний холинергических нервов, активацию мускариновых холинорецепторов (м-ХР), расположенных на плазматических мембранах гладкомышечных и железистых клеток бронхов, что проявляется бронхоконстрикцией и повышением секреции бронхиальной слизи. Холинергические реакции в бронхолегочной системе реализуются при участии мускариновых холинорецепторов, локализующихся на клетках-мишенях в воздухоносных путях. Большое число различных раздражителей способно вызывать рефлекторную холинергическую бронхоконстрикцию. Чувствительные афферентные окончания, в которые включены рецепторы раздражения и окончания немиелинизированных нервов (так называемые С-волокна), обнаружены в эпителии воздухоносных путей, носоглотки и гортани. Чувствительные рецепторы могут быть пусковыми для многих раздражителей, таких как пыль, сигаретный дым, механические воздействия, химические irritants и биологически активные вещества (гистамин, простагландины, брадикинин и др.), которые могут вызывать рефлекторный бронхоспазм. Для больных ХОБЛ характерно повышение бронхомоторного тонуса блуждающего нерва, что существенно усугубляет спазм гладкой мускулатуры и гиперсекрецию. Таким образом, холинергическая иннервация ответственна по меньшей мере за 2 основных патогенетических механизма ХОБЛ: бронхоспазм и гиперсекрецию. Замедление опорожнения легких ведет к формированию динамической гиперинфляции (перерастяжению) легких. Перерастяжение альвеол вследствие снижения скорости воздушного потока на выдохе ведет к формированию феномена "воздушных ловушек", существенно усугубляющего выраженность одышки. В то же время адекватная бронходилатирующая терапия способна значительно уменьшать выраженность "воздушных ловушек".

В процессе прогрессирования болезни постепенно утрачивается обратимый компонент. Утратой обратимого компонента бронхиальной обструкции условно принято считать ситуацию, когда после трехмесячного курса адекватной терапии у больного не произошло улучшения ОФВ₁.

Таблица 4
Патогенез ХОБЛ

Этиологические факторы (генетические, курение, экологическая агрессия, инфекция), вызывающие и поддерживающие хроническое воспаление					
Первичные механизмы					
Нарушения мукоцилиарного транспорта	Дефекты гликообразования	Инфильтрация клетками-эффекторами	Местный иммунодефицит	Колонизация микроорганизмов	
Спазм, отек, гиперсекреция					
Вентиляционные нарушения по обструктивному типу с формированием гиперинфляции (воздушные ловушки) и эмфиземы легких					
Вторичные механизмы					
Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений	Гипоксия Гиперкапния	Активация инфекции	Легочная гипертензия Легочное сердце	Эритроцитоз Гипервискозный синдром	Утомление дыхательной мускулатуры
Снижение качества жизни, рефрактерность к средствам базисной терапии, прогрессирование болезни, осложнения					

Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом. Эмфизема формируется в основном в результате истощения (инактивации вследствие оксидативного стресса) местных ингибиторов протеаз и под влиянием нейтрофильных протеаз, разрушающих эластическую строму альвеол. Вследствие этого из-за нарушения эластических свойств легких изменяется механика дыхания, и формируется экспираторный коллапс, являющийся важной причиной необратимой бронхиальной обструкции. Нарастание функционального остаточного объема обычно ведет к нарушению функций и координации дыхательной мускулатуры. Весьма весомым компонентом патогенеза ХОБЛ является утомление дыхательной мускулатуры, что в свою очередь снижает работу дыхания и усугубляет вентиляционные нарушения. Усугубление одышки вследствие утомления дыхательной мускулатуры — частая причина врачебных ошибок, когда делается попытка интенсификации бронходилатирующей терапии за счет наращивания доз кортикостероидов, что ведет к стероидной миопатии, и синдром утомления дыхательной мускулатуры усугубляется.

Одним из важных элементов патогенеза ХОБЛ является неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений. Перфузия плохо вентилируемых зон ведет к снижению артериальной оксигенации, избыточная вентиляция недостаточно перфузируемых зон приводит к росту вентиляции мертвого пространства и задержке выделения CO_2 . Наиболее выражены эти явления при физической нагрузке. Хроническая гипоксия ведет к компенсаторному эритроцитозу — вторичной полицитемии с соответствующим гипервискозным синдромом и нарушениями микроциркуляции, которые усугубляют вентиляционно-перфузионные несоответствия. Все это создает условия для повышения давления в бассейне легочной артерии и для формирования легочного сердца. Факторами, ответственными за формирование легочной гипертензии у больных ХОБЛ, являются спазм сосудов, ремоделирование легочных артерий, деструкция капиллярного ложа вследствие эмфиземы, что требует увеличения давления для преодоления указанных препятствий кровотоку, чтобы обеспечить нормальную перфузию. Причинами сосудистого спазма могут быть гипоксия, нарушение синтеза или выделения NO , повышенная продукция вазоконстрикторных пептидов. Развитие легочной гипертензии и легочного сердца является закономерным исходом длительного течения ХОБЛ. Среди всех случаев сердечной недостаточности хроническое легочное сердце как ее причина составляет 25 %. Декомпенсация хронического легочного сердца при этой патологии составляет более 30 % летальности от недостаточности кровообращения и занимает 2-е место среди причин смерти у больных ХОБЛ после острой дыхательной недостаточности.

Важным фактором, усугубляющим бронхиальную обструкцию и ведущим к нарастанию всех признаков

болезни, является обострение инфекционного процесса в респираторной системе. В условиях мукостаза, местного, а иногда и системного иммунодефицита, колонизация микроорганизмов может принять неконтролируемый характер и перейти качественно в другую форму взаимоотношения с макроорганизмом: инфекционный эпизод. Возможен и другой путь: обычное заражение высоковирулентной флорой воздушно-капельным путем, что легко реализуется в условиях нарушенных защитных механизмов.

У больных бронхиальной астмой (БА) механизмы бронхиальной обструкции напрямую связаны с аллергическим воспалением, характерным для БА, и являются следствием воспаления. В результате воспаления выделяется огромное количество медиаторов, вызывающих клинические, функциональные и морфологические проявления воспаления в виде отека слизистой, спазма гладкой мускулатуры, гиперсекреции, повреждения эпителия. Приступообразность бронхиальной обструкции и ее клинических проявлений в виде кашля и / или экспираторной одышки характерная отличительная черта БА. Частота приступов определяет тяжесть БА и объем терапии. Компенсация бронхиальной обструкции — основной показатель "контроля БА" [5].

При врожденной эмфиземе, развивающейся в результате дефицита антипротеаз, БОС развивается в основном за счет экспираторного коллапса мелких воздухоносных путей и носит необратимый характер.

БОС при остром бронхите. Поскольку острый бронхит в его классическом проявлении — острое вирусное заболевание воздухоносных путей, то у лиц с генетически детерминированной бронхиальной гиперреактивностью может наблюдаться бронхиальная обструкция как ответ на воспаление.

БОС при саркоидозе. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД; запись кривой "поток-объем" форсированного выдоха) у 44 % больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания выявляет обструктивные нарушения на уровне дистальной части дыхательного дерева — снижение мгновенной объемной скорости на уровне 75 % от начала форсированного выдоха — MOC_{75} . При прогрессировании процесса могут доминировать смешанные и рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Эти изменения чаще всего обратимы и исчезают самостоятельно или под воздействием проводимой терапии [6, 7].

При сердечной недостаточности, проявляющейся наряду с общеизвестными клиническими признаками отеком слизистой бронхиального дерева, может возникать обструктивный тип вентиляционных нарушений.

При пневмокониозах поражение воздухоносных путей нередко ведет к возникновению клинической картины хронического бронхита с БОС.

Легочные микозы — распространенные заболевания, которые чаще всего возникают у лиц со скомпromетированным иммунитетом, что характерно для

большинства хронически текущих воспалительных заболеваний. Наиболее выражена бронхиальная обструкция при бронхолегочном аллергическом аспергиллезе, и напоминает она БОС при БА.

В связи с выраженностью сенсибилизации при паразитарных заболеваниях на определенных этапах жизненного цикла паразитов может возникать симптоматика БОС.

Опухоли легких при эндобронхиальном росте могут проявляться БОС.

БОС встречается при всех формах туберкулеза легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 52,7 %, инфильтративном — 56,6 %, фиброзно-кавернозном — 76,9 %, при диссеминированном — 88,2 %. Распространенность бронхообструктивного синдрома среди лиц с посттуберкулезными изменениями в легких отмечается в 2-3 раза чаще, чем среди остального населения и составляет от 59,5 % до 83,9 %, являясь одной из основных причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и преждевременной гибели этих больных. Течение туберкулеза у больных с бронхиальной обструкцией имеет свои особенности. Установлено, что у таких пациентов наблюдается более выраженная симптоматика с большей частотой осложнений и образованием полостей распада с бацилловыделением, более частым (в 3,4 раза) волнообразным течением и побочными реакциями на химиопрепараты (в 1,6 раза). Специальными исследованиями установлено, что все инфильтративные процессы, возникающие в сочетании с бронхообструктивным синдромом, имеют фазу распада с бактериовыделением, сроки прекращения которого на 1,5–2 мес. больше, чем у больных без сопутствующей бронхообструкции [8].

Противотуберкулезная химиотерапия туберкулеза, сочетающегося с БОС, продолжается более 12 мес., предполагает худший исход заболевания и наибольшую вероятность формирования остаточных изменений.

Эффективная комплексная противотуберкулезная терапия является основой лечебной программы и в 43,3 % случаев самостоятельно приводит к улучшению бронхиальной обструкции, однако применение целенаправленной терапии БОС у больных туберкулезом легких общепринято.

Приведенный краткий перечень значения БОС при разных заболеваниях органов дыхания предполагает необходимость компенсации этого синдрома, что при некоторых заболеваниях является ключевым фактором, определяющим эффективность терапии. Естественным является зависимость эффективности лечения любого заболевания, протекающего с БОС от полноты компенсации бронхиальной обструкции. Основные стратегические направления компенсации БОС представлены в табл. 5.

Специфические (устранение причин БОС)	Неспецифические (бронходилататоры)
<ul style="list-style-type: none"> Устранение факторов риска (табакокурение и другие факторы экологической агрессии) Антибактериальная терапия Противовоспалительная терапия (глюкокортикостероиды и др.) Хирургия (объем-редуцирующие операции, удаление новообразований, пластические операции) 	<ul style="list-style-type: none"> β_2-стимуляция Блокада холинергических рецепторов Применение теофиллинов Применение мукорегуляторов

При лечении заболеваний органов дыхания, сочетающихся с БОС, практически всегда необходимо сочетать "специфические" и "неспецифические" методы компенсации БОС. И если при каждой нозологической форме применение "специфических" методов компенсации БОС строго индивидуализировано, то принципы и методы бронходилатирующей терапии при разных нозологических формах имеют много общего. Следует подчеркнуть, что специфические методы компенсации БОС в большинстве своем влияют на выраженность БОС медленно, по мере стихания основного процесса. В то же время при выраженной бронхиальной обструкции необходимо срочное улучшение бронхиальной проходимости, что достигается применением средств бронходилатирующей терапии. Важным в практическом отношении является вопрос о том, всегда ли надо компенсировать БОС. Для больных ХОБЛ и БА ответ однозначный — всегда. Для большой группы болезней, при которых БОС факультативен, целесообразность применения бронходилатирующей терапии определяется выраженностью БОС, продолжительностью его существования, влиянием на течение основного процесса и неудобствами, которые он причиняет больному: одышка и пр. В то же время факт отягощения любого заболевания в связи с наличием БОС является аргументом для применения специальных мер по компенсации БОС.

ХОБЛ. Несмотря на обязательность и целесообразность проведения комплекса лечебных мероприятий специфического характера: борьба с курением, противовоспалительная терапия, а при обострениях и антибиотикотерапия (по показаниям), бронхорасширяющая терапия является обязательной. Общепринятым при ХОБЛ считаются следующие положения: бронходилататоры — главные препараты в симптоматическом лечении ХОБЛ; ингаляционная терапия предпочтительнее других методов введения препарата; наиболее удобны пролонгированные ингаляционные бронходилататоры; комбинации бронходилататоров более эффективны, чем каждый в отдельности. При 1-й стадии обычно назначаются короткодействующие препараты по потребности, во 2-й — постоянное применение одного или двух препаратов (в зависимости от эффективности), в 3–4-й стадиях — комбинированное применение бронходи-

лататоров с модификацией методов их доставки (спейсеры, небулайзеры).

Поскольку при ХОБЛ предполагается длительное (многолетнее) применение бронходилататоров, необходимо учитывать их побочные эффекты и возможность постепенного снижения эффективности. β_2 -агонисты оказывают быстрый и выраженный бронходилатационный эффект преимущественно на уровне мелких воздухоносных путей. Они обладают аритмогенным действием и могут усугублять коронарную недостаточность. Кроме того, при их длительном применении возможна утрата эффективности из-за блокады β_2 -рецепторов. Эти явления следует учитывать при назначении β_2 -агонистов больным ХОБЛ.

Начинается действие антихолинергических веществ чуть позже, но продолжительность достигнутого эффекта больше. Антихолинергические средства не кардиотоксичны, к ним нет привыкания. Антихолинергические средства издавна применяют для лечения обструктивных заболеваний органов дыхания. Антихолинергические препараты тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры. Механизм действия антихолинергических препаратов при ХОБЛ не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Использование антихолинергических средств может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счет ограничения секреции бронхиальной слизи. Современные антихолинергические препараты характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с м-ХР, что ведет к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность. Они отличаются хорошей переносимостью, возможностью длительного использования без заметного снижения эффективности (тахифилаксии).

Неселективные антихолинергические агенты (ипратропиума бромид, окситропиума бромид) блокируют как пресинаптические (М2), так и постси-

наптические (М3) рецепторы. Это может быть причиной парадоксальной бронхоконстрикции, наблюдаемой у некоторых лиц с ХОБЛ при ингаляционной терапии неселективными антихолинергическими препаратами. Новый, но уже надежно вошедший в повседневную клиническую практику антихолинергический препарат пролонгированного действия — тиотропиум бромид (ТБ) — открывает обнадеживающие перспективы в лечении БОС. Этот препарат селективен для М1 и М3 ХР, что и определяет его превосходство над неселективными антихолинергическими препаратами. Кинетические исследования показали, что ТБ диссоциирует в 100 раз медленнее, чем ИБ с М1 и М3 рецепторов, в то время как диссоциация с М2 у ТБ и ИБ аналогичная. Терминальный период полувыведения ТБ после ингаляции составляет 5-6 дней. ТБ обладает не только силой, но и большой продолжительностью действия, что позволяет использовать его один раз в день. Эти достоинства нового антихолинергика доказаны громадным количеством многоцентровых исследований и препарат прочно вошел в арсенал эффективных бронходилататоров. В специальных рандомизированных исследованиях показано положительное действие ТБ на легочную гипертензию, он снижает ее выраженность, улучшается качество жизни больных и существенно тормозится ежегодная потеря ОФВ₁.

Весьма перспективным является комбинация ТБ с пролонгированными β_2 -агонистами. При 3–4-й стадиях ХОБЛ с наличием частых обострений рекомендовано добавление ингаляционных кортикостероидов. При этом установленным фактом является большая эффективность комбинации кортикостероидов и β_2 -агонистов в одном ингаляторе, чем по отдельности.

Особенностью ХОБЛ является ее прогрессирующее течение с постепенной утратой обратимого компонента бронхиальной обструкции. С сожалением приходится констатировать факт постепенного снижения эффективности бронходилатирующей терапии этих больных к 3–4-й стадиям. Поэтому раннее и полноценное проведение бронходилатирующей

Таблица 6
Основные ингаляционные бронходилататоры

Наименование препарата	Доза, мг		Пик действия, мин	Продолжительность действия, ч
	дозированный ингалятор	небулайзер		
Сальбутамол — β_2 -агонист короткого действия	0,1	2,5–5,0	30–60	4–6
Тербуталин — β_2 -агонист короткого действия	0,2	5,0–10,0	60	4–5
Фенотерол — β_2 -агонист короткого действия	0,1	0,5–2,0	30	4–6
Ипратропиум бромид — антихолинергический препарат	0,02	0,25–0,50	45	6–8
Тиотропиум бромид антихолинергический препарат	0,018	–	30–45	24
Фенотерол / ипратропиум бромид (беродуал, беродуал Н1) — комбинированный бронхолитик	0,05 / 0,02	1,0 / 0,5–2,0 / 1,0 (2–4 мл)	30	6
Сальбутамол / ипратропиум бромид — комбинированный бронхолитик	0,1 / 0,02	2,5 / 0,5 (2 мл)	30	6
Сальметерол — пролонгированный β_2 -агонист	0,25–0,50	–	30–45	12
Формотерол — пролонгированный β_2 -агонист	0,12–0,24	–	5–7	12

терапии позволяет существенно снизить скорость прогрессирования ХОБЛ и отсрочить этап малой эффективности бронходилататоров.

БА. Компенсация БОС при БА существенно отличается от таковой при ХОБЛ. Основными бронходилататорами тут являются β_2 -агонисты. Главным принципом современной терапии БА является полный ее контроль, что достигается ранним назначением сочетанного применения пролонгированного β_2 -агониста с ингаляционным кортикостероидом. При наличии сопутствующей артериальной гипертензии и ИБС, что нередко наблюдается у больных во второй половине жизни, возникает потребность в использовании антихолинергических препаратов. Особую группу составляют больные БА гомозиготные по аргинину в 16 позиции β_2 -адренергических рецепторов (V16-Arg / Arg), у которых обнаружена низкая эффективность β_2 -агонистов. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, такие пациенты составляют 1 / 6 кавказской популяции. У таких лиц препаратом выбора может явиться ТБ.

Саркоидоз легких. Обычно БОС самостоятельно компенсируется без применения бронходилатирующей терапии, однако при выраженности БОС более 2-й степени тяжести требуется бронходилатирующая терапия, потребность в которой отпадает при обратном развитии саркоидозного процесса и нормализации показателей ФВД.

Туберкулез легких. В основу компенсации БОС у больных туберкулезом легких положены принципы, используемые при ХОБЛ. Использование терапии БОС у больных туберкулезом легких способствует уменьшению выраженности респираторной симптоматики у больных инфильтративным туберкулезом в 8 раз, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом — более чем в 3 раза, у больных посттуберкулезным пневмосклерозом — в 10 раз. У больных туберкулезом легких в сочетании с БОС применение современной ингаляционной бронхолитической терапии ведет к существенному увеличению ОФВ₁, что отличает БОС при туберкулезе легких от ХОБЛ.

При компенсации БОС в комплексном лечении больных туберкулезом легких происходит ускорение абацилирования у пациентов инфильтративным туберкулезом на 16,8 %, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом — на 14,8 %. У больных инфильтративным туберкулезом качество жизни улучшается на 26,9 %, у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом — на 19,6 %, у больных посттуберкулезным пневмосклерозом — на 26,1 % [5].

Приведенные в настоящей работе фактические материалы и рассуждения постулируют универсальность бронхообструктивного синдрома при болезнях органов дыхания. Клинический опыт автора и обширные данные многочисленных исследований, проводящихся во всем мире, дают основание утверждать, что выбор адекватной компенсации БОС — залог успешного лечения многих заболеваний легких.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М; 2004.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М; 2003.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. WHO; updated 2003.
5. NHLBI/WHO workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No. 02-3659. — February 2002. 1–177.
6. Olivieri D., du Bois R.M., eds. Interstitial lung diseases. ERS Monograph 2000; vol. 5, monograph 14.
7. Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б. и др. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях. Пульмонология 2003; 3: 74–79.
8. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пульмонология 2001; 1: 23–27.

Поступила 11.07.06
© Шмелев Е.И., 2006
УДК 616.233-007.272-085.23

Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

T.N.Bilichenko, M.F.Baldueva

Role of measurement of nitric oxide in exhaled air in respiratory pathology

История молекулы окиси азота (NO) начинается с открытия в 1987 г. того факта, что он является главным медиатором в биологических системах многих видов, включая человека [1]. В 1993 г. журнал *Science* объявил NO "молекулой года". В настоящее время имеются тысячи публикаций об исследованиях NO в различных областях биологии и медицины.

Синтез NO осуществляется многими клетками из аминокислоты L-аргинина под действием NO-синтетазы (NOS) в виде конституциональной формы (кNOS), обеспечивающей многие жизненные функции, и индуцированной формы (иNOS), количество которой увеличивается при заболеваниях [2]. NOS конвертирует аминокислоту L-аргинин в L-цитруллин. В зависимости от типа NOS в реакции участвует кислород, редуцированная форма никотинамидаденин динуклеотид фосфат (НАДФ) и различные кофакторы, такие как кальций. Название местного типа NOS может меняться. Тип I NOS преобладает в нервной ткани (нейронная) (нNOS). Тип II NOS может быть конституционно выраженным, но чаще является индуцированной формой (иNOS), присутствие его обычно ассоциируется с заболеванием. Этот тип NOS независим от концентрации кальция в клетке, и активация ее может происходить под действием воспалительных цитокинов. Тип III NOS называется эндотелиальной (эNOS) и является конституционно выраженной. Типы I и III NOS активируются при небольшом повышении внутриклеточной концентрации кальция.

Имеются доказательства, что продукция нNOS связана с генетикой БА. Ген, который кодирует этот фермент у людей, локализуется на длинном плече 12-й хромосомы в районе 12q13-q24.2. Этот район хромосомы имеет связь с развитием БА [3]. В исследовании, проведенном в Англии у взрослых больных БА, значимая ассоциация была обнаружена для полиморфизма в интроне 2 нNOS, но не для маркеров генов NOS типа II и III [4]. Эти данные позволяют предполагать, что вариабельность концентраций NO в выдыхаемом воздухе (exNO) отчасти может объясняться генетической предрасположенностью.

Действие NO и его функции

Как газ, NO существует кратковременно и является свободно проникающей молекулой. Она конвертируется в стабильные метаболиты, одни из которых (S-нитрозотиоловые компоненты) являются посредниками биологических действий NO, а другие (пероксинитрит) в достаточно высоких концентрациях обладают токсическим эффектом. Проникая в клетки, NO активирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует перевод внутриклеточного гуанилтрифосфата в циклический гуанилмонофосфат. Биологическим эффектом этого процесса является расслабление гладкой мускулатуры. Инактивация NO происходит за счет присоединения к гемоглобину, что ограничивает его биологический эффект [5]. Активация эNOS происходит при увеличении потока крови. Образующийся NO проникает в гладкую мускулатуру сосудов, вызывая их расширение и обеспечивая увеличенный поток. Дефицит NO при легочной гипертензии, вероятно, связан с эндотелиальной дисфункцией [6]. Снимая спазм сосудов, ингалированный NO быстро снижает легочное артериальное давление, уменьшает шунт и улучшает насыщение крови кислородом.

NO является важным центральным и периферическим медиатором неадренэргической, холинергической ингибиторной нервной системы. Она инервирует воздушные пути широкого и среднего калибра и способствует расширению бронхов у человека [7, 8]. По сравнению с эффектом β_2 -агонистов действие ее слабее.

Исследования последних лет повысили интерес к NO как к неинвазивному маркеру воспаления. Имунные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты, при воспалении продуцируют NO или цитокины — IL-1, тумор некротический фактор α (TNF- α) и γ -интерферон (γ -И), вызывающие активацию иNOS в других клетках (например, в респираторном эпителии) [2]. При этом иNOS обладает способностью продуцировать большее количество NO, чем кNOS. Действие NOS не ограничивается образованием

только NO. Фермент может формировать также нитраты, нитриты и пероксинитриты. В зависимости от концентраций реагентов и окислительного или восстановительного действия окружающей среды эффекты NO и супероксидных форм пероксинитрита могут быть защитными или токсичными для клеток [9]. Нитраты и NO₂ являются дополнительными окислительными продуктами, которые могут быть необходимы в качестве резерва для биологического действия NO в легком. В результате взаимодействия NO с белками или низкомолекулярными тиолами в присутствии акцепторов электронов могут формироваться S-нитрозотиолы [10]. Все эти окислы азота способны оказывать существенное влияние на концентрацию выдыхаемого NO.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Присутствие NO в выдыхаемом воздухе (exNO) у животных и людей была впервые обнаружена в 1991 г. [11]. Минутная концентрация exNO может быть точно измерена современным хемилюминисцентным анализатором. Повышенные уровни exNO были описаны при бронхиальной астме (БА) [12]. Уровни его снижаются после противовоспалительного лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Как неинвазивный маркер воспаления в воздушных путях, exNO может изменять двигательную активность бронхов, функциональные цилиарные и бактериостатические эффекты. За счет аутоингаляции NO может контролировать вентиляционно-перфузионные взаимоотношения в легких. Концентрации exNO варьируют в широких пределах, что остается до конца неясным [13]. В полости носа и придаточных пазухах регистрируются более высокие концентрации NO (NO_{nas}) по сравнению с нижними отделами дыхательных путей (NO_{br}) [14]. К возрасту 10–12 лет уровень NO_{nas} постепенно увеличивается и остается одним и тем же у взрослых здоровых пациентов. Концентрации NO_{nas} не зависят от физических характеристик выдыхаемого воздуха, таких как температура и влажность [15]. Пол и употребление пищи, содержащей нитраты, не влияли на уровень NO_{nas}, но поступление в организм больших количеств L-аргинина приводило к его увеличению [16].

Нормальный выдох через нос позволяет определить NO_{nas}. При выдохе через рот с носовым зажимом отмечается начальный пик NO с последующим плато. Начальный пик обусловлен выделением NO из придаточных пазух носа в ротоглотку, и его необходимо исключать из exNO. Выдыхаемые потоки и их профиль могут существенно варьировать. Следовательно, колебания в опубликованных значениях exNO могут быть связаны с исследуемой скоростью потока выдыхаемого воздуха [17]. Европейским респираторным обществом (ERS) и Американским торакальным обществом (ATS) были разработаны рекомендации по стандартизации методики измере-

ния NO [18, 19]. Метод измерения NO обладает характеристиками, которые делают его идеально соответствующим для обследования детей. Это быстрота, неинвазивность, повторяемость и безопасность. Для детей в возрасте от 5 до 16 лет применимы стандартные методики измерения, например одного вдоха в оперативном режиме, или одного вдоха в автономном режиме с контролируемым потоком [20]. У детей 2–5 лет применимы методики контролируемого потока в течение спонтанного дыхания в оперативном режиме и неконтролируемого потока (одного вдоха или одного дыхательного цикла) в оперативном режиме или единичного вдоха форсированного выдоха в оперативном или автономном режиме. Исследование у детей в возрасте младше 2 лет может быть проведено по методике одного вдоха с форсированным выдохом в оперативном режиме.

Оксид азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания

Концентрация exNO является важным неинвазивным маркером для характеристики воспаления воздушных путей. Эпителиальные клетки и неадренэргическая нехолинэргическая nNOc могут играть важную роль в определении как астматического фенотипа, так и концентрации exNO [20]. Эпителиальные клетки воздушных путей способны индуцировать все изоформы NOc и, следовательно, вносить NO в нижние отделы респираторного тракта. Воспаление в воздушных путях играет центральную роль в патогенезе БА. Прямой забор проб выдыхаемого воздуха через фибробронхоскоп у больных БА показал, что источником повышенных уровней NO являются нижние отделы дыхательных путей [21]. Увеличение exNO у этих больных может отражать индукцию iNOc в эпителиальных клетках воздушных путей и ее секрецию альвеолярными макрофагами, эозинофилами и другими клетками, вовлеченными в воспаление. В исследовании, проведенном в Университете в Торонто по стандартной методике, было показано, что у пациентов без БА средние значения exNO достигали 24 ppb, а при БА без лечения уровни exNO увеличивались до 350 ppb [10]. Лечение иГКС в течение нескольких дней приводило к снижению концентрации exNO, и в течение недели уровни достигали нормальных значений. При прекращении лечения концентрации exNO быстро увеличивались [22]. Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов, также как иГКС, снижало концентрации exNO [23]. Бронхорасширяющие препараты короткого или пролонгированного действия, не обладающие противовоспалительной активностью, не изменяли концентрацию exNO [24]. Таким образом, применение надежного неинвазивного маркера воспаления при БА для практических целей и своевременной диагностики имеет огромную значимость. Особенно это важно у маленьких детей, у которых имеются эпизодические хрипы в груди и кашель,

причинами которых могут быть вирусные инфекции или ранее начало БА. У маленьких пациентов такие диагностические исследования, как индуцированная мокрота и спирометрия, осуществить бывает сложно. У здоровых пациентов при вирусных респираторных инфекциях уровень $e\text{хNO}$ повышался и снижался после выздоровления [20].

У взрослых пациентов повышение значений $e\text{хNO}$ было установлено при наличии бронхоэктазов и коррелировало с тяжестью заболевания [25]. У больных муковисцидозом (МВ) было обнаружено снижение выработки $i\text{НОс}$ и уровня $e\text{хNO}$ [26]. При первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) концентрации $e\text{хNO}$ были близкими к его уровням у здоровых пациентов [27].

Генерация NO в верхних дыхательных путях осуществляется в основном в придаточных пазухах носа и достигает высоких концентраций (до 1 000 ppb), что позволяет останавливать размножение микроорганизмов и поддерживать биение ресничек назального эпителия. Физиологические уровни NO непрерывно поддерживаются $k\text{НОс}$. При стимуляции НОс в ходе воспаления наблюдается повышение содержания NO в шоковом органе. В ответ на действие провоспалительных цитокинов NO может выступать в качестве модулятора и эффектора отдельных звеньев воспалительного процесса [20].

Увеличение NO_{nas} было обнаружено у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (АР) в период цветения [28]. Эти изменения могли быть вызваны выработкой $i\text{НОс}$ в назальном эпителии в связи с эозинофильным воспалением [29]. Исследование $i\text{НОс}$ иммуногистохимическим методом в послойных срезах тканей у больных АР и ринитом неаллергической этиологии показало, что $i\text{НОс}$ присутствовала главным образом в эпителии слизистой, эндотелии сосудов и подслизистых железах [30]. Значимые различия в содержании этого фермента между двумя формами ринита отмечались только в железистой ткани, в которой при АР уровень $i\text{НОс}$ был выше.

У детей 6–12 лет с сезонным АР уровень NO_{nas} составлял 642 ± 43 ppb [28]. Применение антигистаминного препарата цетиризина у этих пациентов в период цветения луговых трав снижало уровень NO_{nas} по сравнению с пациентами, не получавшими лечение. При этом уровень эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в назальном смыве не различался в двух группах. Динамика симптомов у больных АР, получавших цетиризин в период цветения, и пациентов без лечения была аналогичной. Снижение концентрации NO_{nas} у больных АР отмечалось при лечении местными сосудосуживающими препаратами [16], а также топическими ГКС (тГКС) [31].

S.A.Kharitonov et al. [32] исследовали NO_{nas} и $e\text{хNO}$ у взрослых пациентов с сезонным АР, часть из которых имели приступы БА во время цветения растений, и здоровых людей. У пациентов с АР и БА, не получавших лечение тГКС или иГКС, концентрация

NO_{nas} была значимо выше, а у больных с АР без БА не отличалась от группы контроля. У здоровых пациентов NO_{nas} составляло 996 ± 39 ppb, а у больных АР без лечения — 1527 ± 87 ppb. При лечении тГКС у больных АР уровень NO_{nas} снижался до 681 ± 34 ppb. У пациентов с АР без лечения и здоровых концентрации $e\text{хNO}$ составляли $10,0 \pm 2,0$ ppb и $7,0 \pm 0,6$ ppb соответственно [32]. У пациентов с АР и БА, получавших тГКС вместе с иГКС, уровень NO_{nas} был ниже, чем у больных без лечения. По сравнению с группой без лечения у пациентов, получающих лечение тГКС, уровень $e\text{хNO}$ не отличался, а при лечении иГКС или тГКС вместе с иГКС был значительно ниже. Зависимость между группами по уровню объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) была аналогичной. Сравнивая показатели здоровых и больных, которые получали лечение иГКС и /или тГКС, авторы предположили, что увеличение $e\text{хNO}$ у пациентов с сезонным АР, вероятно, было связано с его местной продукцией вследствие длительного воздействия аллергенов, которое подавлялось местным введением ГКС.

Колонизация бактерий в полости носа может являться дополнительным источником NO_{nas} , поскольку некоторые штаммы, например *Pseudomonas aeruginosa*, могут его продуцировать [33].

Повышение NO_{nas} не всегда могло быть обнаружено при АР [34]. Снижение NO_{nas} отмечалось при ПЦД, МВ, а также при остром и хроническом синусите [27, 35–37].

Исследование концентраций $e\text{хNO}$ в режиме *online* у пациентов с наличием или отсутствием атопии показало, что повышенные уровни этого маркера в большей степени отражают наличие атопии, чем БА [38]. При отсутствии атопии и БА медиана $e\text{хNO}$ соответствовала концентрации 15,7 ppb (11,5–21,7 ppb), при наличии атопии (АР или БА) — 44,7 ppb (27,3–75,2 ppb), при атопической форме БА — 59,8 ppb (30,4–85,5 ppb). При неатопической форме БА уровень $e\text{хNO}$ не отличался от здоровых пациентов и составлял 19,1 ppb (17,9–33,4 ppb). Между концентрациями $e\text{хNO}$ и тяжестью атопических проявлений имелась прямая корреляционная зависимость. Данные о более высоких концентрациях $e\text{хNO}$ у пациентов с атопической БА, по сравнению с БА без атопии, были получены и другими исследователями [39].

Взаимосвязь концентраций $e\text{хNO}$ с другими маркерами аллергического воспаления и изменениями показателей функции внешнего дыхания (ФВД) требуют дальнейшего изучения. Была установлена корреляционная связь между $e\text{хNO}$ и количеством эозинофилов периферической крови, ЭКБ мокроты, но взаимосвязи с показателями ФВД больных БА обнаружено не было [40, 41]. Экспериментальные данные показали, что измерение $e\text{хNO}$ может быть полезным маркером при определении экспозиции значимых аллергенов у сенсibilизированных пациентов [42]. В продленном исследовании у

детей, больных БА, сенсibilизированных к пыльце трав, в сезон цветения растений было установлено повышение концентрации $e\text{hNO}$, хотя значимого изменения функции воздушных путей не было обнаружено [43]. При интраназальном введении причинно значимого аллергена больным АР происходит существенное снижение NO_{nas} без изменения $e\text{hNO}$ с максимально низким уровнем через 1 час и наибольшей выраженностью симптомов ринита и возвращением к исходному уровню через 6 часов [32]. После провокации NO_{nas} снизился в течение 1 часа до 942 ± 83 ppb по сравнению с исходным уровнем (1138 ± 96 ppb, $p < 0,05$) и постепенно восстановился через 4 часа. Имелась достоверная обратная корреляция между NO_{nas} и суммарной оценкой симптомов ринита к 1-му часу после провокации ($r = -0,97$, $p < 0,005$). Это могло произойти из-за воспалительного отека слизистой оболочки носа и уменьшения потока воздуха из придаточных пазух. Увеличение кровенаполнения и сосудистой проницаемости во время острого аллергического ответа также могло способствовать выведению NO с назальной слизью. У больных БА в ранней фазе аллергической реакции не было обнаружено изменение концентрации NO , но отмечалось увеличение NO на поздней фазе. В остром провокационном исследовании не наблюдалось повышение NO в течение 6 часов после провокации, и ни один из пациентов не имел симптомов поздней фазы. Следовательно, можно предположить, что индукция $i\text{NO}$ в слизистой оболочке носа возможна при длительном воздействии аллергена. По результатам измерения NO лечение тГКС пациентов с АР и БА не оказывало противовоспалительное воздействие в нижних отделах дыхательных путей.

Большинство больных БА имеют симптомы АР, что свидетельствует о вовлечении всего респираторного тракта в процесс аллергического воспаления. Аллергическое воспаление полости носа, как правило, распространяется и на слизистую придаточных пазух. Диагностика лечения АР и оптимизация его терапии являются важной составляющей ведения больных БА. Не решены вопросы определения выраженности аллергического воспаления у больных АР, объективизации симптомов, в том числе в ходе проводимой терапии.

Данные проведенных исследований позволяют сделать заключение, что исследование неинвазивного маркера воспаления воздушных путей NO_{nas} и $e\text{hNO}$ при болезнях органов дыхания представляет новые возможности для их своевременной диагностики у взрослых и детей, а также оценки тяжести течения и контроля эффективности лечения.

Литература

1. Palmer R.M.J., Ferridge A.G., Moncada S. Release accounts for the biological activity of endothelium-derived-relaxing-factor. *Nature*. 1987; 327: 524–526.

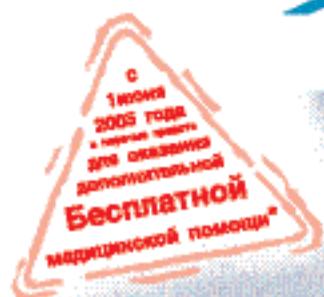
2. Robbins R.A., Barnes P.J., Springall D.R., et al. Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 203: 209–218.
3. Grasmann H., Yandava C.N., Storm van's Gravesande K., et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 272: 391–394.
4. Gao P.S., Kawada H., Kasamatsu T., et al. Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 genes in asthmatics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267: 361–363.
5. Meyer M., Schuster K.D., Schulz H., Mohr M., Piiper J. Pulmonary diffusing capacities for nitric oxide and carbon monoxide determined by rebreathing in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2344–2357.
6. Abman S.H. Pathogenesis and treatment of neonatal and postnatal pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 239–247.
7. Barnes P.J. Nitric oxide and airway disease. *Ann. Med.* 1995; 27: 389–393.
8. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48: 149–168.
9. Gutierrez H.H., Chumley P., Rivera A., Freeman B.A. Nitric oxide regulation of superoxide-dependent lung cell injury: oxidant-protective actions of endogenously produced and exogenously administered nitric oxide. *Fre Radic. Biol. Med.* 1996; 21: 43–52.
10. Gaston B., Reilly J., Drazen J.M., et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 10957–10961.
11. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G., Wiklund N.P., Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181: 852–857.
12. Alving K., Weitzberg E., and Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatic. *Eur. Resp. Jour.* 1993; 6: 1368–1370.
13. Schilling J., Holzer P., Guggenbach M., Gyurech D., Marathia K., Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur. Resp. Jour.* 1994; 7: 467–471.
14. Schedin U., Frostell C., Persson M.G., Jakobsson J., Andersson G., Gustafsson L.E. Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39: 327–332.
15. Giraud G.D., Nedjanik B., Kimberly B., Holden W.E. Physical characteristics and gas composition of nasal air affect nasal nitric oxide release. *Respir. Physiol.* 1998; 114: 285–296.
16. Rinder J., Lundberg J.O.N., Anggard A. et al. Effects of topical nasal decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition, on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am. J. Rhinol.* 1996; 10: 399–408.
17. Silkoff Ph.E., and Zamel N. Exhaled Nitric Oxide. *RT international.* 1997; 75–79.
18. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J. Task Force Report. Exhaled and nitric oxide measurements: recommendations. *Eur. Resp. Jour.* 1997; 10: 1683–1693.
19. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in Adults and Children 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
20. Baraldi E., de Jongste J.C. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur. Resp. Jour.* 2002; 20: 223–237.

21. *Massaro A.F., Mehta S., Lilly C.M., Kobzik L., Reilly J.J., Drazen J.M.* Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1510–1514.
22. *Silkoff P. E., Caramori M., McClean P., Slutsky A.S., Zamel N.* Exhaled pulmonary nitric oxide measured at a standardized low flow rate is increased in bronchial asthma and falls rapidly after inhaled steroid. *Eur. Resp. J.* 1996; 9: 14s. Abstract.
23. *Bisgaard H., Loland L., Oj J.A.* NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1227–1231.
24. *Fuglsang G., Vikre-Jorgensen J., Agertoft L., Pedersen S.* Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose-response to terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 314–321.
25. *Kharitonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J. et al.* Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1889–1893.
26. *Kelley T.J., M.L.* Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1200–1207.
27. *Karadag B., James A.J., Gultekin E., Wilson N.M., Bush A.* Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 1402–1405.
28. *Lanz M.J., Lin A.H., Buchmeier A.D., Nelson H.S.* Nasal nitric oxide (nNO) decreases in children with grass pollen allergy with oral cetirizine syrup. *J Allergy clin immunol.* 1998; abstracts.: s244, 1013.
29. *Hanazawa T., Antuni J.D., Kharitonov S.A., Banes P.J.* Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 58–64.
30. *Kang B.H., Chen S.S., Jou L.S., Weng P.K., Wang H.W.* Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in the nasal mucosa of patients with rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000; 257(5):242–6.
31. *Baraldi E., Azzolin N.M., Carra S., Dario C., Marchesini L., Zacchello F.* Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Respir. Med.* 1998; 92: 558–561.
32. *Kharitonov S.A., Karalasingam Rajakulasingam, B.O'Connor, S.R. Durham, P.J. Bannes.* Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoides. *J Allergy Clin Immun.* 1997; 99: 58–64).
33. *Vosswinkel R, Neidt I, Bothe H.* The production and utilization of nitric oxide by a new denitrifying strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Microbiol.* 1991; 156: 62–69.
34. *Henriksen A.H., Sue-Chu M., Lingaas Holmen T., Langhammer A., Bjermer L.* Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 301–306.
35. *Dotsch J., Demirakca S., Terbrack H. G., Huls G., Rascher W., Kuhl P.G.* Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur. Resp. J.* 1996; 9: 2537–2540.
36. *Baraldi E., Azzolin N.M., Biban P., Zacchello F.* Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1997; 155: 1680–1583.
37. *Lindberg S., Cervin A., Runer T.* Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1997; 117: 113–117.
38. *Chng SY, Van Bever H.P., Lian D., Lee S.X., Xu X.N., Wang X.S., Goh D.Y.* Relationship between exhaled nitric oxide and atopy in Asian young adults. *Respirology;* 2005; 10(1):40–5.
39. *Henriksen A.H., Lingaas-Holmen T., Sue-Chu M., Bjermer L.* Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur. Resp. J.* 2000; 15: 849–855.
40. *Silverstri M., Spallarossa D., Frangova Yourukova V., Batistini E., Fregonese B., Rossi G.A.* Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 321–326.
41. *Mattes J., Storm van's Gravesande K., Reining U., et al.* NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependant childhood asthma. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 1391–1395.
42. *Simpson A., Custovic A., Pipis S., Adishesh A., Faragher B., Woodcock A.* Exhaled nitric oxide, sensitization, and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 45–49.
43. *Baraldi E., Carra S., Dario C., et al.* Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 262–266.

Поступила 26.12.05
© Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф., 2006
УДК [616.24-008.7:546.175]-074

ТАВАНИК®

(левофлоксацин)



www.tavanic.ru

1

Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.

главное — победа, а не участие



Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.

Минкайлов Кура-Магомед Омарович

К 70-летию со дня рождения

Kura-Magomed O. Minkailov

To the 70th birthday



24 ноября 2006 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет врачебной, научной и педагогической деятельности доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии Дагестанской государственной медицинской академии Минкайлова Кура-Магомеда Омаровича.

Минкайлов К.-М.О. родился в 1936 г. в небольшом ауле горного Дагестана, в 1961 г. окончил Дагестанский медицинский институт. С 1967 г. он работал ассистентом кафедры факультетской терапии, а с 1985 г. ученым советом Дагестанского государственного медицинского института назначен заведующим кафедрой.

После окончания института Минкайлов К.-М.О. поступил в очную аспирантуру на кафедру пропедевтики внутренних болезней II МОЛГМИ, возглавляемую известным в России и за рубежом профессором Дамиром Алимом Матвеевичем, и в 1967 г. досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему "Состояние коронарного кровообращения у больных ревматическими пороками сердца в стадии компенсации и влияние на него антиревматического лечения". В последующем научный интерес Минкайлова К.-М.О. сосредоточился на исследовании одного из наиболее частых и тяжелых заболеваний — брон-

хиальной астмы. В 1982 г. под научным руководством академика Чучалина Александра Григорьевича он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: "Состояние бронхоторной чувствительности у больных бронхиальной астмой и хроническими бронхитами". В 1986 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Научную, лечебно-консультативную и педагогическую работу Минкайлов К.-М.О. совмещает с активной общественной деятельностью. Долгие годы он был членом правления научного общества пульмонологов СССР и России, является председателем Дагестанского отделения Российского респираторного общества. Уже более 10 лет Кура-Магомед Омарович — главный внештатный пульмонолог МЗ Республики Дагестан, а также член правления Российского научного общества врачей-пульмонологов, активный участник международных и российских научных конгрессов, съездов и конференций, посвященных вопросам легочной патологии и терапии. Под его руководством проводятся республиканские научно-практические конференции по вопросам пульмонологии с изданием научных трудов. Минкайловым К.-М.О. издано более 150 научных работ, 3 монографии: "Бронхиальная астма и аллергические заболевания", "Актуальные вопросы пульмонологии", "Хронический бронхит и бронхиальная астма". Под его руководством вышли более 15 учебно-методических руководств, получены 2 патента на изобретения "Способ диагностики бронхиальной астмы", "Способ лечения бронхиальной астмы". Много времени он уделяет улучшению процесса преподавания терапии, вопросам пульмонологии, функциональной диагностики. На кафедре, возглавляемой проф. Минкайловым К.-М.О., сформировалась солидная школа пульмонологов. Под его руководством обучались более 20 клинических ординаторов, защищены 4 докторских и 9 кандидатских диссертаций, проводятся выездные и местные специализированные циклы для практических врачей поликлиник городов и районов Дагестана.

Минкайлов К.-М.О. присвоены звания заслуженного деятеля науки Республики Дагестан, народного врача республики Дагестан, отличника здравоохранения СССР. Он является членом редколлегии и редакционного совета журналов "Вестник новых медицинских технологий" и регионального "Медицина. Наука и практика". Кура-Магомед Омарович заведует научно-проблемной лабораторией "Клиническая эпидемиология" Дагестанского научного центра РАМН. В рамках региональной и федеральной программ "Здоровое потомство — будущее нации" и "Здоровье подростков" он принимает активное участие в экспедиционных исследованиях по установлению истинной заболеваемости болезней органов дыхания среди подростков и взрослого населения Республики Дагестан. Кура-Магомед Омарович ведет подготовку и аттестацию научных кадров в специализированном Совете по защите кандидатских и докторских диссертаций.

Минкайлов К.-М.О. не только высокопрофессиональный специалист, врач и педагог, он прекрас-

ный, порядочный, доброжелательный, чуткий человек, отзывчивый товарищ, который всегда придет на помощь к каждому, кто к нему обратится. Широкий кругозор, научная эрудиция, организованность позволили ему достичь больших успехов в изучении ХОБЛ, бронхиальной астмы, аллергических заболеваний в регионе, благодаря чему он пользуется особым авторитетом среди пульмонологов и других специалистов практического здравоохранения.

Руководство Дагестанской государственной медицинской академии, сотрудники кафедры факультетской терапии ДГМА и коллеги сердечно поздравляют дорогого Кура-Магомеда Омаровича с юбилеем и желают ему здоровья, многих лет плодотворной работы и новых творческих успехов.

*Редколлегия журнала "Пульмонология"
присоединяется к поздравлениям
и искренне желает юбиляру
крепкого здоровья и дальнейших
творческих успехов.*

Д.А.Резников

Менеджмент качества медицинской помощи — залог безопасности лечения больного

D.A.Reznikov

Management of healthcare quality is a guarantee of a patient's safe treatment

В г. Берлине с 3 по 6 мая 2005 г. проходил очередной 108-й пленум Всегерманской врачебной палаты, в котором принял участие главный терапевт России, президент Российского общества пульмонологов, академик РАМН профессор А.Г.Чучалин. Одно из заседаний пленума было посвящено качеству медицинской помощи.

Профессия врача не проста. Особая ее сложность заключается в первую очередь в ее высочайшей ответственности перед обществом. Условия работы медицинских учреждений в основном и врача в частности зависят от экономических, политических и социальных условий в обществе. Перед организаторами здравоохранения стоит задача внедрения в систему здравоохранения современных информационных форм (электронная карточка больного), управление и регулирование маркетинговыми и социальными структурами здравоохранения (*DMP* — программы для хронических больных, формулярная медицина, *DRJ* — система оплаты лечения больных в стационаре).

Особый интерес представляют взаимоотношения врача и пациента в условиях либеральной системы.

Качество медицинской помощи рассматривается как многоуровневый процесс, складывающийся из медицинских стандартов, аккредитации и лицензирования специалистов, потребности в медицинской помощи, ее эффективности, экономичности, доступности и адекватности.

Всегерманская врачебная палата является организацией общественного права, которая призвана защищать интересы больных. Для этого созданы комиссии по постдипломному образованию, по непрерывному повышению квалификации врачей, комиссия по управлению качеством медицинской помощи, комиссия по лекарственным средствам и арбитражная комиссия по экспертизе неблагоприятных исходов оказания медицинской помощи.

В основу всей медицины заложен принцип "*Primum nil nocere*" — не навреди. Защита пациентов затрагивает чувствительнейшую тему отношений врача и больного. Так как больной, находящийся в субъективной и объективной опасности, нуждается

в особенной защите, необходимо сделать все для того, чтобы укрепить доверие пациента и обеспечить его лечение. Однако в политическом и общественном дискурсе права пациента зачастую не рассматриваются на должном уровне.

Медицина переживает период новых решений, направленных на сохранение доступности современных методов лечения широким слоям населения. Если вы сравните, на примере сахарного диабета или бронхиальной астмы, возможности лечения сегодня и 20 лет тому назад, то поймете, как тяжело определить значение оптимального лечения хронических больных. Наши больные в возрасте 80 лет и старше предъявляют больше требований к профессии врача и нуждаются в дополнительных финансовых средствах на лечение и уход. Средний возраст наших пациентов в клиниках намного выше, чем 10 лет тому назад. Их предрасположенность к заболеваниям как из-за преклонного возраста, так и из-за полиморбидного типа увеличивается. Разумеется, они желают принять участие в прогрессе медицины, несмотря на то, что дополнительный риск и побочные действия от новых методов лечения в преклонном возрасте возрастают. Однако молодые больные также хотят лечиться на современном уровне, рискуя тем самым не меньше.

К сожалению, медицина бюрократизирована, врачам остается все меньше времени для лечения больного, как следствие ухудшается качество медицинской помощи. Бюрократизация, недостаточность финансирования здравоохранения, недостаток времени делают работу врача все более трудной.

Поэтому, мы должны учиться предупреждать и определять возможные ошибки при оказании медицинской помощи. Необходимы тренировочные программы для предупреждения врачебных ошибок. В мире нет достаточных научных исследований по предупреждению неблагоприятных исходов при оказании медицинской помощи. Мы благодарим проф. *Scheidegger, Department Anaesthesie Universitaets-spital Basel* за проведенную работу по созданию сайта www.cirsmedical.ch для анонимного сбора сведений о врачебных ошибках. Так, коллеги без риска для себя

и клиники могут поделиться важным опытом по предупреждению некачественной медицинской помощи. Основой схемой предупреждения врачебных ошибок и накопления опыта работы является схема "План — Проба — Проверка — Действие". Принцип непрерывного образования является важной составляющей управления качеством медицинской помощи. Для достижения наилучших результатов необходимо сосредоточить усилия на управлении процессами, выявлении отклонений и анализе их причин.

Качество медицинской помощи представляется динамическим, комплексным процессом, базирующимся на стандартизации в медицине, на доказательности и клинико-экономическом анализе. Повышение эффективности здравоохранения как системы проходит, в первую очередь, через улучшение качества менеджмента.

Поступила 17.05.05
© Резников Д.А., 2006
УДК 616-082



Продолжает широко обсуждаться тема хронической обструктивной болезни легких. 16 ноября 2006 г. прошел международный день борьбы с ХОБЛ. Российские ученые приняли в нем активное участие. В целом ряде городов — Екатеринбурге, Казани, Москве — прошли встречи ученых и врачей с представителями средств массовой информации, на которых была раскрыта социальная значимость заболевания.

Научные достижения связаны с исследованием механизмов повреждения эпителиальных клеток и последующих механизмов редиференцировки оставшихся базальных эпителиальных клеток.

Основная концепция ХОБЛ — воспалительная теория, которая рассматривает процессы повреждения и ремодулирования дыхательных путей как абнормальный процесс. Природу этого явления связывают с особенностями генетического контроля при повреждении и регенерации эпителиальных клеток. С этих позиций ученые пытаются ответить на вопрос, почему из десяти курящих людей только трое становятся больными ХОБЛ.

Изучение роли стволовых клеток в процессе регенерации поврежденных эпителиальных клеток дыхательных путей является относительно новой областью исследования. Будущее в понимании ХОБЛ — за изучением клеточной биологии органов дыхания.