



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

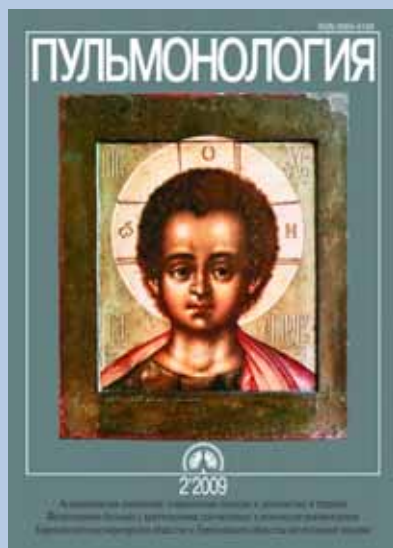
Вы держите в руках 2-й номер журнала "Пульмонология" за 2009 год. Его открывает передовая статья руководителя клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва) проф. *С.Н.Авдеева* "Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии". На долю этой формы заболевания приходится ~10 % всех случаев внебольничной пневмонии. Высоки показатели летальности пациентов с аспирационной пневмонией — от 1 до 37 %. В статье представлены современные данные, касающиеся классификации, этиологии, клинической картины, течения и прогноза аспирационной пневмонии, а также подробно изложена тактика проведения антибактериальной терапии. Аспирация содержимого ротовой полости и носоглотки нередко происходит во время сна у здоровых людей, особенно у пожилых. Наиболее часто она встречается у пациентов с нарушением сознания (в 70 % случаев). Однако не каждая аспирация ведет к развитию пневмонии. Возникновение пневмонии зависит, прежде всего, от состояния местных факторов защиты дыхательных путей: закрытия глотки, кашлевого рефлекса, активности мукоцилиарного клиренса, а также от количества и вирулентности бактерий, достигающих терминальных бронхиол. Высока частота аспирации у алкоголиков, что связано с эпизодами бессознательных состояний во время алкогольных эксцессов, расстройствами сна, рвотой и моторными нарушениями пищевода. Длительный прием алкоголя приводит к нарушению факторов иммунной защиты, подавлению кашлевого рефлекса и к орофарингеальной колонизации патогенными микроорганизмами — анаэробной флорой, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными микроорганизмами (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*).

Одной из тем номера является внебольничная пневмония: в разделе "Оригинальные исследования" представлены работы, посвященные этой актуальной проблеме, — "Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у больных ХОБЛ" *Г.Е.Баймакановой и соавт.* и "Менеджмент лечебного процесса при внебольничной пневмонии" *Е.В.Кузьминой и соавт.* Кроме того, в выпуск вошли статьи по различным аспектам диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Отечественным специалистам будут несомненно интересны клинические рекомендации рабочей группы Европейского респираторного общества и Европейского общества интенсивной терапии по физиотерапии взрослых больных с критическими состояниями. Известно, что длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) приводит к ухудшению общефизического состояния пациентов, мышечной слабости, одышке, депрессии и тревожности, снижению качества жизни, связанного со здоровьем. Эти негативные последствия длительной иммобилизации требуют реабилитации больных как в критическом состоянии, так и после выхода из него. Реабилитация в ОИТ зачастую недостаточна, а иногда она не проводится вовсе. Пациенты нередко считаются "слишком тяжелыми" для физической активизации на ранних стадиях заболевания. Их детренированность усугубляется и в дальнейшем может осложняться. Ранняя мобилизация способна сократить период отмены искусственной вентиляции легких и является основной для функционального восстановления больного. Следует отметить, что физиотерапия не оказывает негативного воздействия на воспалительные процессы у тяжелых пациентов. Вертикальное положение увеличивает легочный объем и улучшает газообмен, стимулирует симпатическую нервную систему и может уменьшать нагрузку на сердце. В ведении критически тяжелых больных для профилактики и лечения последствий иммобилизации и постельного режима должен участвовать физиотерапевт. Авторы выполнили критический обзор существующих на сегодняшний день данных по применению физиотерапии у взрослых критически тяжелых больных и разработали методы, позволяющие оптимизировать ее в следующих 3 случаях: ухудшение общефизического состояния и связанные с этим осложнения; респираторные заболевания; эмоциональные и коммуникативные проблемы. Физиотерапия позволяет улучшить общее состояние пациента благодаря не только мобилизации, но и эмоциональной поддержке и расширению круга общения. Участники рабочей группы подчеркивают важность следования принципам физической терапии, с одной стороны, и выбора индивидуальных методик лечения — с другой.

В раздел "Заметки из практики" вошло интересное наблюдение *Н.Ф.Левина и соавт.* "Клинико-морфологические особенности хламидийной пневмонии: анализ случая" и подробная работа *Н.Е.Чернеховской и соавт.* "Клинико-эндоскопическая диагностика инородных тел бронхов".

Зам. главного редактора журнала
"Пульмонология"

Н.А.Дидковский



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

Спас Эммануил 1686 г.

Изображение Христа в виде отрока следует словам пророка Исайи: "Итак сам Господь дал вам знамение; се Дева во чреве примет и родит Сына, и нарекут Ему имя: Эммануил". Эммануил в переводе с еврейского значит "с нами Бог". Изображение Христа-отрока на Руси принято называть Спас Эммануил. Хорошо известна икона с таким названием, принадлежащая кисти знаменитого живописца XVII в. Симона Ушакова, который был ведущим мастером Оружейной палаты, царским изобразителем. По его рисункам изготовлялись богатая утварь из драгоценных металлов. Он был автором фресок и миниатюр, расписывал знамена, чертил и украшал карты. Но особенно проявился его новаторский талант в живописи. Под влиянием образов западного искусства Симон Ушаков осуществил подлинный переворот в русском иконописании. Он первым начал отходить от условной плоскостной манеры письма, традиционной для Руси. Фигуры и лица его живописных персонажей с помощью удачно положенных теней приобрели иллюзионистическую объемность. Они стали более походить на живых людей. Неслучайно Симону Ушакову заказывали не только церковные образы, но и парсуны – так называли тогда портреты. Известно, что он неоднократно писал царя Алексея Михайловича, сохранилось погрудное изображение военачальника Михаила Скопина-Шуйского. Эта новая манера письма пришлась по душе современникам мастера, у него было много учеников и последователей. Икона "Спас Эммануил" создана им в последний год жизни и удачно демонстрирует особенности его художественного стиля. Он изобразил оплечный образ Спаса Эммануила с соблюдением всех канонических требований: высокий лоб мудреца, недетский серьезный взгляд, одежды, крестчатый нимб, но Христос, изображенный Симоном Ушаковым, стал более земным, он ближе к миру людей.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Авдеев С.Н.

Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии ... 5

Клинические рекомендации

Госселлинг Р., Ботт Дж., Джонсон М., Дин Е., Нава С., Норренберг М., Шенхофер Б., Стиллер К., ван де Ле Х., Винсент Дж.Л.

Физическая терапия у взрослых больных с критическими состояниями: клинические рекомендации по физической терапии критически тяжелых больных рабочей группы Европейского респираторного общества и Европейского общества интенсивной терапии 21

Оригинальные исследования

Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.

Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 33

Кузьмина Е.В., Ефимова Е.Г., Кораблин П.Н., Лебедева Л.В., Стипакова А.В.

Менеджмент лечебного процесса при внебольничной пневмонии 42

Дубовская Л.В., Колеснева Е.В., Федорович С.В., Денисевич Н.П., Вологовский И.Д.

Протеомный анализ плазмы крови больных хроническим бронхитом 47

Гусейнов А.А.

Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких 51

Шишкин О.И., Богданец А.И., Зильбер Э.К., Ерофеевская Ю.В.

Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике 56

Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Лель Н.В.

Клинико-морфологические сопоставления острых абсцессов легких 60

Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н.

Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов 65

Поровский Я.В., Завадовская В.Д., Тетенев Ф.Ф., Огородова Л.М.

Изменения регионарной перфузии легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 70

Вахрушев Я.М., Жукова И.В.

Современные рекомендации по ведению больных бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинических условиях 74

Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н., Либердовская Е.Д.

Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой 77

Ермакова Е.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П.

Особенности биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы 82

Ревякина В.А., Агафонов А.С., Лаврова Т.Е., Филатова Т.А.

Современные тенденции в терапии бронхиальной астмы у детей 87

Никитин А.В., Есауленко И.Э., Шаталова О.Л.

Анализ эффективности лечения лазеропунктурой хронического риносинусита у больных бронхиальной астмой 93

Обзоры

- Виниток Ю.Л., Гулицкий К.Э., Зеленин Г.Б.**
Новая методика неинвазивного обследования легких на основе применения
Vibration Response Imaging96
- Овчаренко С.И., Капустина В.А.**
Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин102
- Климанов И.А., Соодаева С.К.**
Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры
оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта113

Заметки из практики

- Чернеховская Н.Е., Мальцева И.М., Коржева И.Ю., Поваляев А.В.,
Макарова Г.И.**
Клинико-эндоскопическая диагностика инородных тел бронхов120
- Левин Н.Ф., Скипский И.М., Радченко В.Г., Смольская Г.П., Харченко М.М.**
Клинико-морфологические особенности хламидийной пневмонии:
анализ случая124

Юбилейные даты

- Евгений Иванович Чазов. К 80-летию со дня рождения127

Новости ERS

Contents

Editorial

- Avdeev S.N.**
Aspiration pneumonia: current diagnostic and treatment approaches5

Clinical guidelines

- Gosselink R., Bott J., Johnson M., Dean E., Nava S., Norrenberg M., Schönhofe B.,
Stiller K., van de Leur H., Vincent J.L.**
Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations
of the European Respiratory Society and European Society of Intensive
Care Medicine Task Force on physiotherapy for critically ill patients21

Original studies

- Baymakanova G.E., Zubairova P.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G.**
Clinical features and course of community-acquired pneumonia in patients
with chronic obstructive pulmonary disease33
- Kuzmina E.V., Efimova E.G., Korablin P.N., Lebedeva L.V., Stipakova A.V.**
Management of treatment process in community-acquired pneumonia42
- Dubovskaya L.V., Kolesneva E.V., Fedorovich S.V., Denisevich N.P., Volotovskiy I.D.**
Analysis of plasma proteome for diagnosis of chronic bronchitis47
- Guseinov A.A.**
Acoustic analysis of breathing sounds in diagnosis of pulmonary diseases51
- Shishkin O.I., Bogdanets A.I., Zilber E.K., Erofeevskaya J.V.**
Assessment of respiratory function using forced oscillations method
in patients undergoing anesthesia56
- Shoikhet Ya.N., Lepilov A.V., Motin Yu.G., Lel N.V.**
Clinical morphology of acute lung abscess60
- Madaeva I.M., Petrova V.A., Kolesnikova L.I., Shevyrtalova O.N.**
Obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome and lipid peroxidation65

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

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

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),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Усенко Ю.Д. (Киев),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Voisin C. (Франция),
Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке
представительства компании
AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания)
в г. Москве

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс: 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

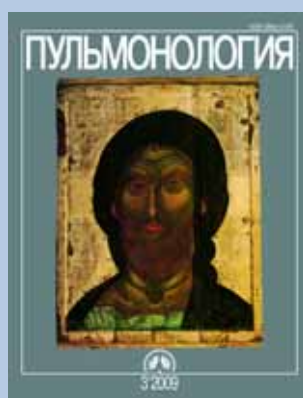
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Редактор Дергачева О.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 15.05.2009. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 546
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2009

Porovsky Ya.V., Zavadovskaya V.D., Tetenev F.F., Ogorodova L.M. Regional pulmonary perfusion in Chernobyl clean-up workers	70
Vakhrushev Ya.M., Zhukova I.V. Current guidelines for management of asthma outpatients	74
Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Logvinenko N.I., Maksimov V.N., Liberdovskaya E.D. Clinical and genetic analysis in patients with bronchial asthma	77
Ermakova E.V., Perelman Yu.M., Kolosov V.P. Peculiarities of brain bioelectric activity depending on severity of bronchial asthma	82
Revyakina V.A., Agafonov A.S., Lavrova T.E., Filatova T.A. Current approach to therapy of childhood asthma	87
Nikitin A.V., Esaulenko I.E., Shatalova O.L. Treatment of chronic sinusitis in patients with bronchial asthma using laser puncture	93
Reviews	
Vinshtok Yu.L., Gulitsky K.E., Zelenin G.B. Novel technique of non-invasive lung investigation with Vibration Response Imaging	96
Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Chronic obstructive pulmonary disease: particularities in women	102
Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Mechanisms of production of exhaled breath condensate and oxidative markers in respiratory diseases	113
Practical notes	
Chernekhovskaya N.E., Maltseva I.M., Korsheva I.Yu., Povalyaev A.V., Makarova G.I. Clinical and endoscopic detection of foreign bodies in bronchi	120
Levin N.F., Skipsky I.M., Radchenko V.G., Smulskaya G.P., Kharchenkova M.M. Clinical and morphological features of pneumonia caused by Chlamydia: case analysis	124
Anniversaries	
Evgeny I. Chazov. By the 80 th birthday	127
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля

Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества
Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др.

Сравнение эффективности режимов неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности
Попова К.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В.



С.Н.Авдеев

Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdeev

Aspiration pneumonia: current diagnostic and treatment approaches

Ключевые слова: аспирационная пневмония, анаэробная инфекция.
Key words: aspiration pneumonia, anaerobic infection.

Аспирация определяется как случайное попадание орофарингеального или желудочного содержимого (эндогенных субстанций) или жидкости и твердых частиц (экзогенных субстанций) в нижние дыхательные пути [1, 2].

Аспирация из ротовой полости и носоглотки является одним из наиболее частых путей проникновения микроорганизмов в дыхательные пути, другие механизмы (ингаляция, гематогенное распространение, контактное проникновение из очага инфекции) играют гораздо меньшую роль в генезе пневмонии [3, 4]. Однако, несмотря на то, что аспирация является основным механизмом поступления патогена в дыхательные пути как при внебольничной, так и госпитальной пневмонии, аспирационной принято называть только пневмонию, развившуюся у больных после документированного эпизода массивной аспирации или при наличии факторов риска [1, 5–7]. В соответствии с современной классификацией аспирационную пневмонию выделяют в особый класс [8]. Данный термин не является идеально точным, ведется дискуссия о целесообразности его использования, предлагается другие варианты, например "анаэробная пневмония" [9, 10]. Однако, несмотря на то, что анаэробы действительно являются наиболее частыми причинными факторами аспирационной пневмонии [11, 12], в ее генезе могут быть задействованы и аэробные микроорганизмы [1].

Аспирация содержимого ротовой полости и носоглотки является частым событием у здоровых людей во время сна. В нескольких исследованиях при ирригации носоглотки раствором с радиоактивной меткой аспирация была документирована у 45–50 % здоровых лиц, у 70 % пожилых людей (старше 75 лет) и у 70 % больных с нарушением уровня сознания [13–15]. Однако не каждая аспирация ведет к развитию пневмонии. Возникновение пневмонии зависит от числа бактерий, достигающих терминальных бронхиол (размер инокулюма), вирулентности бактерий, а также от защиты нижних дыхательных путей. Статус защитной системы определяет, будет ли микро-

организм размножаться и вызывать пневмонию или, наоборот, будет ли он уничтожен факторами защиты.

Итак, для развития аспирационной пневмонии необходимы 2 условия [7]:

- 1) нарушение местных факторов защиты дыхательных путей: закрытия глотки, кашлевого рефлекса, активного мукоцилиарного клиренса и др.;
- 2) патологический характер аспирационного материала: высокая кислотность, большое количество микроорганизмов, большой объем материала и др.

Аспирационные синдромы

Аспирация может приводить к различным последствиям: от полного отсутствия каких-либо клинических событий до развития острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома и даже смерти больного [1, 7]. В 1975 г. J.G. Bartlett и S.L. Gorbach предложили рассматривать аспирационный синдром как "тройную угрозу", компонентами которой являются: 1) механическая обструкция дыхательных путей; 2) химический (или аспирационный) пневмонит (неинфекционное повреждение легких, связанное с "прямым" действием желудочного сока); 3) бактериальная пневмония [6]. Хотя очевидно, что лишь последний аспирационный синдром может быть отнесен к категории аспирационной пневмонии, первые 2 можно рассматривать как состояния, предрасполагающие к ее развитию [1, 7].

Характер материала, аспирированного в дыхательные пути, имеет огромное значение в патогенезе аспирационных синдромов (табл. 1). Нормальная микрофлора ротоглотки содержит анаэробы в концентрации 10^8 микроорганизмов / мл (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, анаэробные кокки) и аэробы в концентрации 10^7 микроорганизмов / мл (в основном, кокки) [6, 16]. Число микроорганизмов снижается у людей без зубов и значительно повышается при наличии гингивита и периодонтита — до 10^{11} микроорганизмов / мл [17]. Высокая концентрация

Таблица 1
Аспирационные синдромы

Аспирированный материал	Следствие аспирации	Клиническая картина	Терапия
Кислота	Химический пневмонит	Острая одышка, тахипноэ, тахикардия; ± цианоз, бронхоспазм, лихорадка. Мокрота: розовая, пенистая. Рентген: инфильтраты в 1 или 2 нижних долях. Гипоксемия	Удаление секрета из трахеи; респираторная поддержка; внутривенное введение растворов
Инертные жидкости	Механическая обструкция; рефлекторный спазм дыхательных путей	Острая одышка ± апноэ; отек легких	Удаление жидкости из трахеи; респираторная поддержка; β ₂ -агонисты
Твердые частицы	Механическая обструкция	Зависит от уровня обструкции: от внезапного апноэ и смерти больного до развития хронического кашля ± рецидивирующих инфекций	Удаление частиц; антибиотики при предполагаемой инфекции
Орофарингеальные бактерии	Аспирационная пневмония	Обычно постепенное начало. Кашель, лихорадка, гнойная мокрота. Рентген: инфильтрат в "зависимых" зонах легких ± полости	Антибиотики

микроорганизмов в аспирате, а также наличие в нем высоковирулентных патогенов обеспечивает преодоление защитных сил макроорганизма и развитие бронхолегочной инфекции.

Химические свойства аспирата также являются фактором, определяющим характер повреждения легких. Очень низкий pH аспирата (< 2,5) приводит к развитию химического пневмонита [1, 7, 18]. Тяжесть химического пневмонита тесно связана с объемом аспирата и концентрацией в нем ионов водорода. В экспериментальных работах было показано, что пневмонит не развивается при pH > 2,5 [19]. Данный тип поражения легких приводит к нарушению барьера слизистой дыхательных путей, повышая тем самым риск развития инфекции.

Аспирация небольших порций желудочного сока не приводит к манифестному химическому пневмониту, однако длительная микроаспирация вызывает хронические заболевания дыхательных путей и паренхимы легких – облитерирующий бронхиолит, легочный фиброз и криптогенную организующуюся пневмонию [20–25].

Низкая кислотность желудочного содержимого также является фактором риска развития аспирационной пневмонии. У госпитализированных больных при pH желудочного сока > 3,5–4,0 происходит колонизация желудка грамотрицательными бактериями, поэтому вмешательства, повышающие pH же-

лудка (H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы), могут рассматриваться как факторы риска аспирационной пневмонии, особенно у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [26].

Большой объем аспирата или наличие крупных частиц в аспирированном материале приводит к механической обструкции дыхательных путей, вызывая развитие ателектазов, застой бронхиального секрета и повышая риск развития легочной инфекции [27].

Состояния, предрасполагающие к развитию аспирационной пневмонии

К факторам риска развития аспирационных состояний относятся снижение уровня сознания, неврологические заболевания, нарушение глотания (дисфагия), нарушение функции кардиального сфинктера пищевода, зондовое питание, интубация трахеи, анестезия глотки, рвота, алкоголизм, плохое гигиеническое состояние полости рта и др. (табл. 2) [7, 17].

Во время комы практически любой этиологии (инсульты и другие цереброваскулярные события, передозировка снотворных, транквилизаторов и наркотических препаратов), судорожных состояний, общей анестезии происходит нарушение нормального глоточного рефлекса, и секрет ротоглотки и содержимого желудка затекает в дыхательные пути. Аспирация встречается приблизительно у 40–50 %

Таблица 2
Состояния, предрасполагающие к развитию аспирации

Факторы риска	Состояния
Нарушение сознания	Алкоголизм; судороги; инсульт; травма головы; общая анестезия; передозировка наркотиков / седативных препаратов
Дисфагия	Заболевания пищевода: стриктура пищевода, рак, дивертикул, трахеоезофагеальная фистула, недостаточность кардиального сфинктера
Неврологические нарушения	Рассеянный склероз; болезнь Паркинсона; мажестия; бульбарный и псевдобульбарный паралич
Механическое нарушение естественных защитных барьеров организма	Назогастральный зонд; эндотрахеальная трубка, трахеостомия; эндоскопия желудка; бронхоскопия
Другие	Рвота; обструкция выходного отдела желудка; анестезия глотки; положение лежа на спине; гипергликемия; пожилой возраст

больных после перенесенного инсульта, и риск развития пневмонии у них в 7 раз выше по сравнению с пациентами, у которых аспирации не было [28, 29]. Глубина нарушения сознания тесно связана с риском развития аспирационной пневмонии: так, в исследовании *F.Adnet* и *F.Baud* аспирация чаще развивалась у больных с низким количеством баллов по шкале Глазго (< 12 баллов) [30].

У больных, находящихся в бессознательном состоянии, на риск развития аспирации большое влияние оказывает положение тела больного [31]: чаще всего аспирация встречается при положении больного на спине, в положении полусидя риск аспирационной пневмонии снижается в 3 раза [32]. В одном из исследований было показано, что наиболее неблагоприятными для больных с передозировкой лекарственных препаратов являлись положение на спине (39 % случаев аспирационной пневмонии) и на боку (37–45 %), а реже всего пневмония развивалась у пациентов в положениях полусидя (11 %) и лежа на животе (8 %) [33].

Дисфагия является одним из самых сильных факторов-предикторов развития аспирационных пневмоний [34]. В проспективном исследовании *J.E.Croghan et al.* было обнаружено, что в течение 12 мес. аспирационная пневмония возникла у 50 % пациентов с дисфагией, документированной во время видеофлюорографии, в то время как в группе больных без подтвержденной дисфагии за тот же срок пневмония была выявлена в 12,5 % случаев [35]. В другом крупном исследовании с участием 189 пожилых людей, находящихся в домах ухода (домах инвалидов), было установлено, что дисфагия является важным, но не единственным фактором риска развития аспирационной пневмонии [36].

Во многих исследованиях показана связь между нарушением моторики пищевода и частотой развития аспирационной пневмонии: при гастроэзофагеальном рефлюксе и болезнях пищевода [37, 38], состояниях после гастроэктомии [39], при зондовом питании [40]. Нарушения глотания и моторики пищевода часто могут сочетаться, что свидетельствует об общих патофизиологических механизмах этих нарушений [41, 42].

Назогастральный зонд — частый фактор риска аспирации [26, 44, 45], основной причиной которой в этом случае является нарушение закрытия нижнего сфинктера пищевода, что облегчает развитие гастроэзофагеального рефлюкса [46]. По данным *J.Ibanez et al.*, у больных, получавших питание при помощи назогастрального зонда, частота развития гастроэзофагеального рефлюкса была в 2 раза выше по сравнению с пациентами, у которых зонд не использовался: 74 % vs 35 % ($p = 0,002$) [47]. Другие "инородные" устройства также усиливают риск аспирации [48]. Эндотрахеальная и трахеостомические трубки, особенно при давлении в манжетке < 18–20 см вод. ст., повышают риск развития аспирации и аспирационной пневмонии [49, 50]. Относительно недавно описаны случаи развития фатальной аспирации у больных при использовании ларингеальной маски [51].

Еще одним фактором риска является плохое гигиеническое состояние полости рта. В исследовании *S.E.Langmore et al.* было показано, что аспирационная пневмония может развиваться в зависимости от выраженности кариеса и частоты чистки зубов [36]. Ксеростомия также повышает риск развития аспирационной пневмонии: снижение скорости выработки слюны приводит к повышению в ней концентрации микроорганизмов, и, кроме того, предрасполагает к развитию гингивита; оба этих фактора значительно увеличивают бактериальную нагрузку аспираторного секрета [52–54].

Длительный прием алкоголя приводит к нарушению факторов иммунной защиты, кашлевого рефлекса и к орофарингеальной колонизации патогенными микроорганизмами — кроме традиционной анаэробной флоры, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными микроорганизмами (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) [55]. Высокая частота аспираций у алкоголиков связана с эпизодами бессознательных состояний во время алкогольных эксцессов, расстройствами сна, рвотой и моторными нарушениями пищевода [56].

Несмотря на то, что неврологические заболевания традиционно часто связываются с угрозой развития аспирации [57], следует отметить, что аспирация также очень часто возникает при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), застойной сердечной недостаточности, желудочно-кишечных заболеваниях, сахарном диабете. В исследовании *S.E.Langmore et al.* более 50 % всех случаев аспирационных пневмоний среди пожилых людей возникли на фоне ХОБЛ и желудочно-кишечных заболеваний [36].

Эпидемиология аспирационной пневмонии

На долю аспирационной пневмонии приходится ~10 % всех случаев внебольничной пневмонии [58–61]. В канадском проспективном когортном исследовании с участием 1 946 больных, госпитализированных в стационар по поводу пневмонии, было выявлено, что риск развития аспирационной пневмонии у пациентов, проживающих в домах ухода, в 3 раза выше, чем у остальных лиц, — 30,0 % vs 10,3 % [62]. Летальность при аспирационной пневмонии была выше, чем при неаспирационной: 28 % vs 15 % больных, проживавших в домах ухода, и 19 % vs 7 % пациентов, проживавших дома [62].

Аспирационная пневмония имеет довольно большой удельный вес среди тяжелых пневмоний. Так, по данным мультицентрового исследования *O.Leroy et al.*, у ~23 % больных пневмонией в ОИТ была аспирационная пневмония [63]. У данной категории больных потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляла 63 %, септический шок наблюдался у 13 %, а общая летальность составила 22 %. К независимым факторам риска летального исхода от тяжелой аспирационной пневмонии относились: неэффективная стартовая антибиотикотерапия ($p = 0,0001$), положительная культура крови ($p = 0,0001$), суперинфекция, приобретенная

в стационаре ($p = 0,0054$) и потребность в инотропной поддержке ($p = 0,0078$). В исследовании *A.El-Solh et al.*, также посвященном тяжелой аспирационной пневмонии в условиях ОИТ ($n = 95$), госпитальная летальность больных составила 37 %, однако, в отличие от исследования *O.Leroy et al.*, в нем принимали участие пациенты, проживавшие в домах ухода [64]. Гипоальбуминемия ($p < 0,001$) и сопутствующие заболевания ($p < 0,001$) были признаны независимыми факторами неблагоприятного прогноза при тяжелой аспирационной пневмонии.

По данным крупного обсервационного исследования, в котором изучались истории болезни 318 880 взрослых пациентов, перенесших хирургические операции в 52 больницах Мэриленда (США) в 1999–2000 гг., средняя частота развития аспирационной пневмонии составила 0,8 % (до 1,9 % в некоторых случаях) [65]. Риск развития аспирационной пневмонии зависел от вида оперативного вмешательства и существенно возрастал при проведении трахеостомии (до 19,1 %), торакальных (до 2,1 %) и неврологических (до 1,4 %) операций. Независимыми факторами риска аспирационной пневмонии являлись: мужской пол, возраст > 60 лет, деменция и ряд сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, опухоли, почечная недостаточность, патология печени). Аспирационная пневмония у хирургических больных приводила к частому переводу больных в ОИТ (отношение шансов (ОШ) – 4,0; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 3,0–5,1), росту госпитальной летальности (ОШ – 7,6; 95%-ный ДИ – 6,5–8,9), увеличению пребывания больных в стационаре (в среднем на 9 дней; 95%-ный ДИ – 8–10 дней) и повышению экономических затрат (в среднем на 22 000 долл. США, 95%-ный ДИ – 19 000–25 000 долл. США) [65].

Риск аспирации и аспирационной пневмонии очень высок у больных, получающих ИВЛ и зондовое питание одновременно. В проспективном исследовании *N.A.Metheny et al.*, в котором участвовали

360 таких пациентов, эпизоды хотя бы одной аспирации (по данным анализа пепсина в трахеальном секрете) были выявлены у 320 человек (88,9 %) [45]. Риск развития аспирационной пневмонии прогрессивно увеличивался с каждым днем проведения ИВЛ – от 24 % в 1-й день до 48 % на 4-й день. Факторами риска аспирации были низкое положение головы больного ($p = 0,024$), эпизоды рвоты ($p = 0,007$), зондовое питание ($p = 0,009$), количество баллов по шкале Глазго < 9 ($p = 0,021$), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($p = 0,033$). Наиболее сильными независимыми факторами риска аспирационной пневмонии являлись сама аспирация ($p < 0,001$), использование миорелаксантов ($p = 0,002$) и выраженная седация больного ($p = 0,039$). Развитие у больных аспирационной пневмонии приводило к удлинению срока пребывания в стационаре в среднем на 3,5 дня ($p = 0,023$), в ОИТ – на 3,8 дня ($p = 0,004$) и времени проведения ИВЛ – на 4,3 дня ($p = 0,001$).

Клиническая картина, течение и прогноз аспирационной пневмонии

Аспирационная пневмония вызывается микроорганизмами, в нормальных условиях колонизирующими верхние дыхательные пути, т. е. маловирулентными бактериями – в большинстве случаев анаэробами [7]. Она может рассматриваться как плеврорегочная инфекция, которая при отсутствии терапии проходит такие этапы развития, как пневмонит (пневмония; рис. 1), некротизирующая пневмония (формирование очагов деструкции размерами < 1 см, без уровней жидкости; рис. 2), абсцесс легких (одиночные или множественные полости размерами > 2 см; рис. 3) и эмпиема плевры (рис. 4) [16, 66, 67].

Распределение аспирированного материала, а следовательно, и локализация инфекционных очагов в легких зависит от положения тела больного в момент аспирации и гравитационных сил [68]. Чаше всего аспирационная пневмония развивается в задних сегментах верхних долей и верхних сегментах нижних долей легких, если аспирация произошла, когда больной находился в горизонтальном положении, и в нижних долях (больше справа), если пациент находился в вертикальной позиции (зависимые сегменты) [20, 68].



Рис. 1. Аспирационная пневмония в нижней доле левого легкого



Рис. 2. Некротизирующая пневмония (несколько полостей распада) в верхней доле правого легкого



Рис. 3. Абсцесс в области правого корня легкого с уровнем жидкости. Сегментарный ателектаз средней доли правого легкого со смещением малой междолевой щели

В отличие от пневмонии, вызванной типичными внебольничными штаммами (пневмококк), аспирационная пневмония развивается постепенно, без четко выраженного острого начала (табл. 3) [6, 7, 11, 12]. У многих больных через 8–14 дней после аспирации формируются абсцессы легких или эмпиема. При появлении очагов деструкции примерно у $1/2$ больных отмечается продукция мокроты со зловонным гнилостным запахом, возможно развитие кро-вохарканья. Отсутствие гнилостного запаха даже при

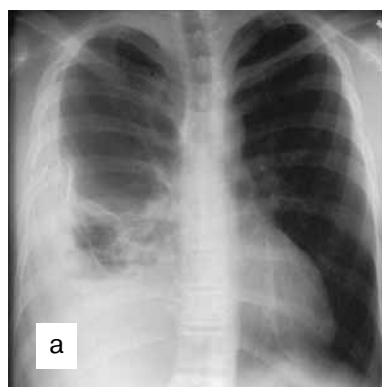


Рис. 4. Рентгенография грудной клетки: правосторонняя эмпиема плевры (а); компьютерная томография грудной клетки того же больного: правосторонняя эмпиема плевры с наличием воздуха, консолидация нижней доли правого легкого с множественными абсцессами (б)

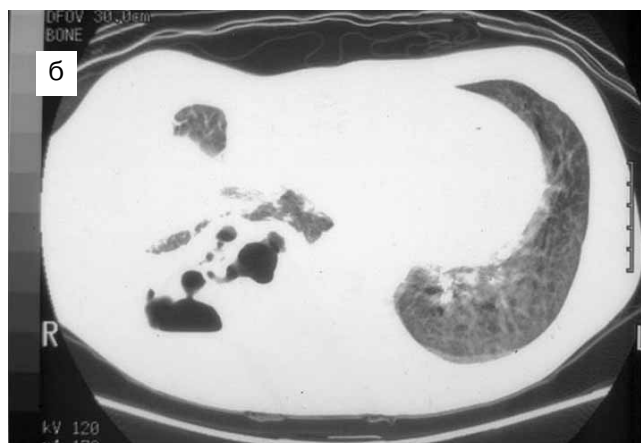


Таблица 3
Сравнение клинических признаков
аспирационной анаэробной и внебольничной
пневмококковой пневмонии [12]

Признаки	Аспирационная пневмония	Пневмококковая пневмония
Факторы риска аспирации, %	59	23
Опухоль легкого, %	17	6
Длительность симптомов до госпитализации, дни	4,5	2,6
Озноб, %	0	46
Зловонная мокрота, %	18	0
Последующее развитие абсцесса, %	20	0
Бактериемия, %	0	15

формировании абсцесса не исключает значения анаэробов в генезе аспирационной пневмонии, т. к. некоторые анаэробные микроорганизмы не приводят к образованию продуктов метаболизма, обладающих гнилостным запахом [70]. Другие симптомы аспирационной пневмонии не отличаются от других форм пневмонии — кашель, диспноэ, плевральные боли, лихорадка, лейкоцитоз, однако у многих больных их развитию предшествуют проявления в течение нескольких дней, а иногда и недель таких маловыраженных клинических признаков, как слабость, субфебрильная лихорадка, кашель, у некоторых больных — снижение веса и анемия [7, 70]. При аспирационной пневмонии, вызванной анаэробами, обычно не бывает озноба [7, 11]. К важным особенностям клинической картины можно отнести фоновые состояния: эпизоды нарушения сознания, дисфагию, алкоголизм, болезни пародонта и др.

В диагностике аспирационной пневмонии могут оказаться полезными следующие ключевые положения: документированная аспирация или наличие факторов, предрасполагающих к развитию аспирации; мокрота с гнилостным запахом; пневмония в зависимых сегментах; некротизирующая пневмония или формирование абсцесса, эмпиема плевры; отсутствие роста микроорганизмов, изолированных из плевральной полости, в аэробных условиях [6, 7, 11]. Характерные клинические особенности аспирационной пневмонии представлены в табл. 4.

При наличии абсцесса легких среди прочих диагностических процедур необходимо выполнить фибробронхоскопию, т. к. нередко (до 36 % в некоторых исследованиях) рентгенологическая картина абсцесса легких может быть неотличима от бронхогенной карциномы с распадом (чаще всего — при плоско-клеточном раке) [71, 72].

Следует отметить, что летальность больных с аспирационной пневмонией довольно высока, и, по данным исследований последнего 10-летия, колеблется от 13 до 37 % [62–65, 73]. Показатели госпитальной летальности и факторы-предикторы летального исхода у таких пациентов представлены в табл. 5. Смертность при аспирационных абсцессах легких — около 20 %, причем она связана с размером полости абсцесса, его локализацией (неблагоприятной является локализация абсцесса в нижней доле правого легкого)

Таблица 4
Характерные клинические особенности
аспирационной пневмонии

Постепенное начало;
документированная аспирация или факторы, предрасполагающие к развитию аспирации;
отсутствие ознобов;
зловонный запах мокроты, плевральной жидкости;
локализация пневмонии в "зависимых" сегментах;
некротизирующая пневмония, абсцесс, эмпиема;
наличие газа над экссудатом в плевральной полости;
красная флюоресценция мокроты или плевральной жидкости в ультрафиолетовом свете (инфекция, вызванная <i>Porphyrromonas</i>);
отсутствие роста микроорганизмов в аэробных условиях

и причинными патогенами: 44 % — при наличии *Klebsiella pneumoniae*, 50 % — *Staphylococcus aureus* и 83 % — *Pseudomonas aeruginosa* [74].

Микробиология аспирационной пневмонии

Причиной большинства случаев аспирационной пневмонии являются анаэробы, чаще всего комбинация этих микроорганизмов (как минимум 2 патогена), или комбинация анаэробов и аэробов [11, 12, 75, 76]. По данным некоторых исследований, у 1 больного с аспирационной пневмонией в среднем обнаруживают 3–4 микроорганизма [73, 77]. Роль анаэробов в генезе аспирационной пневмонии была впервые установлена в 70-х гг. XX в. при использовании для забора материала метода транстрахеальной аспирации (ТТА), который заключается в пункции трахеи и аспирации секрета [11, 12, 78]. Структура патогенов, вызывающих аспирационную пневмонию, осталась прежней, изменения претерпела таксономическая классификация некоторых микроорганизмов [79, 80]. Что касается процентного соотношения анаэробов и аэробов в генезе аспирационной пневмонии, единого мнения здесь в настоящее время нет. Некоторые эксперты сводят их значение к минимуму [1], другие считают, что на их долю приходится до 85–93 % всех причин аспирационной пневмонии [16].

По мнению *H.A.Cassire* и *M.S.Niederman*, около 50 % всех случаев аспирационной пневмонии вызва-

ны анаэробами, 40 % — ассоциацией анаэробных и аэробных микроорганизмов и 10 % — аэробами [17]. Микробиологическая картина аспирационной пневмонии, по данным недавно выполненных исследований, представлена в табл. 6. В 2 последних исследованиях [64, 73] общая доля анаэробов в структуре возбудителей аспирационной пневмонии заметно отличается от данных других работ [77, 81]: 20–21 % vs 78–80 %. Такие различия могут быть связаны с методологическими особенностями исследований: в тех работах, где получено небольшое число анаэробов, большинство больных до забора материала получали антибиотики широкого спектра действия, что могло внести существенные искажения в общую микробиологическую статистику [82].

Наиболее частыми анаэробными микроорганизмами, вызывающими аспирационную пневмонию, являются *Prevotella melanogenica* (ранее относившиеся к роду *Bacteroides*), *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas spp.* (ранее относившиеся к роду *Bacteroides*), микроаэрофильные стрептококки. Кроме того, определенное значение также имеют и микроорганизмы рода *Bacteroides* (*B. buccae*, *B. oris*, *B. oralis* и др.), однако роль *Bacteroides fragilis* при аспирационной пневмонии преувеличена [17]. В некоторых исследованиях до 12 % случаев аспирационной пневмонии были обусловлены микроорганизмом *Veilonella parvula* [83]. Все перечисленные микроорганизмы менее вирулентны, по сравнению с аэробами — возбудителями внебольничных пневмоний, с чем и связано менее бурное течение воспалительного процесса. Исключение составляет *Fusobacterium necrophorum*, который обладает исключительно вирулентными свойствами [11], но сейчас встречается очень редко.

Получение культуры анаэробных микроорганизмов является довольно сложной задачей и требует соблюдения как минимум 3 условий: правильный забор материала, его транспорт и посев на специальные среды.

Следует подчеркнуть, что экспекторированная мокрота не может быть использована для получения культуры анаэробов, т. к. они в норме в больших количествах присутствуют в верхних дыхательных путях и неизбежно контаминируют мокроту [84]. При

Таблица 5
Госпитальная летальность и факторы-предикторы летального исхода у больных с аспирационной пневмонией, по данным исследований

Исследование	Больные	Летальность, %	Факторы риска летального исхода
<i>O.Leroy et al.</i> [63]	n = 116, тяжелая пневмония, ОИТ	22	Неэффективная стартовая антибиотикотерапия; положительная культура крови; суперинфекция, приобретенная в стационаре; потребность в инотропной поддержке
<i>J.H.Kozlow et al.</i> [65]	n = 2 636, больные хирургического профиля	24	ND
<i>A.El-Solh et al.</i> [64]	n = 95, тяжелая пневмония, ОИТ, больные из домов ухода	37	Гипоальбуминемия; количество сопутствующих заболеваний
<i>M.Allewert et al.</i> [73]	n = 95, больные в отделении стационара	13	SAPS > 30 баллов
<i>M.R.Shariatadeh et al.</i> [62]	n = 289, 46 % больных из домов ухода	23	Пребывание в домах ухода (28 % vs 19 % у больных, живущих дома)

Примечание: SAPS – Simplified Acute Physiological Score (шкала тяжести больных); ND – данные не представлены.

Таблица 6

Микробиологическая картина аспирационной пневмонии, по данным недавно выполненных исследований

	J.M.J.Hammond et al. [77]	A.De et al. [81]	A.El-Sohl et al. [64]	M.Allewert et al. [73]
Положительные культуры, n больных	23	17	54	58
Особенности больных	Абсцесс легких	Абсцесс легких	Больные из домов ухода	80 % пациентов с внебольничной аспирационной пневмонией
Методы заборы материала	ЗЩБ	ТТИА	ЗЩБ	ЗЩБ, ЗБАЛ
Анаэробные бактерии, %	78	100	20	21
Аэробные бактерии, %	48	74,5	80	79
Анаэробные и аэробные бактерии, %	26	74,5	11	?
Среднее число бактерий у 1 больного	3,4	1,1	1,2	3,6
Анаэробные бактерии, n				
<i>Prevotella spp.</i>	17	5	6	9
<i>Fusobacterium spp.</i>	4	5	3	1
<i>Bacteroides spp.</i>	4	2	1	2
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	11	5	1	6
<i>Veillonella spp.</i>	1	2	–	–
Аэробные грамположительные кокки, n				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	ND	5	6
<i>Streptococcus spp.</i>	7	ND	6	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	ND	8	14
Аэробные грамотрицательные бактерии, n				
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	ND	2	3
<i>Escherichia coli</i>	–	ND	13	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	ND	10	3
<i>Serratia spp.</i>	–	ND	8	–
<i>Proteus mirabilis</i>	–	ND	7	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	–	ND	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	ND	2	3

Примечание: ЗЩБ – защищенная щеточная биопсия; ЗБАЛ – защищенный бронхоальвеолярный лаваж; ТТИА – трансторакальная игловая аспирация.

наличии эмпиемы плевральная жидкость является хорошим источником для диагностики этиологии бронхолегочной инфекции [85]. Положительная гемокультура также позволяет идентифицировать причинный патоген, однако аспирационная пневмония нечасто связана с бактериемией [11, 12].

Забор материала из нижних дыхательных путей для получения анаэробных культур возможен при использовании методов, позволяющих избежать контаминации образца микрофлорой ротоглотки, – транстрахеальной аспирации (ТТА) и метода защищенной щеточной биопсии (ЗЩБ). Несмотря на хорошую информативность, ТТА в настоящее время используется гораздо реже, чем раньше, причиной этого являются недостатки метода: инвазивность, невозможность проведения процедуры у интубированных больных, риск кровотечения. Хорошей альтернативой ТТА является метод ЗЩБ – получение материала во время фибробронхоскопии при помощи бронхиальной щетки, защищенной от контаминации внутри двойного телескопического катетера, закрытого биодegradирующей пробкой [86, 87], и метод защищенного бронхоальвеолярного лаважа (ЗБАЛ) [88]. Данные методы в настоящее время широко используются для диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии, есть данные о применении ЗЩБ и ЗБАЛ при аспирационной пневмонии,

причем результаты микробиологических исследований материала нижних дыхательных путей, полученного при помощи ЗЩБ и ЗБАЛ, примерно такие же, как при использовании ТТА [77, 88].

При наличии абсцессов, близко расположенных к грудной клетке, для получения материала возможно проведение трансторакальной пункции под контролем флюороскопии или ультразвука, однако не исключено развитие пневмоторакса [81, 89–91].

Полученный материал должен быть немедленно помещен в анаэробную среду (транспортная емкость с анаэробной средой) и как можно быстрее доставлен в микробиологическую лабораторию. Определенное значение может иметь и среда для культивирования анаэробов, некоторые авторы отмечают лучшие результаты при использовании свежеприготовленного мясного дрожжевого VL-агара по сравнению с кровяным CDC-агаром [92].

Среди аэробных бактерий в генезе аспирационной пневмонии участвуют такие микроорганизмы, как *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *H. influenzae*, *Eikenella corrodens*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* [63, 77, 91, 93, 94]. Аэробные микроорганизмы особенно часто высеваются при нозокомиальной аспирационной пневмонии, кроме того, их доля очень высока среди больных с тяжелой аспирационной пневмонией, требующей

госпитализации в ОИТ [63, 93]. Объяснением такого различия микробного пейзажа по сравнению с внебольничной аспирационной пневмонией является активная колонизация аэробными микроорганизмами (особенно грамотрицательными) ротоглотки и параназальных синусов у тяжелых больных, находящихся в стационаре [95, 96]. Среди пациентов, живущих в домах ухода, также отмечен высокий процент колонизации ротоглотки грамотрицательными бактериями [97, 98].

Роль анаэробов в генезе нозокомиальных аспирационных пневмоний менее значима, по сравнению с аэробами, но насколько меньше — предмет научных дискуссий. В ряде исследований было показано, что доля анаэробов как причины госпитальных аспирационных пневмоний может достигать 35 % [99], в то же время в недавно проведенном исследовании среди больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией анаэробы были обнаружены лишь у 1 из 143 человек [94]. Такие различия можно объяснить разными сроками взятия материала для получения культуры микроорганизмов, предшествующей антибактериальной терапией, методами культивирования бактерий и другими факторами [92, 100].

При строгом соблюдении всех правил сбора и культивирования анаэробов, *P. Dore et al.* показали, что анаэробы (*P. malanogenica*, *F. nucleatum*, *V. parvula*) были причиной 23 % случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии (у 30 больных из 130) [83]. Было также установлено, что анаэробы чаще выявляются у пациентов с ранней госпитальной пневмонией (первые 5 дней), при проведении оротрахеальной интубации, по сравнению с нозотрахеальной, и при более низком уровне сознания. Была доказана роль анаэробов в генезе госпитальных легочных инфекций: у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией и положительными культурами *Prevotella spp.* уровень антител к данным микроорганизмам (методы ELISA и *Western blot*) был значительно выше, чем у больных пневмонией, вызванной аэробами, у пациентов с заболеваниями зубов и у здоровых лиц ($p < 0,05$), т. е. налицо классический постулат: "виновные" бактерии вызывают сильный иммунный ответ [101]. В недавно опубликованном исследовании *R. Robert et al.*, в котором для забора материала из нижних дыхательных путей использовали ЗЩБ, доля анаэробов (*Prevotella spp.*, *F. nucleatum*, *V. parvula* и др.) среди положительных культур у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией составила 26,9 % [102]. У пациентов с положительными анаэробными культурами пневмония протекала тяжелее, чем у больных без них: летальность составила 50 % и 37 % соответственно.

Наконец, участие анаэробов в госпитальной аспирационной пневмонии доказывают данные о том, что использование антибактериальных препаратов, активных против анаэробов, приводило к лучшему клиническому исходу больных с госпитальной пневмонией к 10-му дню терапии, по сравнению с группой пациентов, получавших антибиотики, не активные против анаэробов [92]. В другом крупном

мультицентровом клиническом исследовании, посвященном сравнению эффективности пиперациллина / тазобактама и цефтазидима при вентилятор-ассоциированной пневмонии смертность была ниже среди больных, получающих пиперациллин / тазобактам [103]. Хотя в данном исследовании анаэробы не изучались, можно предположить, что различие летальности при использовании сравниваемых антибиотиков объясняется высокой активностью пиперациллина / тазобактама против анаэробов, которые могут быть причиной госпитальной пневмонии.

Терапия аспирационной пневмонии

Антибактериальная терапия составляет основу лечения аспирационной пневмонии. Выбор антибиотика зависит от тяжести заболевания, окружения, в котором возникла пневмония, и наличия или отсутствия факторов риска колонизации дыхательных путей грамотрицательными микроорганизмами [17].

Так как основной причиной аспирационной пневмонии, развившейся вне стационара, являются анаэробы, назначаемые антибиотики должны быть активными против этих микроорганизмов. Поскольку получить культуры анаэробных микроорганизмов сложно, терапия в большинстве случаев является эмпирической. Традиционно в терапии аспирационной пневмонии и абсцесса легких долгое время использовался пенициллин G (бензилпенициллин), назначаемый внутривенно в относительно высоких дозах (12–20 млн Ед. в сутки) [104]. Однако, как показали исследования последних лет, ~25 % всех анаэробов продуцируют β -лактамазы, а среди *Bacteroides spp.* доля штаммов, резистентных к пенициллину, достигает 90 % [16, 70, 105]. Данные по резистентности основных анаэробов к антибактериальным препаратам с учетом результатов международных и отечественных исследований представлены в табл. 7 [67, 106].

Кроме того, участие в развитии аспирационной пневмонии аэробных бактерий (вместе с анаэробами или без них) также ставит под сомнение преимущество пенициллина G [93].

В эмпирической терапии аспирационной пневмонии эффективна комбинация внутривенных β -лактамов и метронидазола [107, 108]. Метронидазол обладает высокой активностью в отношении практически всех анаэробов, количество резистентных штаммов составляет ≤ 12 % (~20 % для *Porphyromonas spp.*) [67, 77]. Необходимо подчеркнуть, что метронидазол не должен назначаться в виде монотерапии, т. к. в ряде исследований при лечении анаэробных легочных инфекций до 50 % исходов такой антибактериальной терапии были неуспешными [109, 110]. Причинами столь низкой эффективности монотерапии метронидазолом являются: 1) отсутствие активности препарата в отношении микроаэрофильных и аэробных стрептококков, которые при аспирационной пневмонии присутствуют в культурах примерно в 50 % случаев; 2) относительно низкая активность метронидазола по отношению к грамположительным анаэробам [1].

Резистентность анаэробов к антибактериальным препаратам [67, 106]

Антибиотик	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Porphyromonas spp.</i>
Ампициллин, %	65	10	90	< 5	25
Амоксициллин / клавуланат, %	< 5	0	< 5	< 5	< 5
Ампициллин / сульбактам, %	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Цефперазон, %	3	< 5	35	< 5	15
Имипенем, %	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Меропенем, %	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Эртапенем, %	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Клиндамицин, %	3	0	22	< 5	< 5
Метронидазол, %	< 5	< 5	< 5	< 5	20
Моксифлоксацин, %	< 5	< 5	< 5	12	< 5

В современных международных и национальных руководствах для лечения аспирационной пневмонии рекомендовано использование "защищенных" пенициллинов, клиндамицина и карбапенемов [2, 3, 111].

"Защищенные" лактамы (комбинация β -лактама / ингибитор β -лактамаз) традиционно считаются препаратами 1-й линии в терапии анаэробной пневмонии [4, 112].

Высокая эффективность амоксициллина / клавуланата была продемонстрирована в мультицентровом проспективном исследовании *P. Germaud et al.*, в котором участвовали 57 больных с абсцессом легких, некротизирующей пневмонией и эмпиемой плевры (у 27 из них предшествующая антибактериальная терапия оказалась unsuccessful). Внутривенная терапия амоксициллином / клавуланатом была эффективной у 52 пациентов (91 %) [113]. В открытом исследовании *N. Fernandez-Sabe et al.* последовательная терапия амоксициллином / клавуланатом (внутривенно в дозе 2,0 / 0,2 г каждые 8 ч, затем *per os* в дозе 1,0 / 0,125 г каждые 8 ч) оказалась успешной у 100 % больных абсцессом легких и некротизирующей пневмонией (всего в исследовании участвовали 40 человек) [114].

Немецкая группа исследователей аспирационной пневмонии провела сравнение 2 режимов антибиотикотерапии у 70 госпитализированных больных с аспирационной пневмонией: ампициллин / сульбактам (2 / 1 г каждые 8 ч внутривенно) и клиндамицин (600 мг каждые 8 ч внутривенно) $\pm$ цефалоспорины II–III поколений [73]. Исследование носило открытый рандомизированный характер, средняя длительность терапии составила 23–24 дня. Показатель клинического ответа в группе терапии ампициллином / сульбактамом в конце курса антимикробной терапии был несколько выше, чем в группе клиндамицина — 73,0 % vs 66,7 %, но данное различие не было достоверным. Оба режима терапии хорошо переносились пациентами.

Кроме амоксициллина / клавуланата и ампициллина / сульбактама, высокой анаэробной активностью обладают также и другие "защищенные" β -лактаммы: амоксициллин / сульбактам, тикарциллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам и цефоперазон / сульбактам [115–120].

Клиндамицин более эффективен, чем пенициллин, в отношении анаэробов (в т. ч. и *Bacteroides spp.*). В настоящее время количество анаэробов, резистентных к клиндамицину, составляет около 5 % (4–22 % в группе *Bacteroides fragilis*) [77, 105]. В 2 сравнительных исследованиях эффективности пенициллина G и клиндамицина при некротизирующей пневмонии и абсцессе легких было показано, что при использовании клиндамицина удается чаще добиться клинического успеха, достигается более быстрое снижение лихорадки и реже возникают рецидивы легочной инфекции [121, 122]. В исследовании *F. Gudiol et al.*, включавшем 37 больных с некротизирующей пневмонией, успех антибактериальной терапии составил 18 случаев из 19 при использовании клиндамицина и 10 из 18 — при терапии пенициллином G [122].

M. Kadowaki et al. в проспективном рандомизированном исследовании сравнивали 4 режима антибиотикотерапии у 100 пожилых больных (старше 70 лет) с нетяжелой аспирационной пневмонией: 1) ампициллин / сульбактам (1,5 г 2 раза в сутки внутривенно); 2) ампициллин / сульбактам (3 г 2 раза в сутки внутривенно); 3) клиндамицин (0,6 г 2 раза в сутки внутривенно); 4) папиенем / бетамипром (0,5 г 2 раза в сутки внутривенно) [123]. Все режимы терапии оказались сравнимы по своей клинической эффективности (излечение наступило у 84 %, 76 %, 76 % и 88 % больных соответственно), длительности терапии (около 8–10 дней) и числу побочных эффектов (12–16 %). Однако среди больных, получавших терапию клиндамицином, к концу лечения не было ни одного случая появления новой инфекции метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA), в то время как в других группах терапии MRSA был обнаружен в 23–35 % случаев. Еще одним преимуществом терапии клиндамицином явилась его низкая стоимость — общие затраты на антимикробную терапию в группе клиндамицина были в 15–30 раз ниже, чем в группах сравнения.

Карбапенемы (имипенем, меропенем и эртапенем) также относятся к антибактериальным препаратам, обладающим высокой активностью против анаэробов, поэтому могут быть использованы при аспирационной пневмонии, особенно при тяжелом течении.

Имипенем и меропенем обладают примерно одинаковой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов [124]. В исследованиях *in vitro* доля анаэробов, чувствительных к имипенему и меропенему, приближается к 100 % [125, 126]. Активность нового карбапенема эртапенема в отношении анаэробов также очень высока: минимальная подавляющая концентрация (МПК₉₀) для *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Porphyromonas spp.* составляет $\leq 0,5$ мг/л [127, 128].

В одном из немногочисленных клинических исследований, посвященных использованию карбапенемов при внебольничной и нозокомиальной аспирационной пневмонии, эффективность монотерапии имипенемом / циластатином составила 78,6 %, клинический эффект отсутствовал у пациентов с инфекцией *P. aeruginosa* [129]. В другом недавнем исследовании терапия меропенемом у пожилых больных (средний возраст — 87 лет) с очень тяжелой аспирационной пневмонией оказалась эффективной в 61 % случаев [129].

К препаратам, обладающим плохой активностью при анаэробных инфекциях, а следовательно, и при аспирационных пневмониях, относятся аминогликозиды, офлоксацин, цiproфлоксацин, цефтазидим, цефтриаксон, азтреонам и триметоприм / сульфаметоксазол.

Из группы цефалоспоринов наибольшую активность по отношению к анаэробам имеют цефамидины (цефокситин и цефотетан), однако до 30 % микроорганизмов группы *B. fragilis* резистентны к ним (а в некоторых регионах мира, например в Тайване, — до 65 %) [130]. По данным исследований *in vitro* высокой антианаэробной активностью обладает новый антимикробный препарат из класса глицилциклинов тигециклин [131].

Среди перспективных препаратов для терапии аспирационных пневмоний необходимо отметить респираторные фторхинолоны — моксифлоксацин и гатифлоксацин [132]. При исследовании *in vitro* 97 % из 180 анаэробных микроорганизмов были чувствительны к моксифлоксацину [133]. В другом экспериментальном исследовании при изучении чувствительности 360 анаэробных штаммов к антибиотикам было показано, что МПК₉₀ моксифлоксацина для анаэробных кокков, *B. fragilis*, других *Bacteroides*, *Porphyromonas spp.* и *Prevotella spp.* составила $< 2,0$ мг/л [134]. В 1-м пилотном исследовании с участием всего 6 человек терапия моксифлоксацином привела к полному клиническому и рентгенологическому разрешению абсцессов легких в течение 4–8 нед. [135]. Терапия моксифлоксацином хорошо переносилась, и ни у одного больного не было отмечено рецидивов в течение последующих 0,5–3,0 лет. *S.R. Ott et al.* недавно представили результаты более крупного открытого рандомизированного исследования, в котором сравнивали режимы ступенчатой терапии моксифлоксацином и ампициллином / сульбактамом у 96 больных с аспирационной пневмонией и абсцессом легких [136]. Общий клинический ответ на проводимую терапию оказался иден-

тичным в обеих группах больных — 66,7 %, оба препарата хорошо переносились больными, несмотря на очень длительные сроки их назначения (при абсцессе легких максимальная длительность терапии моксифлоксацином составляла 158 дней, ампициллином / сульбактамом — 90 дней). Кроме того, во всех представленных исследованиях было отмечено удобство однократового приема моксифлоксацина, что повышало комплаенс к антимикробной терапии [135, 136].

Предложенные схемы антибактериальной терапии нуждаются в модификации при тяжелой пневмонии, при возникновении пневмонии в стационаре и наличии факторов риска колонизации дыхательных путей больного грамотрицательными микроорганизмами (табл. 8). В таких ситуациях причиной аспирационной пневмонии с высокой вероятностью становятся вирулентные аэробные патогены, поэтому рекомендовано дополнительное "прикрытие" также и от грамотрицательных микроорганизмов, а иногда и от MRSA [137]. Особую проблему представляют пневмонии, вызванные *P. aeruginosa* [138], поэтому в качестве препаратов эмпирической терапии можно рекомендовать комбинации антибиотиков, активных против *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин, цефтазидим, цефперазон) и против анаэробов (клиндамицин или метронидазол). Также возможно использование карбапенемов или "защищенных" пенициллинов в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами (табл. 9) [17]. После назначения эмпирической антимикробной терапии последующие посевы мокроты и трахеальных аспиратов (у интубированных больных) позволяют выявить *P. aeruginosa* и другие аэробные микроорганизмы и скорректировать дальнейшую терапию.

Путь назначения антибактериальной терапии определяется тяжестью аспирационной пневмонии. Пациенты с тяжелыми и осложненными формами заболевания должны получать препараты парентерально, при более легком течении могут назначаться таблетированные лекарственные средства. Ответ на антибактериальную терапию у 80 % больных с аспирационной пневмонией наступает в течение первых 5 дней лечения [6, 108]. Продолжительность курса антимикробной терапии у больных без абсцесса или эмпиемы составляет ~14 дней [105]. При абсцессе лихорадка может сохраняться ≥ 5 –10 дней, несмотря на адекватную антибактериальную терапию [105]. У пациентов с абсцессом и эмпиемой плевры парентеральная терапия должна продолжаться до получения клинического ответа (облегчение лихорадки, кашля и диспноэ, тенденция к нормализации лейкоцитоза), после чего, при условии нормальной абсорбции из желудочно-кишечного тракта, возможен переход на терапию антибиотиками *per os* (клиндамицин, амоксициллин / клавуланат и моксифлоксацин). Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии при абсцессе легких составляет 4–8 нед. [67, 105].

При наличии абсцесса легких и эмпиемы плевры могут понадобиться дополнительные мероприятия

Таблица 8
Факторы риска колонизации ротоглотки больных
грамотрицательными микроорганизмами

Кома;
снижение питательного статуса;
интубация трахеи или трахеостомия;
оперативное вмешательство;
сахарный диабет;
почечная недостаточность;
хронические легочные заболевания;
курение;
предшествующее использование антибиотиков в последние 3 мес.;
пребывание в домах ухода;
длительная госпитализация (> 3 нед.)

(бронхоскопия, хирургические методы). Дренаживание абсцессов часто достигается при обеспечении хорошей экспекторации мокроты и физиотерапевтических процедурах (перкуссия, вибрационный массаж). При медленном разрешении абсцесса, локальной обструкции бронхиального дерева (инородное тело, опухоль) адекватный дренаж может быть достигнут при помощи бронхоскопических методов, например путем установки катетера в полость абсцесса (т. е. с помощью трансбронхиальной катетеризации) [139–142]. Хирургическое вмешательство может понадобиться при больших размерах абсцесса (> 6 см) и при осложнениях абсцесса (легочное кровотечение, формирование бронхоплевральной фистулы) [143, 144]. Альтернативой хирургическому вмешательству может быть чрескожная катетеризация полости абсцесса, которая показана больным с периферической локализацией абсцесса, не отвечающим на антибиотики [145–147].

Помимо использования антибиотиков терапия эмпиемы плевры часто требует дополнительных процедур для дренирования плевральной полости: повторной аспирации экссудата, установки дренажной трубки, введения в плевральную полость фибринолитиков, торакоскопии, открытой торакотомии, хирургической декорткации плевры [148–150].

Литература

1. Marik P.E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 665–671.
2. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Aspiration pneumonia. Respirology 2004; 9: S35–S37.
3. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.
4. American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 388–416.
5. Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония. Рус. мед. журн. 2001; 9: 934–939.
6. Bartlett J.G., Gorbach S.L. The triple threat of aspiration pneumonia. Chest 1975; 68: 560–566.
7. Bartlett J.G. Aspiration pneumonia in adults. UpToDate. Last literature review for version 16.1: 2008.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внутрибольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006; 8: 54–86.
9. Jurado R.L., Franco-Paredes C. Aspiration pneumonia: a misnomer. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 1611–1612.
10. Hill M.K., Sanders C.V. Anaerobic disease of the lung. Infect. Dis. Clin. North Am. 1991; 5: 53–66.
11. Bartlett J.G., Gorbach S.L., Finegold S.M. The bacteriology of aspiration pneumonia. Am. J. Med. 1974; 56: 202–207.
12. Bartlett J.G. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1979; 119: 19–23.
13. Huxley E.J., Viroslav J., Gray W.R., et al. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am. J. Med. 1978; 64: 564–568.
14. Kikuchi R., Watanabe N., Konno T. et al. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 251–253.

Таблица 9
Выбор антибактериальных препаратов при аспирационной пневмонии

Внебольничная аспирационная пневмония / нетяжелая аспирационная пневмония	Госпитальная аспирационная пневмония / тяжелая внебольничная аспирационная пневмония
Режимы пероральной терапии	
Клиндамицин	
Амоксициллин / клавуланат или амоксициллин / сульбактам	
Моксифлоксацин	
Режимы внутривенной терапии	
Амоксициллин / клавуланат или ампициллин / сульбактам, или амоксициллин / сульбактам, или тикарциллин / клавуланат, или цефоперазон / сульбактам	Амоксициллин / клавуланат или ампициллин / сульбактам, или амоксициллин / сульбактам, или тикарциллин / клавуланат, или цефоперазон / сульбактам + левофлоксацин (или ципрофлоксацин)*, **
Клиндамицин ± цефалоспорины III поколения	Цефалоспорины III поколения + клиндамицин (или метронидазол)*, **
Цефалоспорины III поколения + метронидазол	Имипенем / циластатин или меропенем или эртапенем*, **
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин**

Примечание: * – при подозрении на инфекцию *P. aeruginosa* возможна комбинация данных препаратов с аминогликозидами или фторхинолонами; ** – при инфекции MRSA возможна комбинация данных препаратов с ванкомицином или линезолидом.

15. Gleeson K., Eggli D.F., Maxwell S.L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111: 1266–1272.
16. Bartlett J.G. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 16 (suppl. 4): S248–S255.
17. Cassire H.A., Niederman M.S. Aspiration pneumonia, lipoid pneumonia, and lung abscess. In: Baum G.L., Crapo J.D., Celli B.R., Karlinsky J.B., eds. New York: Lippincot-Raven; 1998. 645–655.
18. Teabeaut J.R. Aspiration of gastric contents: An experimental study. *Am. J. Pathol.* 1952; 28: 51–67.
19. Moran T.J. Experimental aspiration pneumonia: inflammatory and reparative changes produced by intratracheal injections of autologous gastric juice and hydrochloric acid. *Arch. Pathol.* 1955; 60: 122–129.
20. Marom E.M., McAdams H.P., Erasmus J.J. The many faces of pulmonary aspiration. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172: 121–128.
21. Matsuse T., Oka T., Kida K., Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110: 1289–1293.
22. Franquet T., Gimenez A., Rosyn N. et al. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. *Radiographics* 2000; 20: 673–685.
23. Friedlander L., Fessler M.B. A 70-year-old man with migratory pulmonary infiltrates. *Chest* 2006; 130: 1269–1274.
24. Sadoun D., Valeyre D., Cargill J. et al. Bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation en apparence cryptogénétique: mise en évidence d'un reflux gastro-oesophagien dans 5 cas. *Presse Med.* 1988; 17: 2383–2385.
25. Fleming C.M., Shepard J.A.O., Mark E.J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15–2003. A 47-year-old man with waxing and waning pulmonary nodules five years after treatment for testicular seminoma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2019–2027.
26. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1605–1606.
27. Marquette C. Airway foreign bodies in adults. UpToDate. Last literature review for version 16.1: 2008.
28. Prass K., Braun J.S., Dirnagl U. et al. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke* 2006; 37: 2607–2612.
29. Marik P.E., Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003; 124: 328–336.
30. Adnet F., Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet* 1996; 348: 123–124.
31. deBoisblanc B.P. Body position and pneumonia. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 678–679.
32. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *J. A. M. A.* 1993; 270: 1965–1970.
33. Adnet F., Borron S.W., Finot M.A. et al. Relation of body position at the time of discovery with suspected aspiration pneumonia in poisoned comatose patients. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 745–748.
34. Martin B.J., Corlew M.M. The association of swallowing dysfunction and aspiration pneumonia. *Dysphagia* 1994; 9: 1–6.
35. Croghan J.E., Burke E.M., Caplan S. et al. Pilot study of 12-month outcomes of nursing home patients with aspiration on videofluoroscopy. *Dysphagia* 1994; 9: 141–146.
36. Langmore S.E., Terpenning M.S., Schork A. et al. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? *Dysphagia* 1998; 13: 69–81.
37. Iverson L.I.G., May I.A., Samson P.C. Pulmonary complications in benign esophageal disease. *Am. J. Surg.* 1973; 126: 223–228.
38. McArthur M.S. Pulmonary complications of benign esophageal diseases. *Am. J. Surg.* 1986; 151: 296–299.
39. Marumo K., Homma S., Fukuchi Y. Postgastrectomy aspiration pneumonia. *Chest* 1995; 107: 453–456.
40. Dotson R.G., Robinson R.G., Pingleton S.K. Gastroesophageal reflux with nasogastric tubes: effect of nasogastric tube size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1659–1662.
41. Jones B., Ravich W.J., Donner M.W., Kramer S.S. Pharyngo-esophageal interrelationships: observations and working concepts. *Gastroenterol. Radiol.* 1985; 10: 225–233.
42. Sivit C.J., Curtis D.J., Crain M. et al. Pharyngeal swallow in gastroesophageal reflux disease. *Dysphagia* 1988; 2: 151–155.
43. Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *J. A. M. A.* 1996; 275: 308–314.
44. Finucane T.E., Christmas C., Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. *J. A. M. A.* 1999; 282: 1365–1370.
45. Metheny N.A., Clouse R.E., Chang Y.H. et al. Tracheo-bronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes and risk factors. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1007–1015.
46. Metheny N.A. Strategies to prevent aspiration-related pneumonia in tube-fed patients. *Respir. Care Clin.* 2006; 12: 603–617.
47. Ibanez J., Penafiel A., Raurich J.M. et al. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecumbent positions. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1992; 16: 419–422.
48. Elpern E.H., Scott M.G., Petro L. et al. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest* 1994; 105: 563–566.
49. Rello J., Sonora R., Jubert P. et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 111–115.
50. Stewart S.L., Secrest J.A., Norwood B.R. et al. A comparison of endotracheal tube cuff pressures using estimation techniques and direct intracuff measurement. *AANA J.* 2003; 71: 443–447.
51. Keller C., Brimacombe J., Bittersohl J. et al. Aspiration and the laryngeal mask airway: three cases and a review of the literature. *Brit. J. Anaesth.* 2004; 93: 579–582.
52. Sreebny L.M., Valdin A. Xerostomia: a neglected symptom. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1333–1337.
53. Terpenning M., Bretz W., Lopatin D. et al. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin. Inf. Dis.* 1993; 16: S314–S316.
54. Guggenheimer J., Moore P.A. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134: 61–69.
55. Finegold S.M. Host factors predisposing to anaerobic infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1993; 6: 159–163.
56. Fernandez-Sola J., Junque A., Estruch R. et al. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1649–1654.
57. Kidd D., Lawson J., Nesbitt R. et al. Aspiration in acute stroke: A clinical study with videofluoroscopy. *Q. J. Med.* 1993; 86: 825–829.

58. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 586–599.
59. Torres A., Serra-Batlles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 312–318.
60. Moine P., Vercken J.P., Chevret S. et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and prognostic factors. *Chest* 1994; 105: 1487–1495.
61. Shigemitsu H., Afshar K. Aspiration pneumonias: under-diagnosed and under-treated. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 192–198.
62. Shariatzadeh M.R., Huang J.Q., Marrie T.J. Differences in the features of aspiration pneumonia according to site of acquisition: community or continuing care facility. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 296–302.
63. Leroy O., Vandenbussche C., Coffinier C. et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1922–1929.
64. El-Solh A., Celestino P., Bhat A. et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1650–1654.
65. Kozlow J.H., Berenholtz S.M., Garrett E. et al. Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999–2000. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1930–1937.
66. Pennza P.T. Aspiration pneumonia, necrotizing pneumonia, and lung abscess. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1989; 7: 279–307.
67. Sa-Borges M., Rello J. Aspiration pneumonia. In: Marrie T.J., ed. *Community acquired pneumonia*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2001. 239–255.
68. Der Sahakian G., Perruche F., Dabreteau A. et al. Aspiration pneumonitis and Newton's law of gravitation. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 987.e1–987.e2.
69. Bartlett J.G. Anaerobic bacterial pneumonitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 19–23.
70. Finegold S.M. Aspiration pneumonia. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13 (suppl. 9): S737–S742.
71. Sosenko A., Glassroth J. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of lung abscess. *Chest* 1985; 87: 489–494.
72. Stewart C.E., Winer-Muram H.T., Jennings S.G. et al. Necrotic mass-like upper lobe opacity. *Chest* 2003; 123: 277–279.
73. Allewelt M., Schuler P., Bolcskei P.L. et al. Ampicillin + sulbactam vs. clindamycin ± cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 163–170.
74. Hirshberg B., Sklair-Levi M., Nir-Paz R. et al. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest* 1999; 115: 746–750.
75. Bartlett J., Gorbach S., Tally F., Finegold S. Bacteriology and treatment of primary lung abscess. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 109: 510–517.
76. Cesar L., Gonzalez C., Calia F.M. Bacteriologic flora of aspiration-induced pulmonary infections. *Arch. Intern. Med.* 1975; 135: 711–714.
77. Hammond J.M.J., Potgieter P.D., Hanslo D. et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 1995; 108: 937–941.
78. Lorber B., Swenson R.M. Bacteriology of aspiration pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81: 329–331.
79. Shah H.N., Collins M.D. Proposal for reclassification of *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromonas*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1988; 38: 128–131.
80. Shah H.N., Collins M.D. *Prevotella*, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1990; 40: 205–208.
81. De A., Varaiya A., Mathur M. Anaerobes in pleuropulmonary infections. *Ind. J. Clin. Microbiol.* 2002; 20: 150–152.
82. Bartlett J.G. The Role of Anaerobic Bacteria in Lung Abscess. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 923–925.
83. Dore P., Robert R., Grollier G. et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1292–1298.
84. Verma P. Laboratory diagnosis of anaerobic pleuropulmonary infections. *Semin. Respir. Infect.* 2000; 15: 114–118.
85. Marina M., Strong C.A., Civen R. et al. Bacteriology of anaerobic pleuropulmonary infections: preliminary report. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 16 (suppl. 4): S256–S262.
86. Wimberley N., Faling J., Bartlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 337–343.
87. Chastre J., Viau F., Brun P. et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 924–929.
88. Henriquez A.H., Mendoza J., Gonzalez P.C. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage from patients with anaerobic lung abscesses. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 414–417.
89. Pena-Grinan N., Munoz-Lucena F., Vargas-Romero J. et al. Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscess. *Chest* 1990; 97: 69–74.
90. Yang P.C., Luh K.T., Lee Y.C. et al. Lung abscesses: ultrasound (US) examination and US-guided transthoracic aspiration. *Radiology* 1991; 180: 171–175.
91. Wang J.-L., Chen K.-Y., Fang C.-T. et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 915–922.
92. Robert R., Grollier G., Hira M., Dore P. A role for anaerobic bacteria in patients with ventilator acquired pneumonia: yes or no? *Chest* 2000; 117: 1214–1215.
93. Mier L., Dreyfuss D., Darchy B. et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 279–284.
94. Marik P.E., Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115: 178–183.
95. Atherton S.T., White D.J. Stomach as a source of bacteria colonizing respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978; 2: 968–969.
96. Rouby J.J., Laurent P., Gosnach M. et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 776–783.
97. Muder R.R. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am. J. Med.* 1998; 105: 319–330.

98. Vergis E.N., Brennen C., Wagener M., Muder R.R. Pneumonia in long-term care: a prospective case-control study of risk factors and impact on survival. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2378–2381.
99. Bartlett J.G. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 868–871.
100. Robert R., Grollier G., Dore P. et al. Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: therapeutic considerations and outcome. *J. Crit. Care* 1999; 14: 114–119.
101. Grollier G., Dore P., Robert R. et al. Antibody response to *Prevotella* spp. in patients with ventilator-associated pneumonia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1996; 3: 61–65.
102. Robert R., Nanadoumgar H., Grollier G. et al. Protected telescopic catheter also allows anaerobic bacteria isolation in patients with ventilatory-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 322–324.
103. Brun-Buisson C., Sollet J.P., Schweich H. et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam / amikacin versus ceftazidime / amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 346–354.
104. Bartlett J.G., Gorbach S.L. Treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Penicillin G vs clindamycin. *J. A. M. A.* 1975; 234: 935–937.
105. Lynch III J.P. Bacterial pneumonia. In: Khan M.G., Lynch III J.P., eds. *Pulmonary disease diagnosis and therapy. A practical approach.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. 297–374.
106. Галкин Д.В., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современные возможности терапии анаэробных инфекций. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 298–313.
107. Eykyn S.J. Therapeutic use of metronidazole in aerobic infections: six years' experience in a London hospital. *Surgery* 1983; 141: 1424–1427.
108. Bartlett J.G. Treatment of anaerobic pulmonary infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 24: 836–840.
109. Sanders C.V., Hanna B.J., Lewis A.C. Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120: 337–343.
110. Perlino C.A. Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infections: failure of metronidazole therapy. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1427–1427.
111. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Diagnosis, treatment, and prevention of aspiration pneumonia (excluding large-volume aspiration). *Respirology* 2006; 11 (suppl. 3): S117–S118.
112. Dubreuil L. Anaerobies stricts: bilan de sensibilite a l'association amoxicilline-acide clavulanique. Etat de resistance aux antibiotiques. *La Lettre de l'Infectiologie* 1995; 13–19.
113. Germaud P., Poirier J., Jacqueme P. et al. Monotherapie par amoxicilline / acide clavulanique (AM-AC) en traitement de premiere intention dans les abcès pulmonaires communautaires. A propos de 57 cas. *Rev. Pneumol. Clin.* 1993; 49: 137–141.
114. Fernandez-Sabe N., Carratala J., Dorca J. et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin / clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22: 185–187.
115. Marshall S.A., Aldridge K.E., Allen S.D. et al. Comparative antimicrobial activity of piperacillin-tazobactam tested against more than 5 000 recent clinical isolates from five medical centers. A reevaluation after five years. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 21: 153–168.
116. Munoz P., Garcia-Garrote F., Bouza E. Broad-spectrum b-lactam antibiotics with b-lactamase inhibitors. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1996; 7 (suppl.): S9–S14.
117. Acuna C., Rabasseda X. Amoxicillin-sulbactam: A clinical and therapeutic review. *Drugs Today* 2001; 37: 193–210.
118. Perry C.M., Markham A. Piperacillin / tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57: 805–843.
119. Lee N.L.S., Yuen K.Y., Kumana C.R. B-lactam antibiotic and b-lactamase inhibitor combinations. *J. A. M. A.* 2001; 285: 386–388.
120. Williams J.D. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam / cefoperazone. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 494–497.
121. Levinson M., Mangura C., Lorber B. et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of lung abscess. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 466–471.
122. Gudiol F., Manresa F., Pallares R. et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melanocephalus*. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 2525–2529.
123. Kadowaki M., Demura Y., Mizuno S. et al. Reappraisal of clindamycin iv monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest* 2005; 127: 1276–1282.
124. Pfaller M.A., Jones R.N. A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30 254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 28: 157–163.
125. Grollier G. Sensibilite aux antibiotiques des anaerobies stricts en France: etude multicentrique. *Path. Biol.* 1994; 42: 498–504.
126. Wexler H.M., Molitoris D., Finegold S.M. In vitro activities of MK-826 (L-749, 345) against 363 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 2222–2224.
127. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S. et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1860–1867.
128. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1915–1918.
129. Kikuchi N., Onozaki I., Kohno N. et al. Clinical evaluation of therapy for aspiration pneumonia with imipenem / cilastatin sodium. *Jpn. J. Antibiot.* 1990; 43: 23–30.
130. Teng L.-J., Hsueh P.-R., Tsai J.-C. et al. High incidence of cefoxitin and clindamycin resistance among anaerobes in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 2908–2913.
131. Goldstein E.C., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A. Comparative in vitro susceptibilities of 396 unusual anaerobic strains to tigecycline and eight other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3507–3513.
132. Ackermann G., Schaumann R., Pless B. et al. Comparative activity of moxifloxacin in vitro against obligately anaerobic bacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19: 228–232.
133. Wexler H.M., Molitoris E., Molitoris D., Finegold S.M. In vitro activity of moxifloxacin against anaerobic bacteria

- isolated from pulmonary specimens. Proceeding of ICAAC 1998; E211.
134. Nord C.E., Edlund C. Susceptibility of anaerobic bacteria to BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. Proceeding of ECCMID 1997; P1157.
 135. Polenakovik H., Burdette S.D., Polenakovik S. Moxifloxacin is efficacious for treatment of community-acquired lung abscesses in adults. Infect. Dis. 2005; 41: 764–765.
 136. Ott S.R., Allewelt M., Lorenz J. et al. Moxifloxacin vs ampicillin / sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. Infection 2008; 36: 23–30.
 137. Pujol M., Corbella X., Pena C. et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 622–628.
 138. Peacock S.J., Garrard C.S. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Intensivmed. und Notfallmed. 1998; 35: 316–324.
 139. Connors J.P., Roper C.L., Ferguson T.B. Transbronchial catheterization of pulmonary abscess. Ann. Thorac. Surg. 1975; 19: 254–260.
 140. Rowe L.D., Keane W.M., Jafek B.W. et al. Transbronchial drainage of pulmonary abscesses with the flexible fiberoptic bronchoscope. Laryngoscope 1979; 89: 122–128.
 141. Schmitt G.S., Ohar J.M., Kanter K.R. et al. Indwelling transbronchial catheter drainage of pulmonary abscess. Ann. Thorac. Surg. 1988; 45: 43–47.
 142. Herth F., Ernst A., Becker H.D. Endoscopic drainage of lung abscesses: technique and outcome. Chest 2005; 127: 1378–1381.
 143. Haggan J.L., Hardy J.D. Lung abscess revisited. A survey of 184 cases. Ann. Surg. 1983; 197: 755–761.
 144. Potgieter P.D., Hammond J.M., Musson G., Odell J. Surgical drainage of lung abscess complicating acute community-acquired pneumonia. Chest 1991; 99: 1280–1282.
 145. Yellin A., Yellin E.O., Lieberman Y. Percutaneous tube drainage: the treatment of choice for refractory lung abscess. Ann. Thorac. Surg. 1985; 39: 266–270.
 146. VanSonnenberg E., D'Agostino H.B., Casola G. et al. Lung abscess: CT-guided drainage. Radiology 1991; 178: 347–351.
 147. Wali S.O., Shugaeri A., Samman Y.S. et al. Percutaneous drainage of pyogenic lung abscess. Scand. J. Infect. Dis. 2002; 34: 673–679.
 148. Cassina P.C., Hauser M., Hillejan L. et al. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema: stage-based management and outcome. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999; 117: 234–238.
 149. Villena V., Lopez-Encuentra A., Pozo F. et al. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1534–1538.
 150. Schiza S.E., Siafakas N.M. Clinical presentation and management of empyema, lung abscess and pleural effusion. Curr. Opin. Pulm. Med. 2006; 12: 205–211.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 18.04.09
© Авдеев С.Н., 2009
УДК 616.24-002-07-08

Чувствовать свободу от астмы

СЕРЕТИД[®]

сальметерол/флутиказона пропионат



Серетид[™] – единственная комбинация ИГКС/ДДБА, позволяющая ДОСТИЧЬ и ПОДДЕРЖИВАТЬ контроль астмы^{*1,2}

* В соответствии с критериями GINA

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказона пропионат)

П № 011630/01 10.03.2006, изменение №1 (от 18.07.2008), изменение № 2 (от 20.11.2008) (Мультидиск), П № 015937/01 26.10.2004, изменение № 1 (от 14.07.2008), изменение №2 (от 20.11.2008) (ДАИ), ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующее вещество: сальметерол ксинафат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск). МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказона пропионат, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказона пропионат усиливает легочную функцию и предотвращает обострения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Бронхиальная астма у пациентов, которым показана комбинированная терапия бета-2-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным кортикостероидом: у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционными кортикостероидами при периодическом использовании бета-2-адреномиметика короткого действия или у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным кортикостероидом и бета-2-адреномиметиком длительного действия, или

в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (ежедневное возникновение симптомов, ежедневное использование средств для быстрого купирования симптомов) при наличии показаний к назначению кортикостероидов для достижения контроля над заболеванием

Поддерживающая терапия при ХОБЛ и значением ОФВ₁ < 60% от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозирующий аэрозольный ингалятор: Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 р/с, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата 2 р/с, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. Дети 4-х лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 р/с, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 р/с, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. ХОБЛ: максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 р/с. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Может вызывать побочные эффекты, характерные для отдельных компонентов препарата. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, оспиритоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно применить короткодействующий ингаляционный бронходилататор, отменить Серетид и при наличии показаний назначить альтернативную терапию). В рамках клинических исследований применения Серетид иногда поступали сообщения о кровоподтеках, а также частых спутках пневмонии (у пациентов с ХОБЛ). В рамках постмаркетингового наблюдения получены следующие данные о нежелательных явлениях: кожные реакции гиперчувствительности, в т.ч. проявляющиеся в виде ангионевротического отека (главным образом лица и ротоглотки, нарушениями дыхания (одышка и/или бронхоспазм), и в очень редких случаях анафилактических реакций. Очень редко – тревога, расстройства поведения, включая гиперактивность и раздражительность (главным образом у детей), нарушения сна, гипергликемия. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. С осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. У пациентов, переведенных с пероральных кортикостероидов на терапию Серетидом, необходимо регулярно контролировать функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих Серетид в течение длительного времени. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Дата выпуска рекламного материала: март 2009

I. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2007. 2. Bateman ED et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836–844.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО "ГлаксосмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы

gsk GlaxoSmithKline

Р.Госселинк, Дж.Ботт, М.Джонсон, Е.Дин, С.Нава, М.Норренберг, Б.Шенхофер, К.Стиллер, Х. ван де Ле, Дж.Л.Винсент

Физическая терапия* у взрослых больных с критическими состояниями: клинические рекомендации по физической терапии критически тяжелых больных рабочей группы Европейского респираторного общества и Европейского общества интенсивной терапии

R. Gosselink, J. Bott, M. Johnson, E. Dean, S. Nava, M. Norrenberg, B. Schönhofer, K. Stiller, H. van de Leur, J. L. Vincent

Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on physiotherapy for critically ill patients

Публикуется по Gosselink R., Bott J., Johnson M. et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on physiotherapy for critically ill patients. *Intensive Care Med.* DOI 10.1007/s001134-008-1026-7

Критическое состояние может сохраняться от нескольких часов до нескольких месяцев в зависимости от вызывающей его патофизиологии и от эффективности лечения. Такие состояния являются причиной высокой летальности, и связанная с ними медицинская помощь составляет основную долю всех затрат здравоохранения. Развитие интенсивной терапии и ведение таких больных междисциплинарным коллективом врачей значительно улучшили выживаемость при критически тяжелых состояниях [26, 69]. Учитывая высокую стоимость лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ), должна использоваться каждая возможность для профилактики осложнений и адекватного лечения первичной патологии, чтобы максимально сократить пребывание пациента в ОИТ. К наиболее частым осложнениям, связанным с длительным пребыванием в ОИТ, относятся детренированность (ухудшение общефизического состояния), мышечная слабость, одышка, депрессия и тревожность, снижение качества жизни, связанного со здоровьем [17, 41, 70]. Для хронических критически тяжелых заболеваний характерны длительная неподвижность и длительное лечение в ОИТ [29]. Они обуславливают ~5–10 % случаев пребывания в ОИТ, и эта доля растет [13]. В связи с негативными последствиями длительного постельного режима существует необходимость реабилитации больных не-

посредственно в критическом состоянии [16, 38, 66, 73, 114] и после выхода из него [49]. Активность проведения реабилитации в ОИТ часто недостаточна [20] и, как правило, лучше организована в центрах, занимающихся отменой искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [66, 73].

Физическая терапия в ведении больных с критическими состояниями

Физиотерапевт участвует в ведении больных с острыми, подострыми и хроническими респираторными заболеваниями и в профилактике и лечении последствий иммобилизации и постельного режима [47, 77]. Его роль различна в разных отделениях, стационарах и странах [77], а также зависит от пожеланий пациента, целей и методов лечения [47, 77]. Ранее эффективность физической терапии у критически тяжелых больных не была основательно подтверждена [98]. Цель данного документа — критический обзор существующих на сегодняшний день данных по применению физической терапии у взрослых критически тяжелых больных и разработка рекомендаций по ее оценке и наилучшему практическому применению в 3 случаях:

- ухудшение общефизического состояния и связанные с этим осложнения;

* Во многих англоязычных странах термин "физическая терапия", или "физиотерапия", используется для обозначения отрасли здравоохранения, которая занимается улучшением, поддержанием и восстановлением максимальной двигательной активности и функциональных возможностей человека в течение всей его жизни. Она включает общефизическую подготовку, лечебную физкультуру, физическую реабилитацию, массаж, спортивно-оздоровительные программы. — *Примеч. пер.*

- респираторные заболевания (скопление секрета в просвете дыхательных путей, ателектазы, пневмония, острое повреждение легких, ингаляционные поражения, послеоперационные легочные осложнения, травмы грудной клетки, необходимость избежать интубации, проблемы отмены ИВЛ);
- эмоциональные и коммуникативные проблемы.

Заболевания и физиотерапевтические воздействия

Оценка и мониторинг

Физиотерапевтическая оценка критически тяжелого больного в большей степени концентрируется на физиологическом и функциональном статусе и в меньшей — на клиническом диагнозе [39]. На этом основании выявляют проблемы больного и планируют лечение. Физиотерапевту следует определять приоритетность основных целей и параметров лечения, которые должны быть как лечебными, так и безопасными, контролируя жизненные функции пациента [22, 100]. Точная и правильная оценка респираторного и общефизического состояний и связанных с ними проблем крайне важна для физиотерапевта. Поскольку эти параметры должны оцениваться с помощью методов, которые не всегда доступны или выполнимы в ОИТ (например, функциональное независимое измерение, шкалу баланса Берга и вопросник SF-36 не всегда можно применить у больных ОИТ, находящихся в остром состоянии, но они успешно используются для динамической оценки в медицинских учреждениях, занимающихся отменой ИВЛ) [16]. Помимо этого, физическая терапия позволяет улучшить общее состояние пациента благодаря эмоциональной поддержке и расширению круга его общения. На рис. 1 представлена схема этиологии дыхательной недостаточности (ДН), которая может служить основой для оценки и лечения респираторной патологии. В ОИТ трудно оценить

нервно-мышечную функцию [81], но физиотерапевт может выявить нарушения, которые ранее не были диагностированы [92]. Детальное описание такой оценки приведено во многих источниках [100].

Рекомендации

- Оценка состояния больного до начала лечения должна основываться на основных проблемах, которые можно корректировать физическими методами, и выборе наиболее подходящих способов воздействия (уровень D).
- Следует тщательно мониторировать жизненно важные функции, чтобы лечение было безопасным (уровень D).

Ухудшение общефизического состояния и связанные с ним осложнения

В связи с природой критических состояний и принципами их лечения для ОИТ закономерен длительный постельный режим с хорошо известными нежелательными физиологическими эффектами. Реабилитация может восстанавливать утраченные функции, но обычно не начинается до выписки больного из ОИТ. Критически тяжелые пациенты нередко расцениваются как "слишком тяжелые" для физической активизации на ранних стадиях заболевания, и их иммобилизация часто удлиняется. Их детренированность усугубляется, и в дальнейшем течение заболевания может осложняться [21]. Ранняя мобилизация, как было показано 30 лет назад, уменьшает период отмены ИВЛ и является основной для функционального восстановления больного [103, 104]. В последнее время уделяется много внимания ранней физической активизации как безопасному и легко осуществимому методу реабилитации после стабилизации сердечно-легочного и неврологического состояний [6, 71]. В условиях ОИТ уровень физической активности зависит от клинического статуса и ответа больного на лечение. У пациентов с гемодинамической нестабильностью или с высоким содержанием кислорода на вдохе и высоким уровнем вентилиационной поддержки не должна применяться агрессивная мобилизация. Риск активизации критически тяжелых больных должен соотноситься с риском нежелательных эффектов постельного режима [50, 108]. Физическая активность не оказывала негативного воздействия на воспитательные процессы у таких пациентов [109]. На рис. 2 представлены этапы безопасной активизации критически тяжелого больного [100]. Ниже обсуждаются некоторые специфические методы физического лечения.

Смена положения тела используется для усиления гравитационного воздействия и связанных с ним перемещений жидкости в организме. Положение тела больного можно изменить, подняв верхнюю часть туловища или используя другие способы. Вертикальное положение увеличивает легочный объем и улучшает газообмен [15], стимулирует симпатическую нервную систему и может уменьшать нагрузку на сердце [57]. *Мобилизация* в течение нескольких 10-летий является частью физического лечения па-



Рис. 1. Модель дыхательной недостаточности (переработано из [90])

Мобилизация критически тяжелых больных

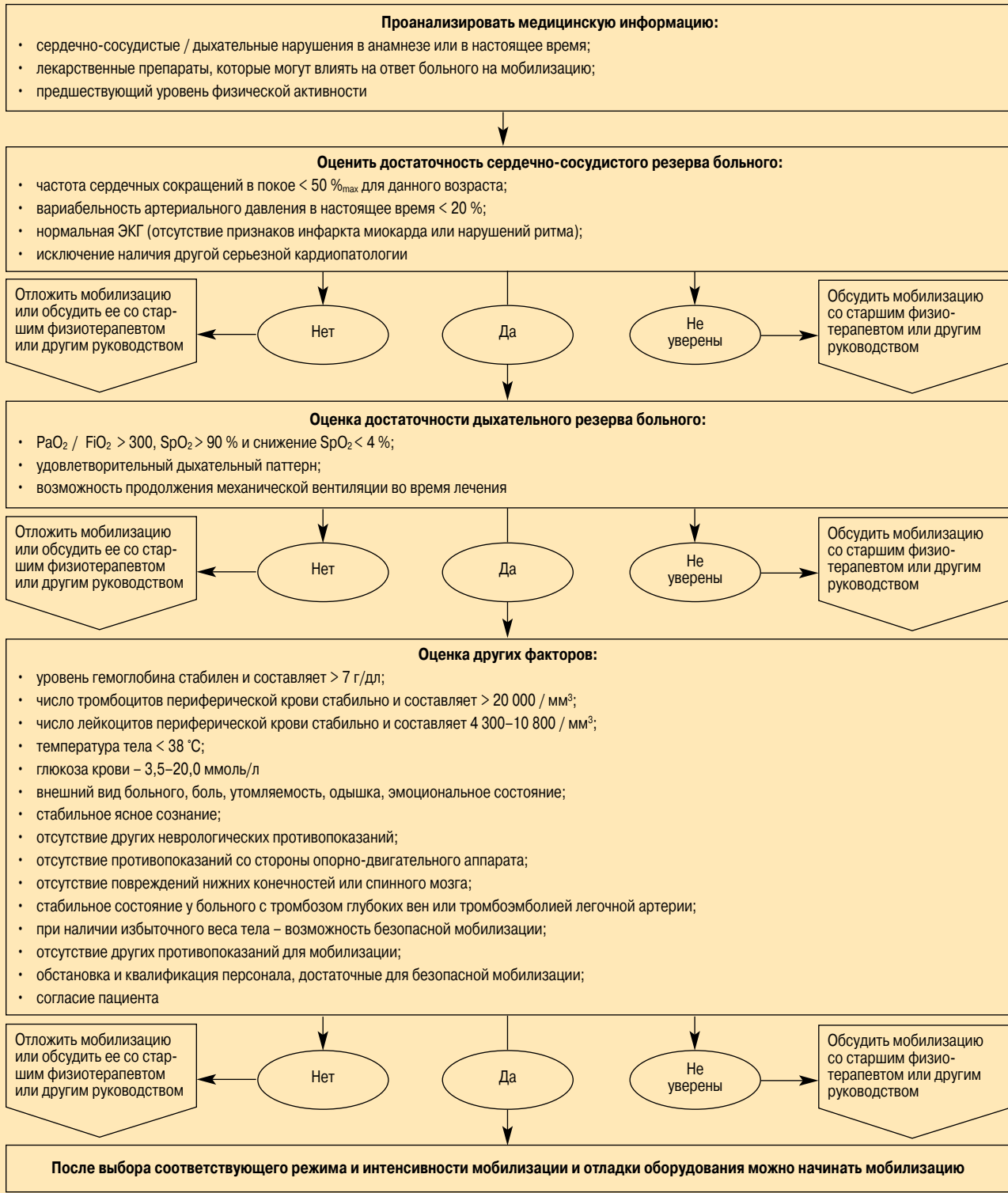


Рис. 2. Оценка безопасности мобилизации критически тяжелых больных (воспроизведено из: K.Stiller, A.Phillips [100] с разрешения Taylor & Francis Group, LLC, <http://www.taylorandfrancis.com>)

циентов с острыми заболеваниями [23]. Это физическая активность, достаточная для достижения физиологических эффектов, которые могут усиливать вентиляцию, центральную и периферическую перфузию и мышечный метаболизм; она является профилактикой венозного застоя и тромбоза глубоких вен [79]. Методики – в порядке нарастания интенсивности – включают в себя пассивные и активные

повороты и движения в постели, упражнения, выполняемые как самостоятельно, так и с помощью ассистента, использование велосипедных педалей в постели, присаживание на край кровати, вставание, ходьбу на месте, пересаживание с кровати на стул, упражнения на стуле, ходьбу.

Эти виды активности безопасны и могут применяться в ранней фазе лечения в ОИТ [6]. Средства

для ходьбы и вставания — ходунки и другие виды опоры — также могут использоваться у критически тяжелых больных [15, 112, 113]. У пациентов с повреждением спинного мозга жизненная емкость и качество жизни улучшаются при использовании абдоминальных бандажей [34]. Неинвазивная вентиляция во время мобилизации может повысить переносимость физических нагрузок у неинтубированных больных, например, у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [106].

Аэробные тренировки и наращивание мышечной силы в дополнение к обычной мобилизации в большей степени, чем стандартная мобилизация, увеличивают пройденное расстояние у больных с хроническими критическими состояниями, находящихся на ИВЛ [73]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что 6-недельная тренировка верхних и нижних конечностей позволила повысить силу их мышц, увеличить время без вентиляции и улучшить функциональный исход заболевания у больных, нуждавшихся в долговременной ИВЛ, по сравнению с контрольной группой [16]. Эти результаты согласуются с данными ретроспективного анализа, выполненного у больных, находящихся на длительной ИВЛ, которые наряду с общей тренировкой делали упражнения и для дыхательных мышц [66]. У пациентов, недавно снятых с ИВЛ, добавление упражнений для мышц верхних конечностей к другим методам физического воздействия на грудную клетку увеличивало физическую выносливость и уменьшало одышку [82]. Разработано оборудование, с помощью которого можно активно и пассивно крутить педали лежа в постели. Оно позволяет применять такие упражнения у критически тяжелых больных в более раннем периоде, что может улучшить их функциональный статус [11].

Резистивные тренировки мышц с низким сопротивлением увеличивают силу их сокращения и массу и стимулируют окислительные ферменты. Это, в свою очередь, может улучшить утилизацию кислорода мышечной тканью и эффективность его мышечной кинетики. Применяя эту методику в ОИТ, следует назначать повторные тренировки (3 тренировки по 8–10 повторов на уровне 50–70 % 1 повтора с максимальным сопротивлением [52] ежедневно с учетом переносимости и целей больного). У пациентов, не способных создавать мышечные сокращения самостоятельно, используется *нервно-мышечная электростимуляция* (НМЭС) для профилактики мышечной атрофии вследствие бездействия. У больных с переломами нижних конечностей и гипсовой иммобилизацией в течение 6 нед. ежедневная НМЭС в течение как минимум 1 ч замедляет уменьшение площади поперечного сечения 4-главых мышц бедра и стимулирует нормальный синтез мышечных белков [33]. У пациентов в ОИТ НМЭС 4-главых мышц бедра на фоне активной мобилизации нижних конечностей повышает мышечную силу и облегчает самостоятельное пересаживание с кровати на стул [114].

Пассивные упражнения на растяжение или расширение объема движений особенно важны для больных,

которые не могут двигаться самостоятельно. Пассивные движения увеличивают вентиляцию у обездвиженных неврологических больных [14]. Целесообразность постоянного динамического растяжения мышц основана на том, что постоянное пассивное движение предотвращает развитие контрактур и улучшает функцию мышц [91]. Эта методика оценивалась у критически тяжелых больных с длительной неподвижностью [38]. Ежедневные 3-часовые пассивные упражнения снижали атрофию мышечных волокон и потерю белка по сравнению с пассивным растяжением в течение 5 мин дважды в день [38].

Больным, у которых активная мобилизация невозможна и высок риск развития контрактур мягких тканей (например, после тяжелых ожогов или травм и при некоторых неврологических заболеваниях), рекомендовано шинирование. У пациентов с ожогами фиксация положения суставов уменьшает выраженность контрактуры мышц и рубцовых изменений кожи [55]. Оптимальная длительность таких процедур неизвестна. Часто используемый режим "2 часа через 2 часа" не подтвержден доказательными исследованиями [85]. При неврологической патологии шинирование снижает тонус мышц [42].

Рекомендации

- Активная и пассивная мобилизация и мышечные тренировки должны начинаться в раннем периоде (уровень С).
- У больных, которые не могут двигаться самостоятельно, для сохранения подвижности суставов и длины скелетных мышц должны использоваться пассивная смена положения тела, шинирование, пассивная мобилизация и растяжение мышц (уровень С).
- У больных, которые не могут двигаться самостоятельно и имеют высокий риск развития мышечно-скелетной дисфункции, при наличии соответствующего оборудования может применяться НМЭС (уровень С).
- Такие упражнения, как смена положения тела, пассивные движения и пересаживания, должны выполняться вместе с медицинскими сестрами (уровень D).
- Физиотерапевт отвечает за разработку и внедрение плана мобилизации и назначение упражнений и увеличивает нагрузки в тесном сотрудничестве с другими врачами (уровень D).

Респираторные нарушения

Респираторные нарушения — одна из наиболее частых причин критических состояний, требующих госпитализации в ОИТ. Недостаточность одного из 2 основных компонентов респираторной системы (альвеолярная мембрана, через которую осуществляется газообмен, и вентиляторная помпа [90]; рис. 2) может привести к необходимости ИВЛ для поддержания адекватного газообмена и уменьшения работы дыхания. Цель физической терапии при респираторных нарушениях — улучшение глобальной и / или региональной вентиляции и легочного комплаенса,

снижение сопротивления дыхательных путей, уменьшение работы дыхания, улучшение клиренса дыхательных путей. Смена положения тела и мобилизация — мощные виды лечения, которые могут активизировать легочную перфузию и повысить оксигенацию за счет улучшения вентиляции и вентиляционно-перфузионного отношения V/Q , а также вовлечения в процесс дыхания большего числа альвеол благодаря эффекту гравитации. Эффективность физических методов в очищении дыхательных путей от скопившегося секрета обсуждается повсеместно.

Скопление секрета в дыхательных путях

Поскольку причиной снижения клиренса дыхательных путей могут становиться различные факторы, важно вначале установить причину и затем выбрать наиболее подходящие методы лечения (рис. 3).

Методы физической терапии у неинтубированных больных

Воздействия направлены на *увеличение объема вдоха* (рис. 3), что улучшает растяжение легких и региональную вентиляцию, снижает сопротивление дыхательных путей и легочный комплаенс. К воздействиям, направленным на *повышение скорости выдоха*, относится активный и пассивный форсированный выдох. Первый выполняется при открытой (хаффинг) или закрытой (кашель) голосовой щели.

Откашливание с ручным усилением с использованием торакальной или абдоминальной компрессии показано больным со слабостью экспираторных мышц (например, при нервно-мышечной патологии) [96].

Для всех методик с форсированным выдохом необходим адекватный инспираторный объем, поэтому если снижение инспираторного объема становится причиной неэффективного кашля, может потребоваться увеличить объем вдоха. *Механическая инсuffляция* и *экссuffляция* используются для создания

давления на вдохе после экспираторного усилия через загубник или лицевую маску. Это увеличивает дыхательный объем и усиливает экспираторный поток у пациентов, которые не могут эффективно откашливать мокроту. Эта методика не нашла широкого применения, но успешно используется в ведении неинтубированных пациентов со скоплением секрета в дыхательных путях и слабостью дыхательной мускулатуры (например, при мышечной дистрофии) [35]. *Отсос* применяется для удаления секрета исключительно из центральных дыхательных путей, если его скопление представляет большую проблему, и при неэффективности других способов. В зависимости от местных инструкций процедуру проводят врач, медицинская сестра или физиотерапевт. Подробное описание этой методики и связанного с ней риска содержится в других источниках [4].

Рекомендации

- Методы увеличения объема вдоха должны применяться, когда снижение инспираторного объема является одной из причин неэффективного форсированного выдоха (уровень В).
- Методы для повышения скорости выдоха должны применяться для очищения дыхательных путей, если снижение экспираторного усилия является одной из причин неэффективного форсированного выдоха (уровень В).
- Методы ручного усиления откашливания и / или инсuffляция / экссuffляция применяются у неинтубированных больных со скоплением секрета в дыхательных путях при слабости дыхательной мускулатуры (уровень В).
- Ороназальный отсос для удаления бронхиального секрета используется только в случаях, когда другие методы неэффективны (уровень D).



Рис. 3. Способы улучшения клиренса дыхательных путей

Примечание: PEP (*positive expiratory pressure*) — положительное давление на выдохе; CPAP (*continuous positive airway pressure*) — постоянное положительное давление в дыхательных путях; ВЧО — высокочастотные осцилляции; ВЛПВ — внутрилегочная перкуссионная вентиляция.

- У получающих антикоагулянты больных с повреждениями костей или мягких тканей либо в раннем периоде после операции на верхних дыхательных путях назальный отсос используется только в экстремальных ситуациях (уровень D).

Методы физической терапии у интубированных и вентилируемых больных

Смена положения тела и мобилизация могут улучшить откашливание мокроты и оксигенацию за счет повышения вентиляции, участия большего числа альвеол в дыхании и улучшения соотношения V / Q.

Ручная или вентилаторная гиперинфляция, вентиляция с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) и удаление секрета из дыхательных путей с помощью отсоса помогают очистить дыхательные пути от скопившегося секрета [7]. Цель ручной гиперинфляции — профилактика легочных ателектазов, расправление коллабированных альвеол, улучшение оксигенации и легочного комплаенса и облегчение продвижения секрета от периферических к центральным отделам дыхательных путей [43, 68]. Положение тела с опущенным головным концом усиливает влияние ручной гиперинфляции на объем мокроты и комплаенс [8]. Ручная гиперинфляция включает в себя медленный глубокий вдох с помощью реанимационного дыхательного мешка, задержку дыхания на входе и затем быстрое отпускание дыхательного мешка для усиления экспираторного потока и создания эффекта форсированного выдоха. Ручная гиперинфляция может вызывать выраженные гемодинамические изменения, связанные со снижением сердечного выброса на фоне больших колебаний внутригрудного давления [95]. Как и при других формах вентиляционной поддержки, существует опасность повреждения легких при быстром их растяжении или снижении ПДКВ. В качестве верхнего предела рекомендуется давление 40 см вод. ст. [84]. Аналогичным образом существует риск гипо- и гипервентиляции. Ручная гиперинфляция также может повышать внутрикраниальное давление и среднее артериальное давление, что важно для больных с повреждением головного мозга. Пределы такого повышения обычно ограничены, однако церебральная перфузия при этом должна оставаться стабильной [78]. Использование отсоса в дыхательных путях также может вызвать нежелательные явления [110], хотя седация и предварительные ингаляции кислорода могут свести их к минимуму [61]. Удаление слизи с помощью отсоса проводится через закрытую или открытую системы. Закрытая система не уменьшает частоту вентиляционной пневмонии [25, 59], продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в ОИТ или летальность [59], но повышает стоимость лечения. На фоне вентиляционной поддержки давлением закрытые отсосы менее эффективны, чем открытые [58]. Общепринятая инстиляция физиологического раствора во время удаления секрета из дыхательных путей теоретически может ухудшить сатурацию кислорода и сердечно-сосудистый статус, а также вызывать другие побочные эффекты, связанные с увели-

чением объема секрета [1, 9]. Компрессия грудной клетки перед использованием эндотрахеального отсоса не облегчает удаление секрета из дыхательных путей и не улучшает оксигенацию или вентиляцию после этой процедуры в неселекционированной популяции больных, находящихся на ИВЛ [105].

Рекомендации

- Улучшить клиренс дыхательных путей могут смена положения тела и мобилизация (уровень C).
- Для удаления секрета из дыхательных путей показаны ручная или вентилаторная гиперинфляция и применение отсоса (уровень B).
- Ручная гиперинфляция должна применяться с осторожностью у больных с риском баротравмы и волюмотравмы и у пациентов с нестабильной гемодинамикой (уровень B).
- Во время ручной гиперинфляции не должны возникать гипер- и гиповентиляция (уровень B).
- Следует поддерживать давление в дыхательных путях в безопасных пределах, например, включив манометр в контур для ручной гиперинфляции (уровень D).
- Для минимизации нежелательных эффектов применения отсоса в дыхательных путях следует использовать седацию и предварительные ингаляции кислорода (уровень D).
- Открытая система отсоса может применяться у большинства больных с ИВЛ (уровень B).
- Ни отсосы, ни инстиляции физиологического раствора не рекомендуются в повседневной практике (уровень C).

ДН: как избежать интубации

Осложнения эндотрахеальной интубации и ИВЛ очень распространены, и отмена ИВЛ представляет собой определенную проблему, поэтому в случаях, когда это возможно, физиотерапия должна помочь избежать интубации. Огромное значение имеет причина ДН — нарушения легких и / или дыхательных мышц (рис. 2), поскольку задачи и тактика могут при этом различаться. Дисбаланс между нагрузкой на дыхательные мышцы (помпу) и их возможностями может привести к ДН (рис. 4) и является серьезной причиной необходимости вентиляционной поддержки. Физическая терапия может снизить вентиляционную нагрузку, например, вследствие уменьшения ателектазов [62, 99] либо удаления бронхиального секрета [60, 99].

Проблемы, связанные с работой дыхания и эффективностью вентиляции, наряду с прогрессирующей мышечной слабостью, являются основными мишенями физической терапии у больных с ДН, если требуется избежать интубации. Смена положения тела может уменьшить работу дыхания и улучшить эффективность вентиляции. Так, пациентам с 1-сторонним поражением легких показано положение лежа на противоположном боку [45]. У больных со снижением (или риском снижения) функциональной остаточной емкости хороший эффект дает положение сидя с поддержкой, даже с опорой на подуш-

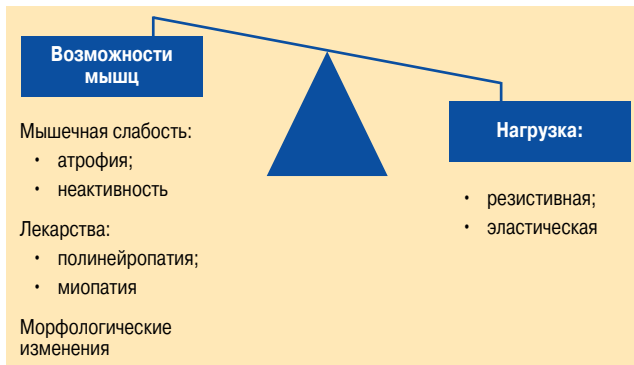


Рис. 4. Факторы, усугубляющие дыхательную недостаточность, слабость и вентиляторную зависимость

ку [46]. При легочной недостаточности у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом [36] и у больных с пневмонией, вызванной *Pneumocystis carinii* [37], постоянное положительное давление в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — СРАР) способствует благоприятному исходу и может предотвратить повторную интубацию [24]. Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) используется для послеоперационной респираторной поддержки [2] и у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей внебольничной пневмонией [18], а также для избежания интубации у некоторых больных с острым повреждением легких [89]. При наличии дисфункции респираторной помпы НВЛ может уменьшать одышку [10], частоту интубации [83], снижать летальность от обострений ХОБЛ [83] и выгодна с позиции соотношения стоимости и эффективности [80]. Как СРАР, так и НВЛ уменьшают потребность в интубации при остром кардиогенном отеке легких [67].

Рекомендации

- Для оптимизации механики вентиляторной помпы больным с ДН необходимо менять положение тела (уровень С).
- При ведении пациентов с острым кардиогенным отеком легких следует рассматривать возможность использования СРАР и НВЛ (уровень А).
- НВЛ должна применяться в лечении недостаточности вентиляторной помпы при обострении ХОБЛ, что позволяет избежать немедленной интубации (уровень А).
- НВЛ может использоваться у некоторых больных с недостаточностью вентиляторной помпы на фоне острых респираторных осложнений мышечно-скелетной патологии грудной стенки или при нервно-мышечной слабости (уровень А).
- НВЛ / СРАР могут применяться у отдельных больных с ДН I типа, например, при ингаляционных поражениях, травмах и некоторых пневмониях (уровень С).

Неуспешная отмена ИВЛ

Отмена ИВЛ оказывается неуспешной только у малой части больных, но при этом требуются непропорционально большие затраты. *Лечебный протокол*, как было показано, снижает продолжительность ИВЛ и стоимость лечения в ОИТ [27, 51], однако в недав-

но проведенном исследовании было показано, что отмена ИВЛ, согласно протоколу, не является обязательной в ОИТ с большим штатом врачей и обширной структурой [54]. *Пробное спонтанное дыхание* можно использовать для оценки готовности больного к экстубации, при этом мониторируются дыхательный объем, частота дыхания, максимальное инспираторное давление в дыхательных путях и индекс быстрого поверхностного дыхания [63, 111]. Раннее выявление таких клинических признаков, как дистресс, обструкция дыхательных путей и парадоксальное движение грудной стенки, позволяет предотвратить серьезные проблемы. Проходимость дыхательных путей и их защита (например, механизм эффективного кашля) должны оцениваться до начала отмены ИВЛ. *Пиковая скорость кашлевого потока* — полезный показатель, по которому можно до начала экстубации спрогнозировать эффективность отмены ИВЛ у больных с нервно-мышечной патологией или поражением спинного мозга [5]. Разработана шкала "*очищения дыхательных путей*", учитывающая эффективность откашливания при удалении секрета отсосом, частоту таких процедур и отсутствие избыточного объема бронхиального секрета [12, 27].

НВЛ может облегчить отвыкание от ИВЛ [74] и уменьшить стоимость лечения в ОИТ [102], и физиотерапевт должен участвовать в этом процессе [53, 77]. НВЛ эффективно предотвращает постэкстубационную недостаточность у больных с риском развития таких осложнений [75, 97]. При неуспешной отмене ИВЛ у пациентов часто наблюдается слабость дыхательной мускулатуры [56], возникающая вследствие ее неактивности ("вентиляционной дисфункции диафрагмы" [31]). Укрепить ее можно с помощью интермиттирующей нагрузки [32], поэтому больным с неуспешным отвыканием от ИВЛ показана *тренировка инспираторных мышц* (ТИМ). В неконтролируемых исследованиях [3, 64] и 1 РКИ [65] были показаны улучшение функции инспираторных мышц и снижение продолжительности ИВЛ и периода отлучения после интермиттирующих ТИМ. Наконец, *биологическая обратная связь* с отражением паттерна дыхания также может облегчить отвыкание от ИВЛ [44]. Методика *voice and touch* ("голос и прикосновение") может быть эффективной как благодаря стимуляции, улучшающей регуляцию дыхания, так и снижению тревожности больного [40]. Прогноз при длительной вентиляторной зависимости можно нормализовать с помощью внешних воздействий, например ходьбы с портативным вентилятором [28].

Рекомендации

- В зависимости от штата врачей в ОИТ могут применяться протокол отмены ИВЛ под контролем врача и пробное спонтанное дыхание (уровень А).
- Для больных со слабостью дыхательных мышц и неуспешным отвыканием от ИВЛ следует рассмотреть возможность тренировок дыхательной мускулатуры (уровень С).
- НВЛ может служить методом отмены ИВЛ у пациентов с гиперкапнией (уровень А).

- Больных с риском постэкстубационной вентиляционной недостаточности следует своевременно выявлять и переводить на НВЛ (уровень В).
- В ранней постэкстубационной фазе следует при необходимости прибегать к ассистированному кашлю или эндотрахеальному удалению бронхиального секрета с помощью отсоса.
- Физиотерапевт может участвовать в ведении больных после экстубации (уровень D).

Эмоциональные проблемы и общение

Критически тяжелые больные могут испытывать тревожность, отчужденность и панику, особенно во время пребывания в ОИТ или при высокой потребности в уходе [76, 101]. При ИВЛ у пациентов возникает дополнительный дискомфорт из-за использования эндотрахеальной трубки [30]. Эти факторы могут вызывать посттравматический стресс у некоторых больных после выписки [48]. Если вовремя не распознавать и не лечить тревожность, она будет негативно влиять на процесс выздоровления [72]. В терапии критических состояний ежедневной проблемой является создание атмосферы, благоприятной для отдыха, релаксации и сна больных [87]. Физиотерапевт способен облегчать психологическое состояние критически тяжелых пациентов и обучать их [94]. *Релаксация* уменьшает тревожность и паническое состояние и способствует сну, снижая выраженность боли и одышки. *Смена положения тела* является важным способом достижения релаксации и уменьшает тяжесть симптомов, в т. ч. одышки [93]. *Бесконтактная терапия** также обеспечивает расслабление и комфортное состояние у критически тяжелых больных, улучшая сон [86]. Эффективным средством является массаж, который также способствует релаксации, снижает тревожность и интенсивность боли в острых ситуациях и у критически тяжелых больных [88]. Важным элементом в достижении физического и эмоционального благополучия больного является *общение* [19, 94]. С невозможностью эффективного общения связано развитие посттравматического стресса. *Обучение* помогает пациенту лучше понять свое состояние, цели лечения и научиться самостоятельно справляться с болью [107].

Рекомендации

- Лечение, наряду с физиологическими проблемами, должно устранять дискомфорт и тревожность (уровень D).
- Обучение больного должно входить в программу лечения (уровень D).
- Следует использовать массаж для устранения тревожности и улучшения сна (уровень C).
- При необходимости в схемы физического лечения должна включаться бесконтактная терапия (уровень D).

Заключение

При ведении критически тяжелых больных физиотерапевты входят в междисциплинарный коллектив медицинских работников. В данном обзоре выделены несколько наиболее важных областей применения физической терапии при лечении таких пациентов: ухудшение общездоровья, нервно-мышечные и мышечно-скелетные осложнения, профилактика и лечение респираторных нарушений, эмоциональные и коммуникативные проблемы. Согласно доказательной медицине, показаниями для физической терапии являются: ухудшение общездоровья, мышечная слабость, тугоподвижность суставов, скопление секрета в дыхательных путях, ателектазы легких, необходимость избежать интубации, неуспешная отмена ИВЛ. Правильно подобранная физическая терапия может улучшить исход заболевания, снизить риск, связанный с интенсивной терапией, и минимизировать стоимость лечения.

Рабочая группа собрала недостаточное количество систематических обзоров и РКИ, посвященных физиотерапевтическим вмешательствам, поэтому большинство рекомендаций относятся к уровням C и D. Однако в сфере интенсивной терапии доказательная медицина не ограничивается РКИ и мета-анализами. Чтобы создать основу практической работы и определить направление дальнейших исследований, требуются и другие формы доказательств, в т. ч. мнение экспертов и физиологические подтверждения.

Разногласия относительно эффективности физической терапии в клинических исследованиях подтверждают необходимость разработки принципов назначения специфических лечебных мероприятий и показаний к лечебным вмешательствам, которые были бы более ориентированы на потребности конкретного пациента, чем на его заболевание. Более подробной стандартизации требуют принятие клинического решения, обучение и определение профессионального профиля физиотерапевта в ОИТ. Пациенты ОИТ имеют множество проблем, часто меняющихся в зависимости от течения заболевания и медицинских вмешательств. Целью данных рекомендаций стало выделение принципов физиотерапевтической оценки больного и индивидуального выбора метода лечения в ОИТ и в меньшей степени — выработка стандартизованных лечебных подходов в разных клинических ситуациях.

Литература

1. Ackerman M.H., Mick D.J. Instillation of normal saline before suctioning in patients with pulmonary infections: a prospective randomized controlled trial. *Am. J. Crit. Care* 1998; 7: 261–266.
2. Aguilo R., Togores B., Salvador P. et al. Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest* 1997; 112: 117–121.

* Бесконтактная терапия является разновидностью энергетической терапии, основанной на представлениях об "энергетических полях" живых существ. Согласно систематическому обзору *Cochrane* 2008 г., бесконтактная терапия может уменьшать выраженность боли, хотя в этой области требуются дальнейшие исследования. — *Примеч. пер.*

3. Aldrich T.K., Karpel J.P., Uhrlass R.M. et al. Weaning from mechanical ventilation: adjunctive use of inspiratory muscle resistive training. *Crit. Care Med.* 1989; 17: 143–147.
4. AARC clinical practice guideline. Nasotracheal suctioning. American Association for Respiratory Care (update 2004). *Respir. Care* 2004; 37: 1176–1179.
5. Bach J.R., Saporito L.R. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996; 110: 1566–1571.
6. Bailey P., Thomsen G.E., Spuhler V.J. et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 139–145.
7. Berney S., Denehy L. A comparison of the effects of manual and ventilator hyperinflation on static lung compliance and sputum production in intubated and ventilated intensive care patients. *Physiother Res. Int.* 2002; 7: 100–108.
8. Berney S., Denehy L., Pretto J. Head-down tilt and manual hyperinflation enhance sputum clearance in patients who are intubated and ventilated. *Aust. J. Physiother.* 2004; 50: 9–14.
9. Blackwood B. Normal saline instillation with endotracheal suctioning: primum non nocere (first do no harm). *J. Adv. Nurs.* 1999; 29: 928–934.
10. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557.
11. Burtin C., Clerckx B., Robbeets C. et al. Effectiveness of early exercise in critically ill patients: preliminary results. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 109.
12. Capdevila X.J., Perrigault P.F., Perey P.J. et al. Occlusion pressure and its ratio to maximum inspiratory pressure are useful predictors for successful extubation following T-piece weaning trial. *Chest* 1995; 108: 482–489.
13. Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit. Care Clin.* 2002; 18: 461–476.
14. Chang A., Paratz J., Rollston J. Ventilatory effects of neurophysiological facilitation and passive movement in patients with neurological injury. *Aust. J. Physiother.* 2002; 48: 305–310.
15. Chang A.T., Boots R., Hodges P.W., Paratz J. Standing with assistance of a tilt table in intensive care: a survey of Australian physiotherapy practice. *Aust. J. Physiother.* 2004; 50: 51–54.
16. Chiang L.L., Wang L.Y., Wu C.P. et al. Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Phys. Ther.* 2006; 86: 1271–1281.
17. Combes A., Costa M.A., Trouillet J.L. et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring > or = 14 days of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1373–1381.
18. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of non-invasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
19. Copnell B., Fergusson D. Endotracheal suctioning: time-worn ritual or timely intervention? *Am. J. Crit. Care* 1995; 4: 100–105.
20. Corrado A., Roussos C., Ambrosino N. et al. Respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1343–1350.
21. De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Sharshar T. et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1117–1121.
22. Dean E. Oxygen transport deficits in systemic disease and implications for physical therapy. *Phys. Ther.* 1997; 77: 187–202.
23. Dean E., Ross J. Discordance between cardiopulmonary physiology and physical therapy. Toward a rational basis for practice. *Chest* 1992; 101: 1694–1698.
24. Dehaven C.B. Jr., Hurst J.M., Branson R.D. Postextubation hypoxemia treated with a continuous positive airway pressure mask. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 46–48.
25. Dodek P., Keenan S., Cook D. et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 305–313.
26. Eisner M.D., Thompson T., Hudson L.D. et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 231–236.
27. Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P. et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1864–1869.
28. Esteban A., Alia I., Ibanez J. et al. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994; 106: 1188–1193.
29. Fletcher S.N., Kennedy D.D., Ghosh I.R. et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1012–1016.
30. Fontaine D.K. Nonpharmacologic management of patient distress during mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 1994; 10: 695–708.
31. Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1579–1586.
32. Gayan-Ramirez G., Testelmans D., Maes K. et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2804–2809.
33. Gibson J.N.A., Smith K., Rennie M.J. Prevention of disuse muscle atrophy by means of electrical stimulation: maintenance of protein synthesis. *Lancet* 1988; 2 (8614): 767–769.
34. Goldman J.M., Rose L.S., Williams S.J. et al. Effect of abdominal binders on breathing in tetraplegic patients. *Thorax* 1986; 41: 940–945.
35. Gomez-Merino E., Sancho J., Marin J. et al. Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2002; 81: 579–583.
36. Greenbaum D.M., Millen J.E., Eross B. et al. Continuous positive airway pressure without tracheal intubation in spontaneously breathing patients. *Chest* 1976; 69: 615–620.
37. Gregg R.W., Friedman B.C., Williams J.F. et al. Continuous positive airway pressure by face mask in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 21–24.
38. Griffiths R.D., Palmer A., Helliwell T. et al. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995; 11: 428–432.
39. Grill E., Quittan M., Huber E.O. et al. Identification of relevant ICF categories by health professionals in the acute hospital. *Disabil. and Rehabil.* 2005; 27: 437–445.
40. Hall J.B., Wood L.D. Liberation of the patient from mechanical ventilation. *J. A. M. A.* 1987; 257: 1621–1628.

41. *Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M. et al.* One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 683–693.
42. *Hinderer S.R., Dixon K.* Physiologic and clinical monitoring of spastic hypertonia. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2001; 12: 733–746.
43. *Hodgson C., Ntoumenopoulos G., Dawson H., Paratz J.* The Mapleson C circuit clears more secretions than the Laerdal circuit during manual hyperinflation in mechanically-ventilated patients: a randomised cross-over trial. *Aust. J. Physiother.* 2007; 53: 33–38.
44. *Holliday J.E., Hyers T.M.* The reduction of weaning time from mechanical ventilation using tidal volume and relaxation biofeedback. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1214–1220.
45. *Ibanez J., Raurich J.M., Abizanda R. et al.* The effect of lateral positions on gas exchange in patients with unilateral lung disease during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1981; 7: 231–234.
46. *Jenkins S.C., Soutar S.A., Moxham J.* The effects of posture on lung volumes in normal subjects and in patients pre- and post-coronary artery surgery. *Physiotherapy* 1988; 74: 492–496.
47. *Jones A.Y.M., Hutchinson R.C., Oh T.E.* Chest physiotherapy practice in intensive care units in Australia, the UK and Hong Kong. *Physiother. Theory Pract.* 1992; 8: 39–47.
48. *Jones C., Macmillan R.R., Griffiths R.D.* Providing psychological support for patients after critical illness. *Clin. Intensive Care* 1994; 5: 176–179.
49. *Jones C., Skirrow P., Griffiths R.D. et al.* Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 2456–2461.
50. *King J., Crowe J.* Mobilization practices in Canadian critical care units. *Physiother. Can.* 1998; 50: 206–211.
51. *Kollef M.H., Shapiro S.D., Silver P. et al.* A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 567–574.
52. *Kraemer W.J., Adams K., Cafarelli E. et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med. Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 364–380.
53. *Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al.* Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799–1806.
54. *Krishnan J.A., Moore D., Robeson C. et al.* A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 673–678.
55. *Kwan M.W., Ha K.W.* Splinting programme for patients with burnt hand. *Hand Surg.* 2002; 7: 231–241.
56. *Laghi F., Cattapan S.E., Jubran A. et al.* Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 120–127.
57. *Langou R.A., Wolfson S., Olson E.G., Cohen L.S.* Effects of orthostatic postural changes on myocardial oxygen demands. *Am. J. Cardiol.* 1977; 39: 418–421.
58. *Lindgren S., Almgren B., Hogman M. et al.* Effectiveness and side effects of closed and open suctioning: an experimental evaluation. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1630–1637.
59. *Lorente L., Lecuona M., Martin M.M. et al.* Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 115–119.
60. *Mackenzie C.F., Shin B.* Cardiorespiratory function before and after chest physiotherapy in mechanically ventilated patients with post-traumatic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 483–486.
61. *Mancinelli-Van Atta J., Beck S.L.* Preventing hypoxemia and hemodynamic compromise related to endotracheal suctioning. *Am. J. Crit. Care* 1992; 1: 62–79.
62. *Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D.* Acute lobar atelectasis: a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 971–978.
63. *Marini J.J., Smith T.C., Lamb V.* Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximal inspiratory pressure. *J. Crit. Care* 1986; 1: 32–38.
64. *Martin A.D., Davenport P.D., Franceschi A.C., Harman E.* Use of inspiratory muscle strength training to facilitate ventilator weaning: a series of 10 consecutive patients. *Chest* 2002; 122: 192–196.
65. *Martin A.D., Davenport P.W., Gonzalez-Rothi R.J. et al.* Inspiratory muscle strength training improves outcome in failure to wean patients. *Eur. Respir. J.* 2002; 28 (50): 369.
66. *Martin U.J., Hincapie L., Nimchuk M. et al.* Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2259–2265.
67. *Masip J., Roque M., Sanchez B. et al.* Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *J. A. M. A.* 2005; 294: 3124–3130.
68. *Maxwell L., Ellis E.* Secretion clearance by manual hyperinflation: possible mechanisms. *Physiother. Theory Pract.* 1998; 14: 189–197.
69. *Milberg J.A., Davis D.R., Steinberg K.P., Hudson L.D.* Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *J. A. M. A.* 1995; 273: 306–309.
70. *Montuclard L., Garrouste-Orgeas M., Timsit J.F. et al.* Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3389–3395.
71. *Morris P.E.* Early mobility of the ICU patient. *Crit. Care Clin.* 2007; 23: 1–116.
72. *Moser D.K., Chung M.L., McKinley S. et al.* Critical care nursing practice regarding patient anxiety assessment and management. *Intensive Crit. Care Nurs.* 2003; 19: 276–288.
73. *Nava S.* Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 79: 849–854.
74. *Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 721–728.
75. *Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F. et al.* Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2465–2470.
76. *Nelson B.J., Weinert C.R., Bury C.L. et al.* Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit. Care Med.* 2000; 8: 3626–3630.
77. *Norrenberg M., Vincent J.L.* A profile of European intensive care unit physiotherapists. *European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med.* 2000; 26: 988–994.
78. *Paratz J., Burns Y.* The effect of respiratory physiotherapy on intracranial pressure, mean arterial pressure, cerebral

- perfusion pressure and end tidal carbon dioxide in ventilated neurosurgical patients. *Physiother. Theory Pract.* 1993; 9: 3–11.
79. *Partsch H.* Bed rest versus ambulation in the initial treatment of patients with proximal deep vein thrombosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 389–393.
 80. *Plant P.K., Owen J.L., Parrott S., Elliott M.W.* Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2003; 326: 956.
 81. *Polkey M.I., Moxham J.* Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119: 926–939.
 82. *Porta R., Vitacca M., Gile L.S. et al.* Supported arm training in patients recently weaned from mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128: 2511–2520.
 83. *Ram F.S., Lightowler J.V., Wedzicha J.A.* Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD004104.
 84. *Redfern J., Ellis E., Holmes W.* The use of a pressure manometer enhances student physiotherapists' performance during manual hyperinflation. *Aust. J. Physiother.* 2001; 47: 121–131.
 85. *Richard R., Ward R.S.* Splinting strategies and controversies. *J. Burn. Care Rehabil.* 2005; 26: 392–396.
 86. *Richards K., Nagel C., Markie M. et al.* Use of complementary and alternative therapies to promote sleep in critically ill patients. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2003; 15: 329–340.
 87. *Richards K.C.* Sleep promotion in the critical care unit. *AACN Clin. Issues Crit. Care Nurs.* 1994; 5: 152–158.
 88. *Richards K.C., Gibson R., Overton-McCoy A.L.* Effects of massage in acute and critical care. *AACN Clin. Issues* 2000; 11: 77–96.
 89. *Rocker G.M., Mackenzie M.G., Williams B., Logan P.M.* Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury / ARDS. *Chest* 1999; 115: 173–177.
 90. *Roussos C.* Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985; 88: 124S–132S.
 91. *Salter R.B.* The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. The first 18 years of basic research and its clinical application. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989; 242: 12–25.
 92. *Schwartz Cowley R., Swanson B., Chapman P., Mackay L.E.* The role of rehabilitation in the intensive care unit. *J. Head Trauma Rehabil.* 1994; 9: 32–42.
 93. *Sharp J.T., Druz W.S., Moisan T. et al.* Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201–211.
 94. *Sim J.* Interpersonal aspects of care: communication, counseling and health education. In: Pryor J.A., Webber B.A., eds. *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. 211–226.
 95. *Singer M., Vermaat J., Hall G. et al.* Hemodynamic effects of manual hyperinflation in critically ill mechanically ventilated patients. *Chest* 1994; 106: 1182–1187.
 96. *Sivasothy P., Brown L., Smith I.E., Shneerson J.M.* Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 2001; 56: 438–444.
 97. *Squadrone V., Cocha M., Cerutti E. et al.* Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2005; 293: 589–595.
 98. *Stiller K.* Physiotherapy in intensive care. Towards an evidence based practice. *Chest* 2000; 118: 1801–1813.
 99. *Stiller K., Jenkins S., Grant R. et al.* Acute lobar atelectasis: a comparison of five physiotherapy regimens. *Physiother. Theory Pract.* 1996; 12: 197–209.
 100. *Stiller K., Philips A.* Safety aspects of mobilising acutely ill patients. *Physiother. Theory Pract.* 2003; 19: 239–257.
 101. *Stoll C., Schelling G., Goetz A.E. et al.* Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in patients after cardiac surgery and intensive care treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 505–512.
 102. *Stoller J.K., Mascha E.J., Kester L., Haney D.* Randomized controlled trial of physician-directed versus respiratory therapy consult service-directed respiratory care to adult non-ICU inpatients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1068–1075.
 103. *Thomas D.C., Kreizman I.J., Melchiorre P., Ragnarsson K.T.* Rehabilitation of the patient with chronic critical illness. *Crit. Care Clin.* 2002; 18: 695–715.
 104. *Topp R., Ditmyer M., King K. et al.* The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clin. Issues* 2002; 13: 263–276.
 105. *Unoki T., Kawasaki Y., Mizutani T. et al.* Effects of expiratory rib-cage compression on oxygenation, ventilation, and airway secretion removal in patients receiving mechanical ventilation. *Respir. Care* 2005; 50: 1430–1437.
 106. *Van 't Hul A., Gosselink R., Hollander P. et al.* Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 65–72.
 107. *Walsh D.* Nocioceptive pathways – relevance to the physiotherapist. *Physiotherapy* 1991; 77: 317–321.
 108. *Wenger N.K.* Early ambulation: the physiologic basis revisited. *Adv. Cardiol.* 1982; 31: 138–141.
 109. *Winkelman C., Higgins P.A., Chen Y.J., Levine A.D.* Cytokines in chronically critically ill patients after activity and rest. *Biol. Res. Nurs.* 2007; 8: 261–271.
 110. *Wood C.J.* Endotracheal suctioning: a literature review. *Intensive Crit. Care Nurs.* 1998; 14: 124–136.
 111. *Yang K.L., Tobin M.J.* A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1445–1450.
 112. *Yohannes A.M., Connolly M.J.* Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Rehabil.* 2003; 17: 465–471.
 113. *Zafiropoulos B., Alison J.A., McCarren B.* Physiological responses to the early mobilisation of the intubated, ventilated abdominal surgery patient. *Aust. J. Physiother.* 2004; 50: 95–100.
 114. *Zanotti E., Felicetti G., Maini M., Fracchia C.* Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation. Effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–296.

Поступила 21.10.08
УДК 615.8.053.8.035

Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

G.E.Baymakanova, P.A.Zubairova, S.N.Avdeev, A.G.Chuchalin

Clinical features and course of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

This study was designed to investigate prevalence, risk factors, course and prognosis of community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). One hundred and twenty-three patients admitted to a hospital with exacerbation of COPD and involved in the study were divided into 2 groups: those having exacerbation of COPD with CAP and those having exacerbation of COPD without CAP. Demographic data, smoking history, body mass index, signs and symptoms, severity, chest X-ray, complete blood count, blood biochemistry, blood gas analysis, spirometry, comorbidity, previous therapy and prognosis were assessed in all the patients. CAP was diagnosed in 23 (18.6 %) of the patients with exacerbation of COPD (22 males, mean age, 65.9 ± 10.3 yrs, smoking history, 38.3 ± 10.3 pack-yrs). Among them, proportion of patient receiving inhaled steroids was significantly higher compared to those without CAP (73.9 % vs 48 %). According to Anthonisen's criteria, patients with CAP had more severe exacerbation of COPD ($p = 0.024$). COPD patients with CAP had higher fever (38.1 ± 0.7 vs 37.0 ± 0.7), they more often experienced chill (34.8 % vs 4 %), haemoptysis (21.7 % vs 3.0 %), and chest pain (56.5 % vs 15.0 %). Moreover, they had higher serum concentration of CRP (106 ± 66 vs 29 ± 20 mg/L). Length of hospital stay was significantly longer in COPD patient with CAP compared to those without CAP (22.9 ± 9.0 vs 16.3 ± 6.9 days; $p < 0.001$). Independent predictors of 30-day mortality in patient with exacerbation of COPD and CAP were CRP level in admission (OR, 1.01; 95 % CI: 1.001–1.019) and Charlson's comorbidity index (OR, 1.77; 95 % CI: 1.175–2.667). In conclusion, CAP is a frequent event in patients with exacerbation of COPD. A risk factor of CAP in COPD patients could be treatment with inhaled steroids. COPD patients with CAP demonstrated certain clinical (fever, chill) and laboratory (high CRP level) differences from those without CAP. CAP worsens prognosis of COPD.

Key words: exacerbation of COPD, community-acquired pneumonia, risk factors, prognosis, inhaled steroids, C-reactive protein, mortality.

Резюме

Целью исследования явилось изучение распространенности, факторов риска, особенностей течения и прогноза внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Были обследованы 123 больных, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. Все больные с обострением ХОБЛ были разделены на 2 группы: обострение ХОБЛ с ВП и обострение ХОБЛ без ВП. У всех больных оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела, симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, газы артериальной крови, функция внешнего дыхания (кривая поток–объем), сопутствующие заболевания, предшествующая терапия и прогноз.

У 23 (18,6 %) больных с обострением ХОБЛ была диагностирована ВП (22 мужчины, средний возраст – $65,9 \pm 10,3$ года, стаж курения – $38,3 \pm 10,3$ пачки / лет). Доля пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), была достоверно выше среди больных ХОБЛ с ВП (73,9 % vs 48 %). Тяжесть обострения, по критериям *Anthonisen*, была больше выражена в группе пациентов с ВП ($p = 0,024$). По сравнению с больными ХОБЛ без ВП, у больных с ВП отмечено более значимое повышение температуры тела ($38,1 \pm 0,7$ vs $37,0 \pm 0,7$ °C), более частые озноб (34,8 % vs 4 %), кровохарканье (21,7 % vs 3,0 %) и боли в грудной клетке (56,5 % vs 15,0 %). Кроме того, у больных ХОБЛ с ВП был отмечен более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) сыворотки (106 ± 66 vs 29 ± 20 мг/л).

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с ВП была существенно выше, по сравнению с больными ХОБЛ без ВП: $22,9 \pm 9,0$ vs $16,3 \pm 6,9$ дня ($p < 0,001$). Независимыми предикторами 30-дневной летальности больных с обострением ХОБЛ и ВП явились уровень СРБ на момент госпитализации (ОШ – 1,01; 95%-ный ДИ – 1,001–1,019) и индекс коморбидности *Charlson* (ОШ – 1,77; 95%-ный ДИ – 1,175–2,667). ВП является относительно частым событием у больных с обострением ХОБЛ. Возможным фактором риска ВП у больных ХОБЛ является прием иГКС. Больные ХОБЛ с ВП имеют определенные клинические (лихорадка, озноб и др.) и лабораторные (высокий уровень СРБ) отличия от больных ХОБЛ без ВП. Наличие ВП ухудшает прогноз больных ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония, факторы риска, прогноз, ингаляционные стероиды, С-реактивный белок, летальность.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе. В настоящее время летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1]. Более того, ее уровень постоянно растет [2]. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин летальности и на 1-е – среди причин инвалидности у взрослых [2, 3].

Для ХОБЛ характерно развитие обострений, частота которых прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [4]. По данным международной статистики, внутригоспитальная летальность больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, составляет около 8 %, а через 1 год после обострения – 23 % [5]. По результатам различных работ, внутригоспитальная летальность пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на

фоне обострения ХОБЛ еще выше – 24 %, а среди пациентов старше 65 лет – 30 % [6].

Внебольничная пневмония (ВП) также относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям. Сегодня пневмония занимает 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней человека и 7-е место – среди всех причин смертности [7, 8]. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год, а летальность среди госпитализированных пациентов достигает 5–15 % [9–11].

ХОБЛ считают фактором риска для развития ВП, и многочисленные исследования показали, что ХОБЛ упоминается как сопутствующая патология у 19–62 % пациентов с ВП [12–23]. При ХОБЛ, сопровождающей ВП, уровень летальности растет, что объясняется более выраженными нарушениями газообмена и высоким числом коморбидных заболеваний у таких больных [24]. Что касается статистики развития ВП у больных с обострением ХОБЛ, то на сегодня опубликовано лишь небольшое число работ по данной проблеме [24–30], причем преимущественно они посвящены крайне тяжелым обострениям ХОБЛ, протекающим с формированием ОДН [27–30]. Повышение интереса к проблеме пневмонии у больных ХОБЛ в последнее время связано с появлением относительно новых данных о поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) как факторе риска развития ВП [31, 32]. Данные о микробном спектре возбудителей пневмонии у больных ХОБЛ также изучены недостаточно [26, 27, 33]. Диагностика ВП у больных с обострением ХОБЛ, а особенно при наличии сложного коморбидного фона, представляет значительные трудности. Обычные клинические и лабораторные критерии ВП (лихорадка, усиление диспноэ, кашель, продукция гнойной мокроты, лейкоцитоз и др.) довольно неспецифичны и, кроме того, присущи собственно обострению ХОБЛ [34]. И, наконец, относительно немного известно о прогнозе ВП на фоне ХОБЛ [35].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, факторов риска, особенностей течения и прогноза ВП у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование носило открытый проспективный характер. В нем участвовали больные, госпитализированные в пульмонологическое отделение стационара по поводу обострения ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [4]. Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст ≥ 45 лет;
- анамнез курения ≥ 20 пачек / лет;
- наличие ≥ 2 критериев *N.R.Anthonisen* (усиление одышки, увеличение продукции мокроты и ее гнойности) [36].

Критериями исключения были:

- исходная госпитализация больных в отделение интенсивной терапии (ОИТ);
- другие хронические и острые заболевания легких (астма, диффузные бронхоэктазы, облитерирующий бронхолит, тромбоэмболия легочной артерии или ее ветвей, пневмоторакс и др.);
- тяжелые сопутствующие соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность);
- опухоли;
- травмы, ожоги в предшествующие 7 дней;
- диффузные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит и др.).

Все больные с обострением ХОБЛ были разделены на 2 группы: с ВП и без нее. ВП у пациентов с ХОБЛ определялась как появление "новых" инфильтративных затемнений на рентгенограмме грудной клетки и наличие симптомов инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (лихорадка, лейкоцитоз, кашель, продукция гнойной мокроты, усиление диспноэ, "плевритические" боли в грудной клетке) [37]. Тяжесть ВП оценивалась по шкале CRB-65 [20].

У всех больных оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический состав крови, газы артериальной крови, функция внешнего дыхания (кривая поток–объем), сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными глюкокортикостероидами (сГКС) и иГКС, длительность госпитализации, потребность в респираторной поддержке, госпитальная летальность и летальность через 6 мес. после выписки из стационара. Клинические симптомы, такие как кашель и количество мокроты, оценивали по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – сильная выраженность симптома. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычным версиям шкал диспноэ *Borg* и *MRC* [38]. Индекс коморбидности *Charlson* определялся по возрасту и наличию определенных сопутствующих заболеваний [39]. При необходимости выполняли компьютерную томографию легких и фибробронхоскопию.

В 1-е сут. пребывания больных в стационаре проводили бактериологическое исследование мокроты. Материалом для него служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации, или бронхоальвеолярный лаваж, полученный при бронхоскопии. Порция мокроты окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением подсчитывали количество эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворяющие критериям *Murray–Washington* (< 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения; $\times 100$) исследовали на культуры микроорганизмов [40]. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих еди-

ниц $> 10^6$ /мл. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [41].

Кроме проспективного исследования, был проведен ретроспективный анализ заболеваемости ВП среди всех госпитализированных больных ХОБЛ за последние 3 года. Суммарное число пневмоний рассчитывалось на 1 000 человеко-лет [25]. Проанализирована зависимость заболеваемости пневмонией от возраста больных и тяжести ХОБЛ.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS.13. Все численные данные представлены как *mean* $\pm$ *SD* или *mediana* (*M*) с 25–75%-ным интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи непарного U-критерия Манна–Уитни, качественные различия между группами – при помощи точного теста Фишера. Для оценки риска развития ВП использована бинарная логистическая регрессия. Чтобы выявить предикторы 30-дневной летальности и летальности в течение 6 последующих месяцев наблюдения, рассчитывалась модель пропорциональных рисков (*Cox regression*). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованы 123 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара по поводу обострения ХОБЛ. Среди них преобладали пациенты с тяжелым (44,7 %) и крайне тяжелым (31,7 %) течением ХОБЛ. Легким и среднетяжелым течением заболевания было у 0,8 % и 22,8 % пациентов соответственно. Наличие 2 положительных критериев *R.A.Anthonisen* было зарегистрировано у 31,7 % больных, 3 критериев – у 68,3 %.

У 23 (18,6 %) пациентов ХОБЛ была диагностирована ВП. В данную группу входили 22 мужчин и 1 женщина, средний возраст которых составил $65,9 \pm 10,3$ года, стаж курения – $38,3 \pm 10,3$ пачки / лет. У паци-

Таблица 2
Сопутствующая патология у больных ХОБЛ

Заболевание	Обострение ХОБЛ без ВП (n = 100)	Обострение ХОБЛ с ВП (n = 23)	p
Индекс коморбидности Charlson, баллы	6,5 $\pm$ 2,3	6,5 $\pm$ 2,5	NS
ИБС, n (%)	83 (83,0)	18 (78,3)	NS
Аритмии, n (%)	29 (29,0)	3 (13,0)	NS
Артериальная гипертензия, n (%)	82 (82,0)	16 (69,6)	NS
ЯБ и ГЭРБ, n (%)	18 (18,0)	4 (17,4)	NS
Сахарный диабет, n (%)	9 (9,0)	4 (17,4)	NS
ХВН, n (%)	22 (22,0)	6 (26,1)	NS
ЦВБ, n (%)	57 (57,0)	12 (52,2)	NS
Алкоголизм, n (%)	16 (16,0)	6 (26,1)	NS
Опухоли, n (%)	2 (2,0)	2 (8,7)	NS
ХПН, n (%)	2 (2,0)	1 (4,3)	NS
иГКС, n (%)	48 (48,0)	17 (73,9)	0,044
сГКС, n (%)	13 (13,0)	2 (8,7)	NS
Антибиотики в последние 3 мес., n (%)	62 (62)	12 (52,2)	NS

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЯБ – язвенная болезнь (желудка или 12-перстной кишки), ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХВН – хроническая венозная недостаточность, ХПН – хроническая почечная недостаточность, NS – показатели статистически недостоверны.

ентов с обострением ХОБЛ без ВП длительность заболевания и частота обострений в год была больше, чем у больных с ВП ($p = 0,003$ и $0,001$ соответственно). Демографические показатели и стадии тяжести ХОБЛ в этих 2 группах не различались (табл. 1).

Среди сопутствующей патологии в обеих группах преобладали ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь (табл. 2). Лечение иГКС получали 52,8 % больных с обострением ХОБЛ. Доля больных, использовавших иГКС, была достоверно выше среди пациентов с ВП (73,9 % vs 48 %; $p = 0,044$). Домашнюю оксигенотерапию получали 13 (10,1 %) больных.

За последние 3 года до настоящей госпитализации ВП перенесли 26 (21,1 %) больных, в большинстве случаев (84,6 %) был зарегистрирован 1 эпизод ВП, 2 эпизода ВП наблюдались в 15,4 % случаев. Суммарная доля ВП за данный период составила 78,5 на 1 000 человеко-лет (табл. 3). Как видно из табл. 3, частота случаев ВП возрастала в пожилом возрасте и у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без ВП (n = 100)	Обострение ХОБЛ с ВП (n = 23)	p
Пол, м / ж	91 / 9	22 / 1	
Средний возраст, лет	65,3 $\pm$ 8,5	65,9 $\pm$ 10,3	0,083
ИМТ, кг/м ²	26,2 $\pm$ 9,4	27,9 $\pm$ 6,3	0,093
Индекс курения, пачек / лет	43,9 $\pm$ 14,9	38,3 $\pm$ 10,3	0,083
Длительность ХОБЛ, лет	11,2 $\pm$ 5,4	7,5 $\pm$ 5,6	0,003
Частота обострений в год	2,9 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,0	0,001
Стадии ХОБЛ (GOLD), n (%)			0,065
I	1 (1,0)	–	
II	19 (19,0)	9 (39,1)	
III	44 (44,0)	11 (47,8)	
IV	36 (36,0)	3 (13,0)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3
Частота пневмонии у больных ХОБЛ
(на 1 000 человеко-лет)

Параметры	Число ВП, n	Человеко-лет	Частота ВП на 1 000 человеко-лет
Всего	23	331,0	78,5
≤ 60 лет	3	112,5	26,7
> 60 лет	20	218,5	105,2
ОФВ ₁ ≥ 50 % долж.	3	78,5	38,2
ОФВ ₁ < 50 % долж.	20	243,5	94,5

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Таблица 4
Клиническая картина больных ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без ВП (n = 100)	Обострение ХОБЛ с ВП (n = 23)	p
Тяжесть обострения по R.A.Anthonisen, n (%)			
I	63 (63,0)	21 (91,3)	0,024
II	37 (37,0)	2 (8,7)	0,024
Связь с ОРВИ, n (%)	53 (53,0)	14 (60,9)	0,643
Средняя температура, °C	37,0 ± 0,7	38,1 ± 0,7	< 0,0001
Озноб, n (%)	4 (4,0)	8 (34,8)	< 0,0001
Кашель, баллы	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,5	0,554
Мокрота, баллы	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,8	0,798
Кровохарканье, n (%)	3 (3,0)	5 (21,7)	0,006
Боли в грудной клетке, n (%)	15 (15,0)	13 (56,5)	< 0,0001
Цианоз, n (%)	52 (52,0)	10 (43,5)	0,496
Снижение уровня сознания, n (%)	9 (9,0)	2 (8,6)	0,663
ЧДД, мин ⁻¹	24,0 ± 3,9	23,4 ± 4,1	0,322
ЧСС, мин ⁻¹	99,7 ± 14,9	97,2 ± 14,6	0,302
АД _с , мм рт. ст.	137,7 ± 19,9	133,5 ± 19,2	0,522
АД _д , мм рт. ст.	82,4 ± 9,5	80,9 ± 9,5	0,534
Одышка по шкале MRC, баллы	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,7	0,113
Одышка по шкале Borg, баллы	6,0 ± 1,6	5,4 ± 1,8	0,100

Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД_с – систолическое артериальное давление, АД_д – диастолическое артериальное давление.

В табл. 4 представлена клиническая картина больных с обострением ХОБЛ. Большинство из них связывали обострение ХОБЛ с перенесенной вирусной инфекцией. Тяжесть обострения по критериям R.A.Anthonissen была больше выражена в группе пациентов с ВП ($p = 0,024$). При сравнении клинической картины более значимо повышалась температура тела у больных ВП, по сравнению с пациентами без ВП ($p < 0,001$), а также более частым был озноб ($p < 0,0001$). У пациентов с ВП чаще встречались кровохарканье (21,7 % vs 3,0 %; $p = 0,006$) и боли в грудной клетке (56,5 % vs 15,0 %; $p < 0,0001$).

Распределение больных по тяжести течения ВП, оцененной по шкале CRB-65, представлено в табл. 5. Так как, согласно критериям включения, в данном исследовании участвовали только больные, направленные в отделение стационара (но не в ОИТ), среди обследованных больных к моменту госпитализации не было пациентов с тяжелой ВП (3–4 балла по шкале CRB-65). Однако у ряда больных за время

Таблица 5
Распределение больных по шкале оценки тяжести течения ВП CRB-65

Баллы по CRB-65	n	%
0	4	17,4
1	15	65,2
2	4	17,4
3	0	0
4	0	0

Таблица 6
Функциональные и лабораторные показатели больных ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без ВП (n = 100)	Обострение ХОБЛ с ВП (n = 23)	p
PaO ₂ , мм рт. ст.	60,4 ± 12,1	58,5 ± 11,8	0,452
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,9 ± 13,3	43,8 ± 10,3	0,928
pH	7,40 ± 0,05	7,39 ± 0,04	0,272
SpO ₂ , %	87,3 ± 9,3	88,5 ± 7,4	0,817
ОФВ ₁ , % _{доп.}	38,7 ± 16,6	47,8 ± 11,8	0,020
ФЖЕЛ, % _{доп.}	71,8 ± 19,8	70,6 ± 12,7	0,803
СДЛА, мм рт. ст.	40,7 ± 11,3	37,6 ± 17,1	0,213
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ /л	9,6 ± 2,7	11,8 ± 4,9	0,055
Гемоглобин, г/л	142,9 ± 19,4	131,7 ± 24,3	0,027
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9 ± 2,3	6,2 ± 1,8	0,541
Мочевина, ммоль/л	7,1 ± 4,4	5,7 ± 3,7	0,891
СРБ, мг/л	28,7 ± 19,7	105,8 ± 66,1	< 0,0001

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, PaO₂ – парциальное давление кислорода, PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа, SpO₂ – сатурация крови кислородом.

пребывания в стационаре состояние ухудшилось, и 22 % из них были переведены в ОИТ.

Показатели оксигенации, гемодинамики малого круга, лейкоцитов крови, уровня глюкозы крови в обеих группах достоверно не различались (табл. 6). У больных с ВП значения гемоглобина крови были ниже ($p = 0,027$). Уровень С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови был достоверно ниже у пациентов без ВП, чем при ее наличии ($28,7 \pm 19,7$ vs $105,8 \pm 66$ мг/л; $p < 0,0001$).

По данным рентгенографии органов грудной клетки, ВП чаще локализовалась в правом легком (65,2 %), в 1 случае (4,3 %) – в левом легком, 2-сторонняя форма была у 7 человек (30,4 %). Плевральный выпот выявлен у 10 пациентов (34,5 %), в 2 случаях (6,9 %) течение заболевания осложнилось развитием эмпиемы, в 3 (10,3 %) – абсцесса легкого.

Возбудители ВП и обострения хронического бронхита представлены в табл. 7. При ВП возбудители идентифицированы в 47,8 %, при обострении ХОБЛ без ВП – в 41,0 % случаев. Доминирующим этиологическим агентом при ВП был *Streptococcus pneumoniae* (21,7 %). При обострении ХОБЛ без ВП чаще других высевалась *Pseudomonas aeruginosa* (13 %), 2-е место по распространенности занимал *S. pneumoniae* (9 %), затем *Acinetobacter spp.* (5 %) и *Stenotrophomonas maltophilia* (4 %); остальные возбудители встречались реже.

Предикторы риска развития ВП у больных ХОБЛ определялись с помощью бинарной логистической регрессии. Такими независимыми предикторами оказались уровни СРБ (отношение шансов (ОШ) – 1,10; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,05–1,12; $p < 0,0001$) и частота обострения ХОБЛ ≥ 3 раз в год (ОШ – 12,6; 95%-ный ДИ – 1,95–80,9; $p = 0,008$).

Длительность госпитализации пациентов с ХОБЛ, сопровождающейся ВП, была существенно выше,

Таблица 7
Этиологическая структура инфекционного обострения ХОБЛ

Возбудитель	Обострение ХОБЛ без ВП, n (%)	Обострение ХОБЛ с ВП, n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	9 (9,0)	5 (21,7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (2,0)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,0)	2 (8,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (3,0)	2 (8,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (1,0)	–
<i>P. aeruginosa</i>	13 (13,0)	1 (4,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	5 (5,0)	1 (4,3)
<i>S. maltophilia</i>	4 (4,0)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (2,0)	–
<i>Burkholderia spp.</i>	1 (1,0)	–

по сравнению с больными ХОБЛ без ВП: $22,9 \pm 9,0$ vs $16,3 \pm 6,9$ дня ($p < 0,001$). В условиях стационара проводилась неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) 12 больным (9,8 %), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 2 больным (2,7 %). Общая госпитальная летальность составила 4 % и была зафиксирована только среди пациентов с обострением ХОБЛ без ВП (табл. 8). Непосредственными причинами смерти были ОДН (1 больной), желудочно-кишечное кровотечение (2 больных), сочетание острого инфаркта миокарда и желудочно-кишечного кровотечения (1 больной). В последующие 6 мес. после выписки из стационара умерли еще 12 человек (6,5 %): 6 (26,1 %) больных ХОБЛ с ВП и 6 (6,0 %) пациентов с ХОБЛ без ВП.

При расчете модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) независимыми предикторами 30-дневной летальности явились уровень СРБ на момент госпитализации (ОШ – 1,01; 95%-ный ДИ – 1,001–1,019; $p = 0,026$) и индекс коморбидности *Charlson* (ОШ – 1,77; 95%-ный ДИ – 1,175–2,667; $p = 0,006$). В последующие 6 мес. наблюдения летальность пациентов также определялась индексом коморбидности *Charlson* (ОШ – 1,45; 95%-ный ДИ –

Таблица 8
Исходы больных ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без ВП	Обострение ХОБЛ с ВП	p
Длительность госпитализации, дни	$16,3 \pm 6,9$	$22,9 \pm 9,0$	$< 0,001$
ИВЛ, n (%)	2 (2,0)	–	
НВЛ, n (%)	10 (10,0)	2 (8,7)	0,376
Перевод в ОРИТ, n (%)	19 (19,0)	8 (34,8)	0,159
ССВР, n (%)	67 (67,0)	22 (95,6)	0,004
Летальность в стационаре, n (%)	4 (4,0)	–	
Летальность через 6 мес., n (%)	6 (6,0)	6 (26,1)	0,077
Повторные госпитализации в течение 6 мес., n (%)	54 (54,0)	14 (60,9)	0,715

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ССВР – синдром системной воспалительной реакции.

1,453–2,711; $p < 0,0001$). Такие факторы, как пол, ИМТ, ОФВ₁, терапия иГКС, не влияли на показатели летальности. Предикторами повторной госпитализации в течение 6 мес. были индекс коморбидности *Charlson* (ОШ – 1,19; 95%-ный ДИ – 1,056–1,350; $p = 0,005$), частота обострений ХОБЛ ≥ 3 раз в год (ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,206–0,738; $p = 0,004$) и крайне тяжелое течение ХОБЛ (ОШ – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,560–0,941; $p = 0,016$).

Обсуждение

Эпидемиология ВП у больных с обострением ХОБЛ

Ретроспективный анализ, выполненный в данном исследовании, показал высокую распространенность ВП у больных с обострением ХОБЛ: за 3-летний период она составила 78,5 на 1 000 человеко-лет. Пневмонией чаще заболевали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и более пожилые больные.

По данным *M. Merino-Sanches et al.*, в котором был использован аналогичный статистический анализ, заболеваемость ВП у больных с обострением ХОБЛ также была в 2 раза выше, чем у пациентов в общей популяции [25]. В данном исследовании, в котором участвовали 596 больных ХОБЛ, общее число случаев ВП у составило 55,5 на 1 000 человеко-лет. Всего было выявлено 88 эпизодов ВП у 75 человек (12,6 %) в течение 3-летнего периода наблюдения, из них 64 пациента имели 1 эпизод ВП, 9 – 2 эпизода и 2 пациента – 3 эпизода [25].

В проспективной части проведенного нами исследования частота ВП у больных с обострением ХОБЛ составила 18,7 % случаев, что согласуется и с данными других авторов [27].

По данным нашего предыдущего исследования, ВП являлась причиной ОДН у больных ХОБЛ в 15 % всех случаев [30]. Некоторые авторы приводят еще более высокие показатели распространенности ВП у больных ХОБЛ с ОДН – до 23–36 % [21, 42–44].

Анализ протоколов аутопсий, проведенный *А.Л. Черняевым*, показал, что ВП была обнаружена у 70,9 % больных ХОБЛ, но ее не выявили в 34,7 % случаев [45]. Близкую статистику приводят *И.А. Зарембо и соавт.*: по данным патологоанатомических исследований, ВП выявлена у 46,5 % умерших больных ХОБЛ (в качестве основного, сопутствующего и фонового заболевания) [46]. Таким образом, ВП при ХОБЛ встречается довольно часто, но уровень ее прижизненной диагностики очень низок.

Этиология ВП у больных с обострением ХОБЛ

Возбудители ВП у больных ХОБЛ в настоящем исследовании идентифицированы в почти $1/2$ случаев (48 %). Основными этиологическими агентами ВП были *S. pneumoniae* (21,7 %), *K. pneumoniae* (8,6 %), *S. aureus* (8,6 %) и *P. aeruginosa* (4,3 %), что согласуется с данными других исследований [17, 30, 33]. В нашем недавнем исследовании бактериальные возбудители были идентифицированы у 53 % пациентов с ВП, явившейся причиной ОДН при ХОБЛ [30].

Доминирующим патогеном у больных ХОБЛ с пневмонией являлся *S. pneumoniae* (35 %), затем следовали *H. influenzae* (24 %), *K. pneumoniae* (18 %), *S. aureus* (12 %) и *Pseudomonas spp.* (12 %) и др.

F.W.S.Ko et al. недавно провели исследование, в котором изучили этиологию ВП у 78 больных с обострением ХОБЛ при помощи посева мокроты, вирусологической культуры аспирата носоглотки, полимеразной цепной реакции (ПЦР) аспирата носоглотки и серологического анализа парных сывороток [33]. Суммарная частота идентификации микроорганизмов всеми использованными методами составила 48,7 %. В 40,8 % образцов мокроты наблюдался рост бактерий: *S. pneumoniae* (11,3 %), *P. aeruginosa* (9,9 %), *H. influenzae* (9,9 %), *Klebsiella spp.* (2,8 %) и др. Методом ПЦР были обнаружены вирус гриппа А (6,1 %), риновирус (3 %), вирус гриппа В (1,5 %), метапневмовирус (1,5 %) и коронавирус (1,5 %). Культуральный вирусологический анализ позволил обнаружить вирус гриппа А (6,2 %), вирус гриппа В (3,0 %) и вирус простого герпеса (1,5 %). Серологическим методом были выявлены вирус гриппа А (2,2 %) и респираторно-синцитиальный вирус (2,2 %).

Клинические особенности ВП у больных с обострением ХОБЛ

Больных с ХОБЛ, сопровождающейся ВП, могут иметь свои клинические демографические и функциональные особенности [24]. Это пациенты старшего возраста, среди которых преобладают мужчины [26]. Постановка клинического диагноза ВП порой вызывает затруднения, потому что признаки этого заболевания часто напоминают симптомы гриппа, острого бронхита, или "простого" обострения ХОБЛ [47, 48].

В настоящем исследовании анализ клинической картины выявил следующие особенности у пациентов ХОБЛ с ВП, по сравнению с больными без ВП: более значимое повышение температуры тела ($p < 0,001$), более частые ознобы ($p < 0,0001$), чаще возникали кровохарканье ($p = 0,006$) и боли в грудной клетке ($p < 0,0001$).

В исследовании *D.Lieberman et al.* [27] сравнивались клинические показатели 23 больных (10 %) с "пневмоническим типом" обострения ХОБЛ и у 217 пациентов (90 %) с "непневмоническим" типом (средний ОФВ₁ > 40 %, среднее РаО₂ > 50 мм рт. ст.). У больных с ВП достоверно чаще наблюдались более острое развитие симптомов, лихорадка, крепитация и имела более выраженная гипоксемия.

В исследовании *С.Н.Авдеева и соавт.* при сравнении клинической картины больных с тяжелым обострением ХОБЛ и ВП и больных ХОБЛ с другими причинами ОДН были выявлены следующие особенности: у пациентов с ВП чаще имели место лихорадка (84 % vs 51 %), ознобы (56 % vs 23 %), "плевритические" боли в грудной клетке (34 % vs 12 %), в то же время продукция мокроты — несколько реже (78 % vs 92 %). Больные ХОБЛ с ОДН, вызванной ВП, практически не отличались от больных ХОБЛ с ОДН, причиной которой явилась бронхиальная инфекция, по таким признакам, как возраст, пол, стаж курения, питательный статус, функциональные

показатели, но имели статистически значимые различия РаО₂ (45,1 vs 49,3 мм рт. ст.) и лейкоцитозу крови (12,8 vs 10,2 клетки × 10⁹/л) [30].

В исследовании *M.I.Restrepo et al.* пациенты с ВП и ХОБЛ были старше и чаще госпитализировались из домов престарелых [28]. Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ частота застойной сердечной недостаточности и злокачественных новообразований была выше, по сравнению с пациентами с ВП без ХОБЛ. При сравнении клинических и лабораторно-рентгенологических данных было выявлено, что при возникновении ВП у больных с ХОБЛ достоверно повышались тахипноэ, ацидоз, гипоксемия, в то время как случаи гипергликемии были более частыми у пациентов с ВП без ХОБЛ [49]. Все эти показатели включены в шкалу PSI, однако ХОБЛ в ней не учитывается [50].

В исследовании *R.Pifarre et al.* больные ХОБЛ с ВП часто имели сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность. Клинической особенностью ВП при ХОБЛ было более тяжелое течение, проявлявшееся септическим шоком, тахипноэ, низким уровнем SpO₂, рН, РаО₂ и гиперкапнией. Гнойная мокрота чаще встречалась у пациентов с ХОБЛ [26].

Факторы риска ВП у больных с обострением ХОБЛ

Независимыми предикторами развития ВП в настоящем исследовании были СРБ и частота обострения ХОБЛ ≥ 3 раз в год. Имеющиеся на сегодняшний день данные по СРБ при пневмониях позволяют говорить о высокой диагностической ценности данного маркера [51–53]. Детальному изучению роли СРБ в диагностике бактериальных инфекций и пневмонии при обострении ХОБЛ было посвящено недавнее исследование *С.Н.Авдеева и соавт.* [54].

Терапию ИГКС в настоящем исследовании получали большинство больных с обострением ХОБЛ (52,8 %), и доля пациентов, принимавших эти препараты, была достоверно выше среди пациентов с ВП (73,9 % vs 48 %; $p = 0,044$). Недавно было высказано предположение, что терапия ИГКС может повысить риск развития ВП у больных ХОБЛ [31, 55]. *P.Dambrava et al.* показали, что среди всех госпитализированных больных ВП около 45 % могут получать ГКС, и одной из причин их назначения является наличие сопутствующей ХОБЛ [56].

В уже цитируемом исследовании *F.W.S.Ko et al.* у пациентов ХОБЛ с ВП, постоянно получавших высокие дозы ИГКС (> 1 000 мкг в перерасчете на беклометазон), частота выделения микроорганизмов из мокроты была выше, чем у больных, в терапии которых использовались низкие и средние дозы ИГКС: 50 % vs 18,2 % [35]. Кроме того, у пациентов, принимавших ИГКС до госпитализации, чаще выявляли вирусную природу респираторной инфекции, по сравнению с больными, не получавшими ИГКС (26,3 % vs 5,8 %).

Как минимум в 4 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях получены данные об увеличении риска развития ВП на фоне приема

иГКС [31, 32, 57, 58]. Изучению влияния иГКС на риск развития ВП у больных ХОБЛ было посвящено недавно опубликованное крупное исследование "случай—контроль" *P.Ernst et al.* [55]. В нем участвовали пациенты старше 66 лет, учитывались все случаи смертей в течение 30 дней после госпитализации по поводу ВП. В когорту больных ХОБЛ вошли 175 906 человек (средний возраст — 72 года, 50,1 % — мужчины, среднее время наблюдения — 7,1 года). Частота приема иГКС у пациентов, заболевших ВП, составила 48,2 %, в контрольной группе — 30,1 %. После учета влияния прочих факторов риска, риск госпитализации по поводу ВП на фоне приема иГКС составил 70 % (ОШ — 1,70; 95%-ный ДИ — 1,63–1,77), оказавшись дозозависимым: максимальным риск был при высоких дозах иГКС ($> 1\,000$ мкг в пересчете на флутиказон; ОШ — 2,25). При оценке риска развития ВП с летальным исходом в течение 30 дней было выявлено, что текущее использование иГКС увеличивало его на 53 % (ОШ — 1,53), а применение высоких доз иГКС — на 78 % (ОШ — 1,78). Таким образом, данное исследование продемонстрировало дозозависимое возрастание риска госпитализации и летального исхода в связи с ВП на фоне приема иГКС у больных ХОБЛ.

Прогноз ВП у больных с обострением ХОБЛ

Несмотря на то, что по демографическим показателям и стадии тяжести больные ХОБЛ с ВП и без нее достоверно не различались между собой, среди первых преобладали пациенты со среднетяжелым течением ХОБЛ. Госпитальная летальность (4 %) была зафиксирована только среди пациентов с обострением ХОБЛ. Однако в течение последующих 6 мес. наблюдения была выявлена тенденция повышенной летальности больных ХОБЛ, перенесших ВП: 26,1 % vs 6 % ($p = 0,077$). Длительность госпитализации больных ХОБЛ с ВП в настоящем исследовании была существенно больше, чем у пациентов без ВП: $22,9 \pm 9,0$ vs $16,3 \pm 6,9$ дня ($p < 0,001$).

При расчете модели пропорциональных рисков независимыми предикторами 30-дневной летальности явились уровень СРБ на момент госпитализации и индекс коморбидности *Charlson*. В последующие 6 мес. наблюдения летальность пациентов также определялась индексом коморбидности *Charlson*. Предикторами повторной госпитализации в течение 6 мес. были индекс коморбидности *Charlson*, частота обострений ХОБЛ ≥ 3 раз в год и крайне тяжелое течение ХОБЛ.

В исследовании *M.I.Restrepo et al.* длительность пребывания в стационаре больных ХОБЛ по поводу ВП была больше, по сравнению с больными ВП без ХОБЛ (7 ± 8 vs 9 ± 25 дней; $p = 0,05$) [28]. Среднее значение тяжести ВП по шкале PSI для пациентов с ХОБЛ было значительно выше, чем для больных ВП без ХОБЛ (105 ± 32 vs 87 ± 34 балла; $p = 0,05$). Доля пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, была больше среди пациентов с ХОБЛ, в то же время как по такому показателю, как необходимость респираторной поддержки, различий не выявлено.

Как минимум в 2 исследованиях получены данные о неблагоприятном прогнозе сочетания ВП и ХОБЛ. *M.I.Restrepo et al.* выявили у пациентов с ХОБЛ и ВП более высокую 30- и 90-дневную летальность по сравнению с пациентами с ВП без ХОБЛ (ОШ — 1,32 и 1,34 соответственно) [28]. В исследовании *J.Rello et al.* диагноз ХОБЛ также оказался независимым предиктором летальности при ВП (ОШ — 1,58) [29]. Авторы предложили включить ХОБЛ в список факторов-предикторов летальности ВП.

Заключение

Общая доля больных ВП среди всех пациентов с обострением ХОБЛ оставила около 19 %. Среди них значительно больше больных принимали иГКС (74 % vs 48 %), что, вероятно, можно отнести к факторам риска ВП при ХОБЛ.

Тяжесть обострения, по критериям *R.A.Anthonisen*, была больше выражена в группе пациентов ВП. У больных ХОБЛ с ВП отмечено более значимое повышение температуры тела, более частые ознобы, кровохарканье и боли в грудной клетке. Кроме того, у больных ХОБЛ с ВП были более высокие уровни СРБ сыворотки крови (106 vs 29 мг/л). Доминирующими этиологическими агентами при ВП были *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с ВП была существенно выше, по сравнению с больными ХОБЛ без ВП (в среднем на 6,6 дня). Независимыми предикторами 30-дневной летальности больных ХОБЛ с ВП явились уровень СРБ на момент госпитализации и индекс коморбидности *Charlson*.

Литература

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276.
2. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51: 1–16.
3. World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2006 report is available on www.goldcopd.com
5. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–467.
6. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. A. M. A.* 1995; 274: 1852–1857.
7. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious disease society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of Community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: S27–S72.
8. File T.M. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.

9. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. Eur. Respir. Mon. 1997; 3: 13–35.
10. Armstrong G.L., Conn L.A., Pinner R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. J. A. M. A. 1999; 281: 61–66.
11. Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 766–772.
12. Ruiz M., Ewig S., Torres A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and followup epidemiology. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 923–929.
13. Farr B.M., Bartlett C.L., Wadsworth J., Miller D.L. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Respir. Med. 2000; 94: 954–963.
14. Fine M.J., Orloff J.J., Arisumi D. et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Am. J. Med. 1990; 88: 1N–8N.
15. Almirall J., Bolibar I., Balanzo X., Gonzalez C.A. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. Eur. Respir. J. 1999; 13: 349–355.
16. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Chest 1995; 107: 511–516.
17. Torres A., Serra-Batlles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 312–318.
18. Garcia-Ordóñez M.A., Garcia-Jimenez J.M., Paez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001; 20: 14–19.
19. Lim W.S., Lewis S., Macfarlane J.T. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. Thorax 2000; 55: 219–223.
20. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377–382.
21. Afessa B., Morales I.J., Scanlon P.D., Peters S.G. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive lung disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. Crit. Care Med. 2002; 30: 1610–1615.
22. Georges H., Leroy O., Vandenbussche C. et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. Intensive Care Med. 1999; 25: 198–206.
23. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1585–1591.
24. Ruiz de Oña J.M., Gómez M., Celdrán J., Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. Arch. Bronconeumol. 2003; 39: 101–105.
25. Merino-Sánchez M., Alfageme-Michavila I., Lima-Álvarez J. Prognosis in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Bronconeumol. 2005; 41: 607–611.
26. Pifarre R., Falguera M., Vicente-de-Vera C., Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2007; 101: 2139–2144.
27. Lieberman D., Lieberman D., Gelfer Y. et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. Chest 2002; 122: 1264–1270.
28. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2006; 28: 346–351.
29. Rello J., Rodríguez A., Torres A. et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2006; 27: 1210–1216.
30. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г. Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Пульмонология 2006; 5: 115–121.
31. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775–789.
32. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. Respir. Med. 2008; 102: 1099–1108.
33. Ko F.W.S., Ip M., Chan P.K.S. et al. A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. Respir. Med. 2008; 102: 1109–1116.
34. Georgopoulos D., Anthonisen N.R. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniak N.S., ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Philadelphia: Saunders; 1991: 357–363.
35. Torres A., Menendez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia: who is the third partner? Eur. Respir. J. 2006; 28: 262–263.
36. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
37. Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax 1989; 44: 1031–1035.
38. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение. Пособие для врачей. М.; 2002.
39. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis. 1987; 40: 373–383.
40. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin. Proc. 1975; 50: 339–344.
41. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Philadelphia, PA: NCCLS; 2001; 21 (1).
42. Rieves R.D., Bass D., Carter R.R. et al. Severe COPD and acute respiratory failure: correlates for survival at the time of tracheal intubation. Chest 1993; 104: 854–860.
43. Georges H., Gueteau N., Santre C. et al. Analyse du pronostic des insuffisants respiratoires chroniques ayant présenté épisode de décompensation aiguë. Récan. Urg. 1994; 3: 9–16.
44. Liu H., Zhang T., Ye J. Analysis of risk factors for hospital mortality in patients with chronic obstructive pulmonary diseases requiring invasive mechanical ventilation. Chin. Med. J. 2007; 120: 287–293.
45. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии. Пульмонология 2005; 3: 5–11.
46. Зарембо И.А., Кокосов А.Н., Карлова Е.А. и др. Некоторые аспекты развития пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких в пожилом возрасте. Пульмонология 2004; 3: 22–24.

47. Melbye H., Berdal B.P., Straume B. *et al.* Pneumonia: a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 24: 647–655.
48. Melbye H., Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein – a new path for Australian GPs? *Aust. Fam. Physician* 2006; 35: 513–517.
49. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J. A. M. A.* 1996; 275: 134–141.
50. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
51. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. *et al.* Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
52. Flanders S.A., Stein J., Shochat G. *et al.* Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am. J. Med.* 2004; 116: 529–535.
53. Castro-Guardiola A., Armengou-Arxe A., Viejo-Rodriguez A. *et al.* Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 334–339.
54. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Урал. мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
55. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 162–166.
56. Dambrava P., Peñarroja G., Sibila O. *et al.* Corticosteroid use in the treatment of community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 3: A22.
57. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
58. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. *et al.* for the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.

Информация об авторах

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Зубаирова Пазилят Алиевна – к. м. н., научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: zubairova@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-52-64

Поступила 22.01.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-036.12-07

Менеджмент лечебного процесса при внебольничной пневмонии

1 – ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава": 153032, Иваново, пр-т Ф.Энгельса, 8;

2 – ООО "Лечебно-консультативная клиника "Эскулап": 600015, Владимир, ул. Алябьева, 19а;

3 – МУЗ "Городская клиническая больница № 3": 153044, Иваново, ул. Постышева, 57 / 43

E.V.Kuzmina, E.G.Efimova, P.N.Korablin, L.V.Lebedeva, A.V.Stipakova

Management of treatment process in community-acquired pneumonia

Summary

Clinical and economic analysis of management of 111 patients with non-severe community-acquired pneumonia (CAP) including calculation of the complete cost of the disease treatment and the frequency pharmacoeconomic analysis of pharmacotherapy was performed in a therapeutic department. The first-choice antibiotics constituted 11.4 % of the total cost of drug treatment and the second-choice antibiotics took 37.18 %. In patients with CAP and underlying chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the cost of antibacterial treatment was 1.1 times higher and in patients with CAP, COPD and hypertension the costs of antibacterial treatment was 1.3 times higher. Expenses for bronchodilating, mucoregulatory and other drugs according to standards of medical aid in patients with CAP and no comorbidity or CAP and hypertension were insignificant (< 5 %). CAP in a patient with COPD gave rise of expenses for bronchodilating and mucoregulatory therapy 5.52 times. In CAP patients with two co-existing diseases the cost of bronchodilating therapy was 8.76 times higher. The total cost of therapy for CAP in a patient with mild to moderate exacerbation of COPD increased by 19.6 %, in a patient with I to II stage hypertension increased by 29.7 %. The cost of treatment of CAP with underlying COPD and hypertension grew by 35.2 %.

One of the ways to improve management of treatment of CAP could be reduction of expenses for drugs with unproved clinical efficacy.

Key words: community-acquired pneumonia, comorbidity, improvement of management, pharmacoeconomic parameters.

Резюме

Клинико-экономический анализ ведения 111 больных внебольничной пневмонией (ВП) с нетяжелым течением заболевания в условиях терапевтического отделения выполнен на основе расчета полной стоимости болезни и частотного АВС-анализа фармакотерапии. Показано, что среди затрат на лекарственные средства на антибактериальные препараты 1-го ряда приходится 11,4 % расходов и 37,18 %, если требуется назначение препаратов 2-го ряда. При ВП на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) затраты на эти препараты увеличиваются в 1,1 раза, а при ВП у пациентов, страдающих ХОБЛ и гипертонической болезнью (ГБ), — в 1,3 раза. Затраты на бронхолитическую, мукорегуляторную терапию и другие лекарственные средства, соответствующие стандарту медицинской помощи, незначительны (< 5 %) у больных ВП, не имеющих коморбидных состояний, или при ВП на фоне ГБ. Развитие ВП у больного ХОБЛ увеличивает расходы на бронхолитическую терапию и мукорегуляторы в 5,52 раза. У пациентов с 2 коморбидными состояниями стоимость бронхолитической терапии увеличивается в 8,76 раза. В целом лечение ВП у больных с обострением ХОБЛ легкой или средней степени тяжести увеличивает затраты на лечение на 19,6 %, у пациентов, страдающих ГБ I–II стадии, — на 29,7 %. Затраты на лечение ВП на фоне ХОБЛ и ГБ возрастают на 35,2 %.

Одним из направлений совершенствования менеджмента лечебного процесса при ВП является снижение затрат на препараты с недоказанной клинической эффективностью.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, коморбидные состояния, совершенствование организации лечебного процесса, фармакоэкономические показатели.

Организация медицинской помощи больным пневмонией основывается на стандартах [1] и клинических рекомендациях [2], разработанных Российским респираторным обществом и Ассоциацией медицинских обществ по качеству, в которых пациент рассматривается как носитель одного заболевания. Сложность использования такого подхода на этапе стационарного лечения обусловлена тем, что у госпитализированных больных внебольничная пневмония (ВП) в 58,5 % случаев сочетается с коморбидными состояниями. Это определяет актуальность исследования, направленного на совершенствование структуры и дифференцирование лечебного процесса у таких пациентов.

Цель исследования — повысить эффективность лечения больных ВП, госпитализированных в терапевтическое отделение, путем оптимизации использования ресурсного потенциала лечебного учреждения.

Материалы и методы

Проведено открытое когортное ретроспективное клиническое исследование. Оценка производственной ситуации выполнена методом сплошной выборки за 1 календарный год (2006). Конечной точкой исследования был день выписки больного из стационара. У 111 пациентов ВП характеризовалась нетяжелым течением [2]. 14,4 % госпитализированных страдали, кроме ВП, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 13,5 % — гипертонической болезнью (ГБ), у 15,3 % было сочетание этих заболеваний. Из общего числа пациентов с сопутствующей патологией (65 человек) они составили 73,85 %. Другие нозологии в когорте госпитализированных встречались в < 4 % случаев, поэтому расходы, связанные с лечением данных заболеваний, не учитывались.

Для анализа структуры лечебно-диагностического процесса 89 больных были распределены по 4 статистическим группам: 1-я — пациенты с ВП без клинически значимых сопутствующих заболеваний (41 человек); 2-я — пациенты с сочетанием ВП и обострения ХОБЛ (15 человек); 3-я — пациенты с ВП, развившейся на фоне ГБ (16 человек); 4-я — больные ВП в сочетании с ГБ и ХОБЛ (17 человек).

Для характеристики структуры лечебного процесса применяли общий экономический анализ затрат на лечение 1 больного и частотный ABC-анализ фармакотерапии [3].

Полную стоимость болезни (*cost of illness* — COI) рассчитывали по формуле [3]:

$$COI = DC + IC,$$

где DC — прямые медицинские затраты (*direct costs*), IC — непрямые затраты (*indirect costs*).

К DC относили расходы лечебного учреждения на оказание медицинской помощи, а именно:

- стоимость лекарственных средств, назначенных для лечения основного и сопутствующего заболеваний (по оптовым ценам, указанным в прайс-листе ОАО ЦВ "Протек");
- стоимость медицинских услуг по диагностике основного и сопутствующего заболеваний;
- стоимость медицинских услуг по лечению основного и сопутствующего заболеваний.

Ранжирование расходов на лекарственные средства проводили с учетом доли затрат [4].

Стоимость медицинских услуг по диагностике и лечению рассчитывали на основании следующих факторов:

- зарплаты исполнителей услуги по единой тарифной сетке;
- стоимости мягкого инвентаря и инструментов, необходимых для выполнения процедуры, стоимости медикаментов, одноразовых материалов на 1 процедуру, расходных материалов (в ценах информационного бюллетеня "Медицина");
- амортизации аппаратуры, расходов по эксплуатации помещения (по опыту больницы);

- расходов на рекламу (1 %), накладных расходов (10 %), внереализационных расходов, рентабельности (20 %), налога на продажу.

Расходы пациента в период стационарного лечения (оплата телефонных переговоров и иных услуг — *direct nonmedical costs*, снижение качества жизни, обусловленное заболеванием и лечением, — *intangible costs*), опираясь на мнение исследователей об их незначительности [5], не учитывали.

При оценке непрямых (косвенных) затрат принимали во внимание:

- отсутствие пациента на рабочем месте в период стационарного лечения;
- среднюю заработную плату в Ивановской обл.

Результаты и обсуждение

Расходы на лекарственные средства у больных ВП без клинически значимых сопутствующих заболеваний (табл. 1) с антибактериальной терапией, эффективной на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, выше, чем при заболевании, требующем изменения тактики антибактериальной терапии. Высокие затраты (47,34 %) обусловлены назначением лекарственных средств с недоказанной эффективностью, отсутствующих в стандарте.

Анализ клинической практики показал, что у больных с эффективной стартовой антибактериальной терапией и хорошо контролируемым процессом в легком на фоне нормализации самочувствия и купирования симптомов основного заболевания на первый план выходят неактуальные проблемы. Врачи-ординаторы, не обладающие профессиональными качествами менеджера [6] (обычно — 10 % коллектива), общаясь с пациентами, у которых особенности поведения обусловлены заболеванием [6], назначают препараты, которые способны несколько скорректировать неактуальные проблемы [7] и могут совпадать с ожиданиями пациента или его родственников от стационарного лечения.

Среди общих затрат на лекарственные средства расходы на антибактериальные препараты занимают

Таблица 1
Стоимость лекарственных средств для лечения больного нетяжелой ВП

Тип терапии	Эффективная стартовая антибактериальная терапия (n = 24)						Неэффективная стартовая антибактериальная терапия (n = 17)		
	затраты в клинической практике			формализованная модель затрат			затраты в клинической практике		
	Абс., р.	Доля, %	Категория	Абс., р.	Доля, %	Категория	Абс., р.	Доля, %	Категория
Антибиотики (β-лактамы)	560,00	11,40	В	90,00	4,25	С	1 200,00	37,18	А
Бронхолитики	13,06	0,27	С	13,06	0,62	С	13,06	0,40	С
Муколитики	55,37	1,12	С	55,37	2,61	С	55,37	1,72	С
Другие средства, назначенные в соответствии со стандартом	1 443,13	29,37	А	1 443,13	68,15	А	1 443,13	44,71	А
Средства, отсутствующие в стандарте	2 326,20	47,34	А	—	—	—	—	—	—
Лечебное питание (диета 0)	516,00	10,50	В	516,00	24,37	А	516,00	15,99	В
Итого	4 913,76	100,00	—	2 117,56	100,00	—	3 227,56	100,00	—

Таблица 2

Стоимость лекарственных средств для лечения больного нетяжелой ВП, развившейся на фоне коморбидных состояний, с клинически неэффективной стартовой антибактериальной терапией

Тип терапии	ВП + ГБ (n = 10)			ВП + ХОБЛ (n = 10)			ВП + ХОБЛ и ГБ (n = 14)		
	Абс., р.	Доля, %	Категория	Абс., р.	Доля, %	Категория	Абс., р.	Доля, %	Категория
Антибиотики	1 200,00	32,89	A	1 306,86	35,75	A	1 520,58	18,11	A
Бронхолитики	13,06	0,36	C	212,00	5,80	B	433,46	5,16	B
Муколитики	147,39	4,04	C	165,75	4,54	B	165,75	1,97	C
Антигипертензивная терапия	271,64	7,45	C	–	–	–	267,52	3,19	C
Другие средства по стандарту	1 410,82	38,67	A	1 402,50	38,37	A	1 402,50	16,70	A
Средства, отсутствующие в стандарте	117,20	3,21	C	44,00	1,20	C	3 984,60	47,45	A
Лечебное питание	488,00	13,38	A	524,00	14,34	A	622,80	7,42	B
Итого	3 648,11	100,00	–	3 655,11	100,0	–	8 397,21	100,00	–

11,4 %, если в стационаре продолжается антибактериальная терапия препаратами 1-го ряда, и 37,18 %, если требуется назначение препаратов 2-го ряда.

Интересно, что для продолжения амбулаторной антибактериальной терапии врачи выбирают инъекционные формы лекарственных средств (табл. 1). Учитывая, что биодоступность парентерально вводимых антибиотиков не превосходит доступность пероральных форм, такая тактика лечения приводит к завышению расходов на антибактериальную терапию в 6,22 раза. В целом использование препаратов 2-го ряда повышает стоимость антибактериальной терапии при ВП, по сравнению с моделью минимизации затрат, в 13,33 раза (табл. 1).

Расходы на бронхо- и муколитики, а также другие лекарственные средства, назначенные больным ВП в соответствии со стандартом, были незначительными (< 5 %), совпадали с формализованной моделью минимизации затрат, т. е. полностью соответствовали критерию стоимость–эффективность лечебного процесса.

У больных ВП, развившейся на фоне ХОБЛ (табл. 2), с клинически неэффективной стартовой антибактериальной терапией монотерапия цефалоспорином 3-го поколения была unsuccessful в 20 % случаев, а при сочетании ХОБЛ с ГБ – в 28,6 %. Это вызвало рост затрат на антибактериальную терапию

за счет применения антибактериальных средств альтернативной группы (респираторных фторхинолонов) соответственно в 1,1 и 1,3 раза.

Для лечения ВП у пациентов, страдающих ХОБЛ (табл. 2), всегда использовались ингаляции β_2 -агонистов, М-холинолитиков, мукоурегуляторов, а также ацетилцистеин. У больных ВП без коморбидных состояний и у больных ВП на фоне ГБ частота применения бронхолитиков составляла 4,88 % и 10 % соответственно. Следовательно, развитие пневмонии на фоне ХОБЛ увеличивает расходы на бронхолитическую терапию и мукоурегуляторы в 5,52 раза.

Клинический анализ показал, что для лечения бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ и ГБ применяются небулизированные лекарственные средства в течение всего периода стационарного лечения, а у пациентов, страдающих ХОБЛ, – в течение 2–3 сут. стационарного лечения, с последующей модификацией доставки бронходилататоров с помощью индивидуальных дозированных ингаляторов.

Кроме того, у больных ХОБЛ и ГБ для коррекции бронхиальной обструкции в 21,43 % случаев применяются ингаляционные кортикостероиды. Это обуславливает рост затрат на бронхолитическую терапию (табл. 2) у больных ВП с 2 коморбидными состояниями в 1,58 раза, по сравнению с пациента-

Таблица 3

Стоимость медицинских услуг, предоставляемых больному нетяжелой ВП, госпитализированному в терапевтическое отделение

Вид обследования	ВП		ВП + ГБ		ВП + ХОБЛ		ВП + ХОБЛ и ГБ	
	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %
Имидж-диагностика	997,89	21,07	1 155,45	21,42	1 197,89	22,46	1 355,45	22,62
Функциональная диагностика и эндоскопия	123,78	2,61	134,99	2,50	181,29	3,40	192,50	3,21
Исследование мокроты	521,88	11,02	521,88	9,68	801,78	15,03	801,78	13,38
Физикальное обследование	341,28	7,20	570,03	10,57	341,28	6,40	570,03	9,51
Общий анализ крови	989,00	20,88	989,00	18,33	1 049,00	19,66	1 049,00	17,51
Общий анализ мочи	466,00	9,84	466,00	8,64	466,00	8,73	466,00	7,78
Биохимический анализ крови	1 297,00	27,38	1 557,00	28,86	1 297,00	24,32	1 557,00	25,99
Итого	4 736,83	100,00	5 394,35	100,00	5 334,24	100,00	5 991,76	100,00

Таблица 4
Прямые затраты на лечение больного в соответствии со стандартом основного и сопутствующего заболеваний

Прямые затраты на 1 пациента	ВП		ВП + ГБ		ВП + ХОБЛ		ВП + ХОБЛ и ГБ	
	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %	Абс., р.	Доля, %
Лекарственные средства	3 227,56	32,37	3 530,91	28,87	3 611,11	29,67	4 412,61	27,11
Диагностические медицинские услуги	1 675,34	16,80	3 193,72	26,12	2 661,94	21,88	4 180,32	25,69
Медицинские услуги по лечению	5 067,97	50,83	5 504,42	45,01	5 895,14	48,45	7 681,05	47,20
Итого	9 970,87	100,0	12 229,05	100,00	12 168,19	100,00	16 273,98	100,00

ми, у которых ВП развилась на фоне ХОБЛ, и в 8,76 раза, по сравнению с больными ВП без клинически значимых сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Проблемы в лечебном процессе у больных ВП, развившейся на фоне ХОБЛ и ГБ (табл. 2), были аналогичны тенденциям, выявленным у больных без коморбидных состояний: затраты на препараты с недоказанной клинической эффективностью вошли в категорию А. Расходы на данные препараты при лечении больных с 1 коморбидным состоянием не достигали 5 % (категория С).

Таким образом, если актуальные проблемы пациента хорошо контролируются (состояние инфильтрата, уровень артериального давления, объем форсированного выдоха за 1-ю с), то врач-ординатор выбирает эффективный и экономичный комплекс лекарственных средств. Если мониторинг актуальной проблемы (например, определение ведущего патогенетического механизма одышки) затруднено или действенность терапии сопутствующей патологии низка, врач-ординатор в сложной ситуации недостаточно инициативен, что в сочетании с высокой личностной тревожностью и снижением уверенности не позволяет выбрать оптимальные способы регулирования лечебного процесса. Поэтому низкую эффективность терапии, не одобренной пациентом, врач корректирует, не подбирая новую комбинацию лекарственных средств, а назначая препараты, заслужившие высокую социальную оценку больного и не ухудшающие его состояние.

Клинический анализ обследования больных ВП показал, что предоставляемые медицинские услуги соответствуют требованиям соответствующего стандарта. Вместе с тем материально-техническая база лечебного учреждения в 2006 г. не позволяла определять отдельные иммунологические показатели, выполнять компьютерную томографию грудной клетки, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа, газового состава артериальной крови. В сложившейся ситуации (табл. 3) диагностика у больного ВП 1 коморбидного состояния определила увеличение расходов на имидж-диагностику в 1,16–1,20 раза, наличие ХОБЛ – рост затрат на исследование

мокроты в 1,54 раза, а наличие ГБ – повышение стоимости биохимического исследования крови в 1,2 раза. При развитии ВП у пациента с 2 коморбидными состояниями стоимость имидж-диагностики повышается в 1,36 раза, а общая стоимость стационарного обследования – в 1,26 раза.

Полный анализ стоимости болезни, выполненный в соответствии с требованиями клинико-экономического анализа, только с учетом лекарственных средств, назначенных в соответствии со стандартом, показал, что прямые затраты на лечение значительно увеличиваются при наличии сопутствующих заболеваний (табл. 4). Причем лечение больного ВП с обострением ХОБЛ легкой или средней степени тяжести увеличивает затраты на терапию на 19,6 %, а пациента, страдающего ГБ I–II стадий, – на 29,7 %. Затраты на лечение ВП на фоне ХОБЛ и ГБ возрастают на 35,2 %.

Средняя продолжительность стационарного лечения больных ВП без клинически значимых сопутствующих заболеваний составила $12,9 \pm 0,4$ дня, пациентов с ВП на фоне ГБ – $12,2 \pm 0,6$ дня, на фоне ХОБЛ – $13,2 \pm 0,5$ дня, на фоне 2 коморбидных состояний – $15,6 \pm 1,2$ дня.

Для пациентов с ВП нетяжелого течения, без клинически значимых сопутствующих заболеваний, лечение в терапевтическом отделении стоит 772,94 р. в день, для пациентов с ГБ и ВП – 1 002,38 р. в день, для больных ХОБЛ и ВП – 924,63 р. в день, для больных ВП, развившейся на фоне 2 коморбидных состояний, – 1 045,21 р. в день.

Рост не прямых затрат на лечение больных ВП с сопутствующей патологией (табл. 5) обусловлен увеличением продолжительности стационарного лечения и экономически значим (+20,7 %) для пациентов с 2 коморбидными состояниями.

Поскольку в 2006 г. все пациенты с нетяжелой ВП были выписаны с констатацией выздоровления, лечение больных в терапевтическом отделении анализируемого учреждения можно оценить как продуктивный процесс, для которого характерно сочетание высоких показателей качества труда и среднего уровня экономической эффективности [6].

Таблица 5
Косвенные затраты на лечение больного с нетяжелым течением пневмонии (р.)

Непрямые затраты	ВП	ВП + ГБ	ВП + ХОБЛ	ВП + ХОБЛ и ГБ
Потери за период отсутствия пациента на рабочем месте из-за болезни	5 914,34	5 593,41	6 033,55	7 138,47

Итоговый анализ производственной ситуации показал, что среди профессионально значимых качеств врачей-ординаторов терапевтического отделения преобладают коммуникативно-деонтологические: общительность, умение вступать в контакт, способность к сопереживанию, милосердие, доброжелательность, отзывчивость. У организаторов здравоохранения тактического уровня, работающих в больнице, наряду со сформированным умением действовать нешаблонно, роль организаторских способностей повышается, что позволяет им наиболее успешно сочетать профессиональные качества врача и менеджера. Это совпадает с результатами других исследователей [6].

Кроме того, оптимизация организации лечебного процесса позволяет в 4,2 раза снизить стоимость лечения нетяжелой ВП у больных с клинически эффективной стартовой антибактериальной терапией, не имеющих сопутствующих заболеваний, и в 2,05 раза – ВП на фоне 2 коморбидных состояний.

Заключение

Основным направлением совершенствования менеджмента лечебного процесса при ВП нетяжелого течения является сокращение расходов на лекарственные средства с недоказанной эффективностью. Поэтому следует уделять повышенное внимание больным ВП без клинически значимых сопутствующих заболеваний и пациентам, у которых воспалительный процесс в легких развился на фоне ХОБЛ и ГБ.

Для 1-й категории больных необходимо строгое соответствие расходов стандартам лечения ВП, реализуемое посредством текущей и итоговой оценки организаторами здравоохранения.

Для больных ВП с 2 сопутствующими заболеваниями экспертам лечебного учреждения, обладающим высокой квалификацией и способным принять решение в нестандартных ситуациях, следует разработать алгоритм скоординированных мероприятий и действий врача-ординатора, направленных на повышение эффективности терапии у данной категории больных.

Совершенствование управления лечебным процессом с целью обеспечения максимальной экономичности и результативности затрат является одним из факторов повышения эффективности терапии пациентов с нетяжелой ВП без клинически значи-

мых сопутствующих заболеваний и с ВП на фоне коморбидных состояний.

Литература

1. Стандарт медицинской помощи больным с пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*; пневмонией, вызванной *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева–Пфейффера]; бактериальной пневмонией, не классифицированной в других рубриках; пневмонией, вызванной другими инфекционными возбудителями, неклассифицированной в других рубриках; пневмонией без уточнения возбудителя; абсцессом легкого с пневмонией (при оказании специализированной помощи). Утв. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 июня 2007 г. № 411, <http://www.rspor.ru>.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рекомендации по диагностике, лечению, профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.И. и др. М.: ООО "Изд. дом "М-Вести"; 2006.
3. Клинико-экономический анализ / Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. 3-е изд., доп., с прил. М.: Ньюдиамед; 2008.
4. Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара: фармакоэкономический анализ. Клиницист 2007; 4: 22–28.
5. Куликов А., Крысанов И. Фармакоэкономический анализ лечения тяжелых форм внебольничной пневмонии. Врач 2007; 3: 23–24.
6. Толстов С.Н., Карасева Т.В. Профессионализм специалиста социальной медицины. Шуя: ГОУ ВПО ШГПУ; 2007.
7. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Основы клинической диагностики. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа; 2008.

Информация об авторах

Кузьмина Екатерина Викторовна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава"; тел.: 8-902-316-38-16; e-mail: dr.kuzmina@list.ru

Ефимова Елена Геннадьевна – д. м. н., проф. кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава"; тел.: 8-910-981-40-24; e-mail: efimov@yandex.ru

Кораблин Павел Николаевич – к. м. н., врач ООО "Лечебно-консультативная клиника "Эскулап"; тел.: 8-910-689-64-32; e-mail: korablin_pavel@mail.ru

Лебедева Людмила Васильевна – заместитель главного врача по лечебной работе МУЗ "Городская клиническая больница № 3"; тел.: (4932) 30-08-08

Стипакова Альбина Викторовна – зав. терапевтическим отделением МУЗ "Городская клиническая больница № 3"; тел.: (4932) 30-87-15

Поступила 06.10.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002-08

Л.В.Дубовская¹, Е.В.Колеснева¹, С.В.Федорович², Н.П.Денисевич³, И.Д.Волотовский¹

Протеомный анализ плазмы крови больных хроническим бронхитом

1 – ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси": 220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27;

2 – ГУ "Республиканский научно-практический центр гигиены": 220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 7;

3 – спецполиклиника РУП "ПО "Беларуськалий": 223710, Республика Беларусь, Минская обл., Солигорск, ул. Коржа, 5

L.V.Dubovskaya, E.V.Kolesneva, S.V.Fedorovich, N.P.Denisevich, I.D.Volotovskiy

Analysis of plasma proteome for diagnosis of chronic bronchitis

Summary

An analysis of protein expression profile was performed using two-dimensional gel-electrophoresis. Diagnostic marker proteins were identified in plasma samples from donors with chronic bronchitis. Basing on the detection of protein biomarkers, a supplementary method for early diagnosis of chronic bronchitis was developed.

Key words: respiratory occupational diseases, chronic bronchitis, early diagnosis, protein markers, blood plasma.

Резюме

С применением метода 2-мерного гель-электрофореза проведен анализ профиля белковой экспрессии и выявлены диагностически значимые маркерные белки в плазме крови доноров, имеющих хронический бронхит. На основе детекции белковых биомаркеров разработан вспомогательный метод диагностики, с помощью которого можно проводить скрининг ранних форм развития хронического бронхита.

Ключевые слова: профессиональные заболевания органов дыхания, хронический бронхит, ранняя диагностика, белковые маркеры, плазма крови.

В структуре хронических обструктивных заболеваний легких ведущее место занимают профессиональные болезни, связанные с воздействием на дыхательные пути различных агрессивных факторов производственной среды. Как известно, шахтеры составляют специфическую группу риска, которая испытывает особенно высокую нагрузку. В структуре профессиональных заболеваний горняков пылевая патология занимает 1-е место, при этом особая тяжесть состояния и снижение профессиональной трудоспособности наблюдаются у больных хроническим пылевым бронхитом.

Используемые в настоящее время для выявления заболевания на начальных стадиях общеклинические, в основном морфологические, критерии диагностики пылевой патологии органов дыхания являются недостаточно информативными [1]. Чем раньше установлен диагноз, тем более своевременными будут реабилитационные мероприятия, что позволит снизить распространенность и степень тяжести выявленных заболеваний. Актуальным представляется изучение белкового состава (протеома) биологических жидкостей, изменения в котором являются индикатором физиологического и патологического состояния организма. Это одно из кардинальных направлений в диагностической медицине.

Исследование белков плазмы крови имеет большое значение в диагностике, прогнозировании и терапии ряда заболеваний. Кроме основных, плазма крови содержит динамически изменяющиеся белки: белки, проникающие из тканей ("маркеры утечки"), различные иммуноглобулины, а также минорные белки, имеющие клиническое значение. Таким обра-

зом, каждое заболевание характеризуется своим собственным набором белковых биомаркеров, которые потенциально могут детектироваться при обычном анализе крови / плазмы. В течение последнего 10-летия изучение белкового профиля плазмы крови человека эффективно используется для выявления маркеров определенных заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистых и онкологических, и поиск диагностически значимых белков продолжается [2]. Первые работы по клинической протеомике, в которых были предложены способы диагностики злокачественных опухолей, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, не включали в себя идентификацию биомаркеров. Однако в последнее время все чаще предпринимаются попытки установить природу маркерных белков. Так, идентификация опухолевых биомаркеров показала, что все они относятся к неспецифическим белкам воспаления, а не являются продуктами опухолевых клеток [3]. Очевидно, что для выявления природы маркеров заболеваний и построения диагностических правил на основе протеомных карт необходимо использовать профилирование белков плазмы.

В настоящее время профилирование белков плазмы крови обычно выполняют методом 2-мерного гель-электрофореза с последующей идентификацией обнаруженных маркеров методом масс-спектрометрии. Скрининг диагностически значимых белков имеет большое значение при различных патологиях и позволяет получить информацию о начале развития заболевания и о предрасположенности к нему, позволяя своевременно начать лечение и профилактику.

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Группа	n	Возраст, лет	Работа под землей	Стаж работы, лет	Хронический бронхит
1-я группа	20	37,0 ± 6,3	–	0	–
2-я группа	5	38,0 ± 5,8	–	13,0 ± 3,8	–
3-я группа	5	36,0 ± 7,8	+	12,0 ± 4,1	–
4-я группа	6	43,0 ± 7,2	+	14,0 ± 5,3	+

Целью настоящего исследования является разработка метода ранней диагностики хронического бронхита путем анализа профиля белковой экспрессии в плазме крови и выявление набора маркерных белков для данного заболевания.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 36 доноров мужского пола в возрасте от 26 до 54 лет, которые были распределены по 4 группам. В 1-ю группу вошли 20 здоровых мужчин, не занятых в горнорудной промышленности, во 2-ю – 5 здоровых сотрудников соледобывающего предприятия "ПО "Беларуськалий", не работающих в подземных условиях, 3-ю и 4-ю группу составили соответственно 5 здоровых и 6 больных хроническим бронхитом работников калийных шахт. Описание исследуемых групп приведено в табл. 1.

Материалом для исследования служили образцы плазмы венозной крови. Концентрацию белка в образцах измеряли согласно стандартному методу, разработанному М.М. Bradford [4], с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Процедуру 2-мерного гель-электрофореза проводили в соответствии со стандартной методикой [5]. Разделение белков в 1-м направлении 2-мерного гель-электрофореза осуществляли с использованием прибора для изоэлектрофокусирования белков *Protean IEF Cell* (Bio-Rad, США). Изоэлектрофокусирование выполняли на иммобилизованном градиенте (IPG-стрипы, 7 см, pH 4–7) (Bio-Rad, США). Разделение во 2-м направлении проводили в электрофоретической камере *Mini-PROTEAN 3 Cell* (Bio-Rad, США) с использованием 10%-ных и 15%-ных вертикальных полиакриламидных гелей толщиной 1 мм. Белковые пятна в гелях после завершения 2-го направления электрофореза визуализировали методом окрашивания нитратом серебра с тиосульфатом натрия [6]. Для анализа окрашенные серебром гели сканировали при помощи калибровочного денситометра GS-800, карты от 4 биологических повторов статистически анализировали с использованием программного обеспечения *PDQuest* (Bio-Rad, США).

Приготовление образцов для MALDI-TOF-MS, а именно расщепление белков на пептиды трипсином непосредственно в геле, экстракцию пептидов из геля, их очистку по технологии *ZipTip* (Millipore, США) и элюирование на планшет для MALDI-TOF-MS, проводили с использованием роботизированной станции *Xcise* (Shimadzu Biotech, Япония) соглас-

но протоколу производителя. Все масс-спектры были получены при помощи MALDI-TOF-масс-спектрометра *Axima-CFR plus*, оборудованного азотным лазером ($\lambda = 337$ нм) (*Kratos Analytical*, Великобритания) в рефлектронном позитивном режиме в диапазоне масс 800–3 500 Да. Предварительно прибор был откалиброван с использованием набора *ProteoMass Peptide and Protein Maldi-MS Calibration Kit* (Sigma, США) или стандартной пептидной смеси для пептидного масс-фингерпринтинга, состоящей из 8 пептидов. С использованием программного обеспечения *Kompact* (Schimadzu, Япония) проводили автоматическую детекцию моноизотопных пиков. Полученный список моноизотопных масс для каждого образца сопоставлялся с известными массами в базах данных *Mascot* (www.matrixscience.com) с чувствительностью $\pm 0,5$ Да и ошибкой расщепления 1–2. Идентификацию белков считали успешной, если количество вероятностных баллов, рассчитанное с помощью *Mascot Mowse*, было достоверно выше значения вероятности случайного события при совпадении не менее 7 пептидов, покрывающих не менее 25 % аминокислотной последовательности.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было обнаружено, что в образцах плазмы крови всех сотрудников РУП "ПО "Беларуськалий" (2, 3, 4-я группы) количество общего белка достоверно отличалось от показателей здоровых доноров, не имеющих отношения к горнорудной промышленности (рис. 1). У доноров, работающих в подземных условиях и страдающих хроническим бронхитом (4-я группа), содержание общего белка в плазме крови было достоверно ниже, чем у лиц, не работающих в подземных условиях (2-я группа), а также отличалось от показателей в 3-й группе. Это может быть обусловлено изменением как количественного, так и качественного состава белков и имеет важное клинико-диагностическое значение.

Для анализа качественного состава белков плазмы крови были получены 2-мерные карты белков плазмы крови здоровых доноров методом 2-мерного гель-электрофореза. В ходе работы были подобраны условия для разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных белков плазмы крови, что позволило получить синтетическую протеомную карту образцов плазмы крови здоровых доноров 1-й группы (рис. 2а). Полученная синтетическая карта была сопоставима со стандартной картой плазмы SWISS-2D PAGE, представленной на сайте <http://www.expasy.ch/ch2d>,

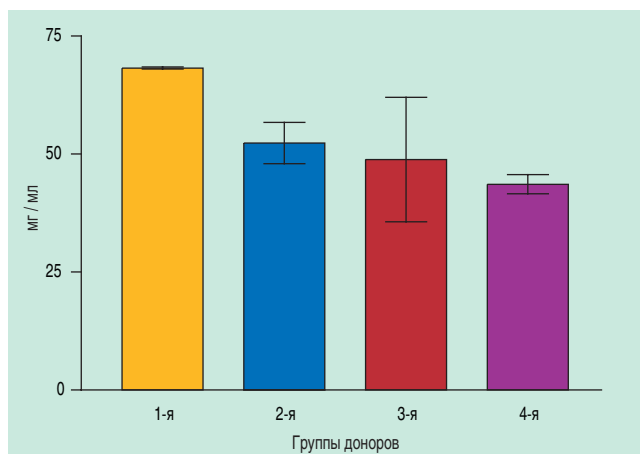


Рис. 1. Содержание общего белка в плазме крови доноров различных групп

Примечание: 1-я группа — здоровые доноры, не работающие на комбинате; 2-я — сотрудники комбината, не работающие в подземных условиях и не имеющие хронического бронхита; 3-я — сотрудники калийного комбината, работающие в подземных условиях и не имеющие хронического бронхита; 4-я — сотрудники комбината, работающие в подземных условиях и имеющие хронический бронхит.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения 4 независимых измерений.

и выступала в качестве контроля, с которым проводилось сравнение. Аналогичные карты были получены на основе образцов плазмы крови сотрудников РУП "ПО "Беларуськалий", не работающих в подземных условиях и не имеющих хронического бронхита (2-я группа), что подтверждает корректность использованного контроля.

При сравнительном анализе 2-мерных гелеэлектрофореграмм пациентов с хроническим бронхитом и здоровых лиц были обнаружены отличия в 3 областях (рис. 2). Было установлено, что в образцах всех доноров 4-й группы, независимо от стажа работы, имеются 2 дополнительных неизвестных низкомолекулярных белка с массой около 14 кДа и pI 5,4 и 6,1 (пятно 1 и 2), как показано на рис. 2б. Эти бел-

ки не присутствуют в плазме крови в норме и потенциально могут выступать в качестве маркеров изучаемой патологии. Кроме того, на геле область 3 в норме (рис. 2а) и при изучаемой патологии (рис. 2б) проявлялась различным образом.

Путем сопоставления с референсной картой плазмы крови SWISS-2D PAGE область 3 была идентифицирована как белок транстиретин, который является транспортером / перехватчиком и признанным маркером острой фазы заболеваний [7]. На 2-мерных картах транстиретин визуализируется в виде 1 или 3 пятен в зависимости от его содержания. Как видно из рис. 2а, в контрольных образцах присутствует 1 пятно, в то время как при бронхите содержание данного белка в плазме повышается, и в результате все 3 пятна хорошо видны (рис. 2б).

Было обнаружено, что в некоторых образцах плазмы крови здоровых доноров, работающих в калийных шахтах, на карте слабо визуализировался белок пятна 2, характерный для карт пациентов с бронхитом, что свидетельствует о появлении данного белка в плазме крови при работе во вредных подземных условиях, хотя и в незначительных количествах. Кроме того, в этих образцах наблюдалась картина визуализации транстиретина, характерная для бронхита, что может свидетельствовать о начальной стадии развития данной патологии, несмотря на отсутствие установленного диагноза.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у сотрудников калийных шахт, работающих во вредных подземных условиях, изменяется белковый состав плазмы, и белки областей 1, 2 и 3 могут выступать в качестве маркеров ранней диагностики хронического бронхита.

Как указано выше, белок области 3, визуализируемый на геле в виде 1 или 3 пятен, является транстиретином. Белки пятен 1 и 2 на референсной карте отсутствовали, поэтому на следующем этапе работы

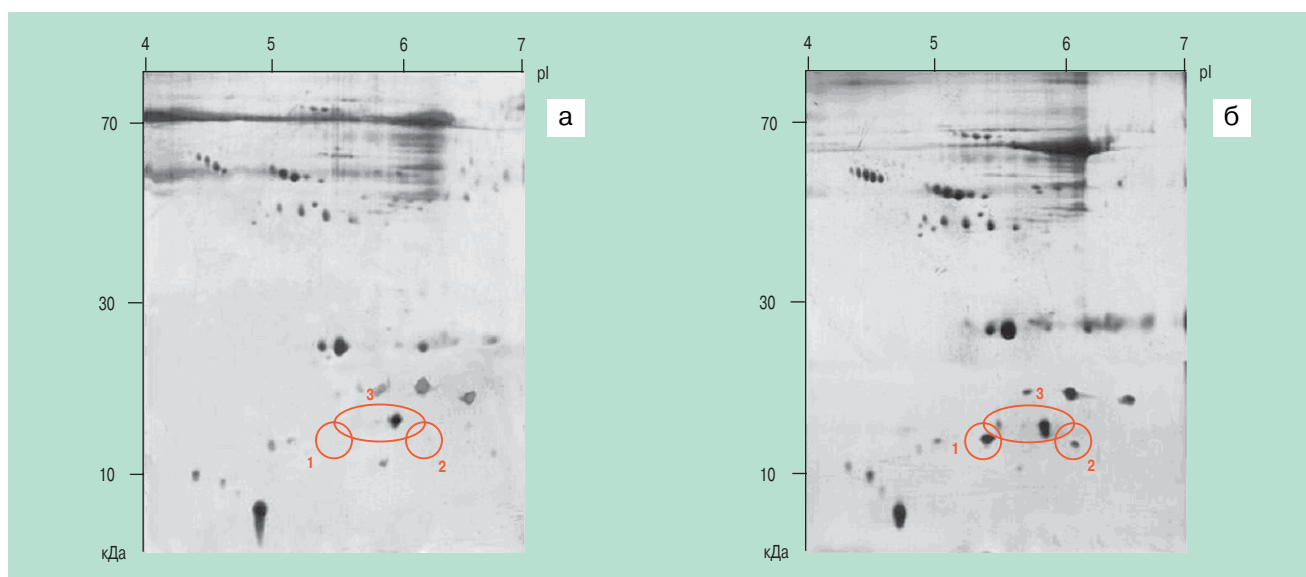


Рис. 2. Типичные экспериментальные 2-мерные гелеэлектрофореграммы образцов плазмы крови: а — здоровых доноров; б — больных хроническим бронхитом

Примечание: красным обведены диагностические белковые профили, по которым наблюдаются отличия: 1 — тканевый активатор пламиногена; 2 — белок AF288161; 3 — транстиретин.

Таблица 2
Результаты масс-спектрометрической идентификации белков пятен 1 и 2
с помощью поисковой базы данных Mascot

№ белкового пятна	Название идентифицированного белка	Количество вероятностных баллов	Совпадение аминокислотной последовательности, %	Молекулярная масса, кДа	pI
1	Тканевый активатор плазминогена – <i>Ното sapiens</i> (человек)	82	25	30,813	8,54
2	Белок AF288161 – <i>Ното sapiens</i> (человек)	101	35	19,362	9,6

пятна 1 и 2 были вырезаны из геля и идентифицированы. Данные по масс-спектрометрической идентификации белков приведены в табл. 2.

Оказалось, что белковое пятно 1 соответствует фрагменту тканевого активатора плазминогена (ТАП). ТАП представляет собой синтезируемый в эндотелиальных клетках белок, способный разрушать образующиеся тромбы путем активации неактивного профермента плазминогена в плазмин. Известно, что в свободной форме ТАП содержится в плазме в весьма низкой концентрации (3–5 нг/мл). Однако различные стимулы, такие как венозная окклюзия, физическая нагрузка, введение десмопрессина, катехоламины, вызывают быстрое увеличение концентрации ТАП. Оно происходит как за счет выброса из неидентифицированных до настоящего времени клеточных депо, так и за счет быстрого увеличения синтеза [8].

Было обнаружено, что ближайшим гомологом белка пятна 2 является белок, имеющий в базе данных идентификационный номер AF288161. Известно лишь, что этот белок кодируется геном Jem-1 (JEM-1, HGMW-символ BLZF1), экспрессия которого изменяется при острой промиелоцитарной лейкемии [9]. Таким образом, в роли диагностически значимых белков при развитии хронического бронхита могут выступать транстиретин, ТАП и белок AF288161. Для установления диагноза необходим анализ протеомного профиля плазмы крови донора на наличие совокупности вышеописанных маркерных белков.

Заключение

Показано, что скрининг ранних форм развития хронического бронхита можно проводить путем анализа диагностического профиля белковой экспрессии в плазме крови, представленного совокупностью транстиретина, ТАП и белка AF288161. Для изучения белкового профиля белки плазмы крови необходимо разделить методом 2-мерного гель-электрофореза и сравнить полученную протеомную карту с референсной (контрольной) картой на предмет наличия набора маркерных белков. Данная минимально инвазивная технология может быть использована как вспомогательный метод ранней диагностики хронического бронхита, что позволит решить проблему определения безопасного стажа работы в горнорудной промышленности и сроков рационального трудоустройства, а также снижения степени тяжести выявленного заболевания и уровня заболеваемости в целом. Мониторинг протеома плазмы крови может

быть использован при проведении профессионального осмотра и с целью профотбора, а также при проведении предварительных и периодических медосмотров и в актах заключительной комиссии.

Литература

1. Разумов В.В., Еселевич С.А. К доказательствам раннего начала самоподдерживающегося хронического воспаления при пылевой патологии органов дыхания. Медицина в Кузбассе 2006; 5 (спецвып.): 97–101.
2. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. Mol. Cell. Proteomics 2002; 1: 845–867.
3. Diamandis E.P. Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? Clin. Chem. 2003; 49: 1272–1275.
4. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analyt. Biochem. 1976; 72: 248–254.
5. Goerg A., Weiss W. 2-D proteome analysis protocols. Meth. Mol. Biol. 1999; 112: 235–244.
6. Blum H., Beier H., Gross H.J. Silver staining of proteins in polyacrylamide gels. Electrophoresis 1987; 8: 93–99.
7. Chen J.-H., Chang Y.-W., Yao Ch.-W. Plasma proteome of severe acute respiratory syndrome analyzed by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004; 101: 17039–17044.
8. Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. Function in humans stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25: 2470–2479.
9. Tong J.H., Fant X., Benoit G. et al. Genomic organization of the JEM-1 (BLZF1) gene on human chromosome 1q24: molecular cloning and analysis of its promoter region. Genomics 2000; 69: 380–390.

Информация об авторах

Дубовская Людмила Вячеславовна – к. б. н., зам. директора по научной и научно-инновационной работе ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси"; тел.: +375-172-84-16-61; dubovsk@biobel.bas-net.by
 Колеснева Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси"; тел.: +375-172-84-16-61; e-mail: kolosneva_kate@mail.ru
 Федорович Сергей Владимирович – д. м. н., проф., зав. клиническим отделом профпатологии и аллергологии ГУ "Республиканский научно-практический центр гигиены"; тел.: +375-173-40-21-44
 Денисевич Николай Петрович – зав. спецполиклиники РУП "ПО "Беларускалий"; тел.: +375-1742-3-14-02
 Волотовский Игорь Дмитриевич – д. б. н., проф., акад. НАНБ, директор ГНУ "Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси"; тел.: +375-172-84-15-68; volot@biobel.bas-net.by

Поступила 17.12.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.233-002.2-07:616.153.96-074

А.А.Гусейнов

Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких

ГОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия": 367012, Махачкала, пл. Ленина, 1

А.А.Гусейнов

Acoustic analysis of breathing sounds in diagnosis of pulmonary diseases

Summary

Bronchophonography (BPG) is a novel method of objective assessment of breathing sounds. This method was applied in 166 patients with obstructive lung pathology (bronchial asthma and COPD), 17 patients with restrictive diseases, and 108 healthy persons. Additionally, spirometry and total body plethysmography were used in those patients. Acoustic equivalent of work of respiratory muscles (AWM) was determined within different frequency ranges from 200 to 12,600 Hz under tidal and forced breathing. Near 2 500 breathing patterns (amplitude and frequency of breathing sounds) were analyzed. AWM significantly differed between groups of patients and various frequency ranges, namely between healthy and obstructive patients in medium frequency range (1.2–5.0 kHz), between obstructive and restrictive patients in high frequency range (5.0–12.6 kHz), between healthy and restrictive patients through all the spectrum (1.2–12.6 kHz) and particularly in high frequency range. Therefore, BPG could be used as an additional objective measure in diagnosis of lung diseases.

Key words: lung diseases, bronchophonography, acoustic analysis, respiratory sounds.

Резюме

Одним из новых методов объективной оценки дыхательных звуков является бронхофонография (БФГ). Проведено исследование больных с обструктивными заболеваниями (ОЗ) — бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, рестриктивными заболеваниями легких (РЗ) и здоровых лиц (ЗЛ). В качестве дополнительных методов исследования использовались спирометрия и общая бодиплетизмография. Обследованы 166 пациентов с ОЗ, 17 — с РЗ и 108 ЗЛ. Определяли акустический эквивалент работы дыхательных мышц (АРД) в различных частотных диапазонах от 200 до 12 600 Гц при спокойном и форсированном дыхании. Проведен анализ около 2 500 дыхательных паттернов (амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов). Получены значимые различия между показателями АРД исследуемых групп в различных диапазонах: преимущественно в среднечастотном (1,2–5,0 кГц) — между ЗЛ и больными ОЗ, в высокочастотном (5,0–12,6 кГц) — между больными ОЗ и РЗ, по всему спектру (1,2–12,6 кГц) и особенно в его высокочастотной части — между ЗЛ и больными РЗ. Таким образом, БФГ может использоваться для получения дополнительных объективных оценочных параметров при диагностике заболеваний легких.

Ключевые слова: заболевания легких, бронхофонография, акустический анализ, дыхательные звуки.

Аускультация является важным методом исследования в диагностике заболеваний легких. За последние 20 лет появились и продолжают развиваться новые технологии в легочной диагностике акустическими средствами, что сделало возможным цифровой анализ дыхательных звуков в клинической практике. Интегрирование параметров дыхательных звуков со спирометрическими данными расширяет возможности диагностики у больных с легочной патологией [1]. Акустический анализ позволяет мониторировать состояние верхних и нижних дыхательных путей, оценивать региональную вентиляцию и эффективность проводимой терапии [2]. При использовании стетофонендоскопов возможности интерпретации звуков ограничены, особенно при аускультации легких, которая требует более качественной передачи звуков [3]. Существует целый ряд технических проблем, препятствующих внедрению акустического анализа в повседневную клиническую практику. В частности, необходимы разработка прочного и недорогого датчика для записи легочных звуков, усовершенствование автоматического распознавания и отсеивания артефактов, отдельная обработка основных и добавочных дыхательных звуков [4, 5].

Многие проблемы компьютерного анализа легочных звуков еще далеки от разрешения. Большинство работ посвящено исследованию дыхательных шумов в диапазоне $\leq 1\text{--}2$ кГц [6, 7], при котором производится запись с различных участков грудной клетки. Естественно, что различия в анатомофизиологических параметрах обследуемых лиц затрудняют стандартизацию получаемых данных, т. к. при прохождении звуков через стенку грудной клетки теряется большая часть высокочастотных компонентов [8].

Новым этапом в развитии современных методов акустического анализа дыхательных звуков стала разработка компьютерно-диагностического комплекса (КДК) "Паттерн" на кафедре инженерной экологии и охраны труда МЭИ (ТУ) (Россия) [9, 10]. Принципиально новым решением является то, что с помощью КДК регистрация (сканирование) респираторного цикла производится через высокочувствительный датчик, помещаемый в ротовую полость пациента. Принцип его работы основан на фиксировании и последующей оценке амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных звуков, составивших основу метода бронхофонографии (БФГ).

С помощью прикладной программы *Pattern Analyzer* данные обрабатываются для расчета количественных показателей, характеризующих респираторный цикл АРД — это выраженный в мДж акустический эквивалент работы дыхательных мышц в различных частотных диапазонах (АРД₀ — 0,2–1,2 кГц, "нулевой", или низкочастотный диапазон; АРД₁ — 1,2–12,6 кГц, общий; АРД₂ — 5,0–12,6 кГц, высокочастотный; АРД₃ — 1,2–5,0 кГц, среднечастотный диапазон). К — коэффициент, отражающий те же параметры в относительных единицах ($K_1 = \text{АРД}_1 / \text{АРД}_0 \times 100$, отражает весь спектр частот; $K_2 = \text{АРД}_2 / \text{АРД}_0 \times 100$, высокочастотный диапазон; $K_3 = \text{АРД}_3 / \text{АРД}_0 \times 100$, среднечастотный диапазон). КДК рекомендован к запуску в производство и применению в медицинской практике комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 заседания комиссии по аппаратам, приборам и инструментам от 28.04.2000).

Цель настоящего исследования — изучение цифровых акустических параметров (паттернов) дыхания у пациентов с заболеваниями легких.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 108 практически здоровых лиц (средний возраст — $35,16 \pm 1,37$ года), 166 больных обструктивными заболеваниями — ОЗ (91 пациент с бронхиальной астмой (БА), 62 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 13 — с симптомами обоих заболеваний; средний возраст — $52,07 \pm 1,21$ года) и 17 больных рестриктивными заболеваниями — РЗ (легочный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит, саркоидоз, постлучевой фиброз; средний возраст — $56,35 \pm 2,2$ года).

Критериями включения в исследование были письменное согласие на участие в исследовании, возраст пациентов ≥ 18 лет. Группу здоровых лиц (ЗЛ) составили добровольцы с отсутствием жалоб на момент исследования и нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД). В группы больных с ОЗ вошли пациенты с диагнозами ХОБЛ и БА, соответствующими критериям GOLD (2006) и GINA (2005).

БФГ-исследование проводили при спокойном и форсированном дыхании. Записывали не менее 3 дыхательных циклов при каждом режиме. При выполнении БФГ-теста обязательным было выполнение следующих условий:

- отсутствие посторонних звуков в помещении в течение записи;
- длительность записи — не менее 4 с;
- выдох при форсированном дыхании производился резко, с максимальным усилием с начала и до конца, без раздувания щек.

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования выполнялись на оборудовании *Master Screen-Body* (Erich Jaeger, Германия) и "Этон-01" (Россия), не ранее чем через 1–1,5 ч после приема пищи. Исключали курение, физические и нервные нагрузки.

После проведения исследования анализировались следующие параметры:

- АРД₀, АРД₁, АРД₂, АРД₃, К₁, К₂, К₃;
- прирост показателей коэффициентов К (ΔК), который определялся как $K_{\text{форс.}} - K_{\text{спок.}} / K_{\text{спок.}} \times 100$, где $K_{\text{форс.}}$ — показатель при форсированном, а $K_{\text{спок.}}$ — при спокойном дыхании;
- индекс прироста К (ИПК), т. е. отношение $\Delta K_2 / \Delta K_1$.

При статистической обработке материала применяли непараметрические критерии, т. е. распределение показателей АРД отличалось от нормального. Для характеристики вариации вычисляли медиану (*Me*) и 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различия между показателями АРД в различных группах оценивали по критериям Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони при множественных сравнениях.

Результаты

Полученные результаты сведены в табл. 1, 2 и 3. Как видно из табл. 1 и 2, были получены достоверные отличия между группой ЗЛ и больными ОЗ ($p < 0,05$) по показателям АРД₁, АРД₃, К₁, К₃ (т. е. по всему спектру в целом и в среднечастотном диапазоне) при спокойном дыхании. При этом АРД₁ и АРД₃, К₁ и К₃ у пациентов с ОЗ выше, чем у ЗЛ. При форсированном дыхании различия выявлены по всем диапазонам — АРД₀, АРД_{1–3}, но при этом уменьшаются в отношении К ($p > 0,05$). Существенные различия отмечаются и между ЗЛ и больными РЗ, но уже в других диапазонах АРД. А показатели АРД₀, АРД₂, К₂ у ЗЛ выше, чем у пациентов с РЗ. При этом, в отличие от больных ОЗ, при форсированном дыхании различия между группами ЗЛ и больными РЗ становятся незначительными, за исключением К₃ (среднечастотный спектр). Между показателями групп больных ОЗ и РЗ также выявлены различия: значения АРД₀ и АРД₂ достоверно выше при ОЗ.

Как следует из табл. 3, по показателю ΔК отличия выявлены между ЗЛ и больными ОЗ в общем диапазоне (ΔК₁), преимущественно — в высокочастотном (ΔК₂), а также между ЗЛ и больными РЗ в среднечастотном диапазоне (ΔК₃). Доверительный интервал *Me* ИПК составил (в пределах 25-го и 75-го процентилей): в группе ЗЛ — 0,35–1,76, у больных ОЗ — 1,16–4,04 и у пациентов с РЗ — 1,26–4,18.

Таким образом, выявлены существенные различия между ЗЛ и больными ОЗ и РЗ, но различия значений данного показателя между группами больных не обнаружены.

Обсуждение

Поиск новых функциональных методов исследования, доступных для применения в повседневной врачебной практике и вместе с тем позволяющих достаточно точно оценить и объективизировать легочную акустику, остается актуальным и в настоящее время. Трудно не согласиться, что оценка легочных

Таблица 1
Различия показателей АРД в группах исследуемых

Показатели	АРД ₀			АРД ₁			АРД ₂			АРД ₃		
	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ
<i>n</i>	108	166	17	108	166	17	108	166	17	108	166	17
	108	154*	15*	108	154*	15*	108	154*	15*	108	154*	15*
<i>Me</i>	676,1	594,0	345,7	45,7	95,5	51,6	4,7	3,7	1,7	38,7	89,5	49,7
	1 626,5	1 789,9	1 382,5	706,4	874,6	703,3	53,7	78,5	41,3	641,7	793,5	663,4
<i>p</i> ₁₋₂		1,000			0,000			1,000			0,000	
		0,002			0,000			0,002			0,000	
<i>p</i> ₁₋₃		0,040			1,000			0,003			1,000	
		0,201			1,000			0,869			1,000	
<i>p</i> ₂₋₃		0,014			0,112			0,016			0,167	
		0,006			0,263			0,017			0,402	

Примечание: вверху – показатели при спокойном дыхании, внизу – при форсированном; * – больные, сумевшие выполнить маневр форсированного дыхания. Здесь и далее: *p*₁₋₂ – статистическая достоверность различий между группами ЗЛ и больных ОЗ, *p*₁₋₃ – статистическая достоверность различий между группами ЗЛ и больных РЗ, *p*₂₋₃ – статистическая достоверность различий между группами больных ОЗ и РЗ.

шумов с помощью фонендоскопа субъективна и в значительной степени зависит от уровня подготовки врача, его опыта и способности дифференцировать различные звуковые паттерны. Нелегко определять количественные параметры звуков, документировать проводимые исследования, осуществлять длительный мониторинг. Необходимо учитывать, что фонендоскоп значительно снижает реальный частотный диапазон легочных звуков. Чтобы избежать врачебных ошибок и повысить уровень диагностики, необходимы простые, доступные методы исследования, позволяющие более глубоко и объективно оценить клинические аускультативные данные. Изучение акустических характеристик легочных звуков является перспективным и многообещающим направлением.

В литературе встречаются описания различных методов изучения дыхательных шумов. Пневмофонография – исследование дыхательных шумов с определением амплитуды и частоты спектра параллельно тяжести бронхолегочного процесса, в ходе которого выполняется компьютерный спектральный анализ параметров звуков с помощью сенсорных датчиков на трахее и грудной стенке [11]. Туссофонобарография – анализ звука кашлевого толчка [12]. Трахеофонография – анализ шума над трахеей, возникающий при выполнении маневра форсированного выдоха [13]. В Европе осуществляется проект исследований по стандартизации компьютерного анализа легочных звуков (CORSА – *Computerized Respiratory Sound Analysis*). Большинство исследований ведется в диапазоне 1–2 кГц, что, думается, существенно сужает диапазон частот, используемых для акустического анализа. Применяемая при этом аппаратура – хрупкая и дорогостоящая. Часто отсутствует количественная оценка акустических феноменов. Результаты исследований носят описательный характер [1, 4]. В России метод БФГ был использован для выявления обструктивных нарушений ФВД и оценки их динамики в процессе лечения у детей, страдающих БА. Было выявлено, что у детей раннего возраста БФГ позволяет выявлять обструктивный синдром на до-

клинической стадии заболевания [14]. По данным сотрудников Владивостокского государственного медицинского университета, проводивших сравнительный анализ данных билатеральной БФГ и рентгенографии для выявления патологического очага в легких, чувствительность метода составляет 75 %, а специфичность – 87 % [15].

Результаты настоящего исследования показали, что звуковой спектр в исследуемых группах заметно отличается. Особенно заметны расхождения в группах ЗЛ и больных ОЗ. Это показатели АРД₁, АРД₃, К₁, К₃ (по всему спектру частот в целом и особенно в его среднечастотной части) в режиме спокойного дыхания. Интересно, что в режиме форсированного дыхания еще больше возрастают различия АРД₀, АРД₁₋₃, К₁, К₂, ΔК₁, ΔК₂, ИПК (практически во всех частотных диапазонах). Это не противоречит и клинической практике: при скудных аускультативных данных врачи часто просят больного дышать глубоко и форсированно и начинают прослушивать хрипы, которых не было при спокойном дыхании. Кроме того, было выявлено, что у ЗЛ ΔК во всех диапазонах практически одинакова и превышает 400 % (по *Me*), а у больных ОЗ в высокочастотном диапазоне (К₂) регистрируется значительный прирост, сопоставимый с показателями ЗЛ. Но в среднечастотном диапазоне и по всему спектру значения существенно ниже (164,9 % и 185,9 % соответственно), т. е. имеет место т. н. "срыв турбулентности". Это позволило ввести ИПК, который существенно отличается в исследуемых группах. Так, показатель ИПК > 2 может указывать на наличие обструктивных нарушений ФВД. Точность диагноза повышается при комплексном учете показателей АРД и К. Данные различия позволили предложить алгоритм диагностики ОЗ: показатели АРД₁ и АРД₃ > 100 мДж при спокойном дыхании и > 900 мДж – при форсированном; К₁, К₃ > 15 при спокойном дыхании и > 50 – при форсированном; ΔК₁ и ΔК₃ < 200 %; ИПК > 2 (т. е. всего 11 показателей). Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность метода определялись у 129 ЗЛ (в состав основной группы ЗЛ вошел

Таблица 2
Различия показателей К в группах исследуемых

Показатели	Спокойное дыхание								
	К ₁			К ₂			К ₃		
	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ
<i>n</i>	108	166	17	108	166	17	108	166	17
<i>Me</i>	7,17	15,73	14,68	0,614	0,559	0,420	6,43	15,13	14,29
25-й процентиль	5,00	9,56	10,80	0,433	0,397	0,367	4,35	8,54	10,55
75-й процентиль	11,3	25,4	21,6	1,001	1,100	0,594	10,33	23,26	21,35
Критерий Крускала–Уоллиса	70,840			5,703			73,765		
<i>p</i>	0,000			0,576			0,000		
Сравнение по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони:									
<i>p</i> _{1–2}	0,000			1,000			0,000		
<i>p</i> _{1–3}	0,000			0,044			0,000		
<i>p</i> _{2–3}	1,000			0,133			1,000		
Показатели	Форсированное дыхание								
	К ₁			К ₂			К ₃		
	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ
<i>n</i>	108	154	15	108	154	15	108	154	15
<i>Me</i>	42,10	49,77	60,85	3,587	4,299	3,840	38,88	46,91	57,79
25-й процентиль	29,57	32,03	41,84	2,013	2,778	2,544	26,87	29,82	39,24
75-й процентиль	56,72	68,72	73,51	5,271	6,790	5,260	52,24	63,70	68,85
Критерий Крускала–Уоллиса	8,535			6,044			8,962		
<i>p</i>	0,014			0,049			0,011		
Сравнение по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони:									
<i>p</i> _{1–2}	0,053			0,051			0,063		
<i>p</i> _{1–3}	0,063			1,000			0,039		
<i>p</i> _{2–3}	0,724			0,959			0,501		

еще 21 человек в соответствии с критериями включения) и 154 больных ОЗ (из основной группы были исключены лица, у которых не был определен хотя бы 1 из 11 параметров). Были изучены 3 варианта диагностического алгоритма.

1. "Максимальный" вариант: учитывались все 11 параметров. Специфичность составила 100 % (у всех 129 человек из группы ЗЛ были получены истинно отрицательные результаты), чувствительность — 7,8 % (из 154 больных ОЗ истинно положительный результат выявлен только у 12), диагности-

ческая эффективность — 49,8 %. Таким образом, если при обследовании у пациента получен истинно положительный результат, то с высокой вероятностью можно предположить наличие у него выраженных обструктивных нарушений ФВД.

2. "Минимальный" вариант: хотя бы 1 из 11 исследуемых параметров соответствовал критериям обструктивных нарушений. В этом случае специфичность составляла 34,1 %, чувствительность — 87,7 %, а диагностическая эффективность — 63,3 %. Учитывая, что из 129 ЗЛ у 85 был получен

Таблица 3
Прирост показателей К при выполнении форсированного выдоха (%)

Показатели	ΔK_1			ΔK_2			ΔK_3		
	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ	ЗЛ	ОЗ	РЗ
<i>n</i>	108	154	15	108	154	15	108	155	15
<i>Me</i>	406,84	185,90	288,69	411,458	515,672	597,384	430,01	164,90	280,83
25-й процентиль	227,14	73,42	183,10	147,568	241,076	435,253	239,18	64,36	170,06
75-й процентиль	830,9	432,0	580,2	825,565	1033,830	1126,627	853,29	401,58	547,65
Критерий Крускала–Уоллиса	33,509			6,044			8,962		
<i>p</i>	0,000			0,049			0,011		
Сравнение по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони:									
<i>p</i> ₁₋₂	0,000			0,051			0,063		
<i>p</i> ₁₋₃	0,684			1,000			0,039		
<i>p</i> ₂₋₃	0.323			0.959			0.501		

ложно-положительный результат (т. е. выявлено заболевание), этот вариант диагностического поиска вряд ли можно считать адекватным.

3. "Средний" вариант: необходимым было наличие 4 показателей, соответствующих критериям обструкции: 1) $АРД_1$ или $АРД_2$ при спокойном или форсированном дыхании (достаточно было хотя бы 1 показателя); 2) $K_{1\text{спок.}}$, $K_{3\text{спок.}}$, $K_{1\text{форс.}}$, $K_{3\text{форс.}}$ (достаточно хотя бы 1 показателя); 3) ΔK_1 или ΔK_3 ; 4) ИПК. Специфичность составила 96,9 % (из 129 ЗЛ у 125 получены истинно отрицательные результаты), чувствительность — 28,6 % (из 154 больных ОЗ у 44 получены истинно положительные результаты), диагностическая эффективность — 59,7 %. Думается, полученные данные дают достаточные основания для использования этого варианта, например, при массовых обследованиях, особенно в амбулаторной практике.

Основные различия между больными РЗ и ЗЛ отражены в показателях $АРД_2$, K_2 (т. е., в высокочастотном диапазоне), $АРД_0$, ΔK_3 и ИПК. Менее выраженные различия выявлены в группах больных ОЗ и РЗ ($АРД_0$, $АРД_2$). Это может быть связано с общностью анатомо-функциональных изменений при тяжелых стадиях ОЗ и РЗ, а также с малочисленностью группы больных РЗ.

Заключение

Результаты данного исследования указывают на возможность применения БФГ для выявления обструктивных нарушений ФВД. Перспективными представляются и возможности использования БФГ в диагностике рестриктивных нарушений ФВД. Можно предположить, что характеристики дыхательных звуков, получаемых с помощью БФГ, могут служить дополнительными оценочными параметрами диагностики легочных заболеваний.

Литература

1. Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Акустический анализ дыхательных звуков: состояние вопроса. Пульмонология 2005; 6: 105–112.
2. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (3): 974–987.
3. Albella M., Formolo J., Penney D.G. Comparison of the acoustic properties of six popular stethoscopes. J. Acoustic. Soc. Am. 1992; 91: 2224–2228.

4. Pasterkamp H., Kraman S.S., Defrain P.D. et al. Measurement of respiratory acoustical signals: comparison of sensors. Chest 1993; 104: 1518–1525.
5. Wodicka G.R., Kraman S.S., Zenk G.M. et al. Measurement of respiratory acoustic signals. Effect of microphone air cavity depth. Chest 1994; 106: 1140–1144.
6. Sovijari A.R., Malmberg L.P., Paajanen E. et al. Averaged and time-gated spectral analysis of respiratory sounds. Repeatability of spectral parameters in healthy men and in patients with fibrosing alveolitis. Chest 1996; 109: 1283–1290.
7. American Thoracic Society Standardization of spirometry: 1987 update. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 1285–1298.
8. Fiz A.J., Jane R., Salvatella D. et al. Analysis of tracheal sounds during forced exhalation in asthma patients and normal subjects: bronchodilator response effect. Chest 1999; 116: 633–638.
9. Пат. № 5062396 РФ. Способ регистрации дыхательных шумов / Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Каганов С.Ю. и др. Бюл. изобрет. 1995; 18.
10. Малышев В.С., Дементьева Г.М., Рюмина И.И. и др. Компьютерный диагностический комплекс Pattern. В кн.: Тезисы докладов Международной научно-технической конференции "Физика и радиоэлектроника в медицине и биотехнологии". Владимир; 1996. 36–37.
11. Kraman S.S., Wodicka G.R., Oh Y. et al. Measurement of respiratory acoustic signals. Effect of microphone air cavity width, shape, and venting. Chest 1995; 108: 1004–1008.
12. Провоторов В.М., Семенкова Г.Г. Исследование бронхиальной обструкции при бронхиальной астме с помощью туссофонобарографии. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 307.
13. Aeries J.E., Cheetham B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (77): 586–590.
14. Генне Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 2: 33–39.
15. Молдаванова Л.М., Кулаков Ю.В., Коренбаум В.И. и др. Билатеральная бронхофонография — акустический метод выявления патологического очага в легком. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 306.

Информация об авторе

Гусейнов Али Ажубович — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия"; тел.: (8722) 70-04-12; e-mail: ajub@inbox.ru

Поступила 23.01.09
© Гусейнов А.А., 2009
УДК 616.24-071.6

Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике

1 – отделение анестезиологии-реанимации Республиканской больницы им. В.А.Баранова: 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3;

2 – кафедра анестезиологии-реаниматологии с курсом респираторной медицины Петрозаводского государственного университета: 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

O.I.Shishkin, A.I.Bogdanets, E.K.Zilber, J.V.Erofeevskaya

Assessment of respiratory function using forced oscillations method in patients undergoing anesthesia

Summary

Safety of anesthesia is mainly defined by its effect on respiratory system. Forced oscillation technique is a promising method assessing respiratory function in pre- and postoperative patients. This informative test can be used even in reluctant patients. However, there is very little experience with forced oscillations in anesthesiology. This study was conducted to evaluate oscillatory respiratory mechanics and to compare that with spirometric data in patients who had undergone general or spinal anesthesia. We enrolled 86 patients underwent general ($n = 25$) or spinal ($n = 61$) anesthesia. Forced oscillations (using Masterscreen IOS / Erich Jaeger) and spirometric data were collected before surgery, one hour later and 1 and 5 days post-operative. After general but not spinal anesthesia the resistive impedance increased from 134.3 ± 54.4 to 177.4 ± 84.9 in average (expressed as per cent of the predicted value) ($p < 0.03$). One and 5 days after surgical intervention under spinal anesthesia, oscillatory mechanics tended to improve. Changes of spirometric values were similar. We found moderate correlation between respiratory impedance and resistive impedance, on one hand, and airway resistance measured by flow interruption technique, on the other hand. Therefore, forced oscillation method is to be a practical and useful pre- and postoperative respiratory function test. General anesthesia, not spinal anesthesia, exhibited detrimental effect on oscillatory and spirometric respiratory mechanics.

Key words: spirometry, forced oscillation technique, spirometry, anesthesia, respiratory impedance.

Резюме

Безопасность анестезиологического пособия во многом определяется его влиянием на дыхательную систему. Для оценки функции дыхания в пред- и послеоперационном периоде перспективно использование метода форсированных осцилляций (МФО) – информативного теста, не требующего сотрудничества с пациентом. Однако опыт применения МФО в анестезиологии в настоящее время крайне мал. Целью работы было изучение осцилляторной механики дыхания у больных, оперированных под общей и спинальной анестезией, и сопоставление полученных данных со спирометрическими величинами. В исследование вошли 86 больных, оперированных под общей ($n = 25$) и спинальной ($n = 61$) анестезией. Показатели осцилляторной механики измерялись до операции, через 1 ч после нее, на 1-е и 5-е сут. с помощью аппарата *Masterscreen IOS (Erich Jaeger, Германия)*. Одновременно регистрировались спирометрические показатели. После общей анестезии, в отличие от спинальной, наблюдалось увеличение резистивного импеданса – с $134,3 \pm 54,4$ до $177,4 \pm 84,9$ %дож. ($p < 0,03$). Через 1 и 5 сут. после операции у больных, оперированных под спинальной анестезией, наблюдалась тенденция к улучшению показателей осцилляторной механики дыхания по сравнению с исходными. Динамика спирометрических величин оказалась сходной. Была выявлена средняя корреляция между дыхательным и резистивным импедансом, с одной стороны, и сопротивлением дыхательных путей, измеренным методом прерывания потока, с другой стороны. МФО зарекомендовал себя как удобный и информативный тест для оценки функции дыхательной системы в пред- и послеоперационном периодах. Было выявлено негативное влияние общей, но не спинальной анестезии на показатели осцилляторной и классической механики дыхания.

Ключевые слова: метод форсированных осцилляций, спирометрия, анестезия, дыхательный импеданс.

Для оценки функции дыхания в предоперационном и раннем послеоперационном периоде используется спирометрия, значительно реже – плетизмография всего тела. Несмотря на высокую информативность, эти методики обладают рядом существенных недостатков, т. к. требуют активного сотрудничества пациента с врачом, которое часто невозможно или затруднено во время анестезии и в раннем послеоперационном периоде. Общая плетизмография проводится с помощью стационарной, достаточно громоздкой аппаратуры, что исключает возможность исследования у кровати больного. Все это заставляет искать другие методические подходы к оценке механических свойств легких.

Альтернативным способом оценки механических свойств системы дыхания, не требующим активного сотрудничества пациента, является метод форсированных осцилляций (МФО), предложенный в 1956 г. группой авторов во главе с *A.B.Dubois* [1]. Сущность МФО заключается в анализе частотного поведения аппарата вентиляции в ответ на подачу внешним генератором синусоидальных осцилляций воздуха, по частоте существенно превышающих обычную частоту дыхания. МФО позволяют определить общее дыхательное сопротивление, получившее название дыхательного импеданса, а также его компоненты: резистанс (общее фрикционное сопротивление аппарата вентиляции) и реактанс (сумма эластического и инер-

ционного сопротивления) [2]. Последняя модификация МФО, основанная на измерении нагрузочного импеданса, признается различными специалистами одним из наиболее эффективных инструментов оценки механики дыхания [3–5].

Несмотря на потенциальные преимущества МФО у послеоперационных больных, до настоящего времени он почти не использовался в данной области медицины. Исследования, выполненные на кафедре анестезиологии и реаниматологии Петрозаводского государственного университета с помощью аппарата MRP-6 (*Nihon Kohden*, Япония), явились 1-м отечественным опытом применения МФО в медицине критических состояний [6–8]. До сих пор опыт его использования в медицине критических состояний крайне ограничен, хотя потенциал МФО использования именно в этой отрасли весьма велик [9].

Целью данной работы было изучение осцилляторной механики дыхания у больных, оперированных под общей и спинальной анестезией, и сопоставление полученных данных со спирометрическими величинами.

Материалы и методы

В проспективном исследовании участвовали 86 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностях под спинномозговой и общей анестезией (табл. 1).

Спинномозговая анестезия выполнялась путем люмбальной пункции субарахноидального пространства и введения местного анестетика — 13–15 мг маркаина. Общая анестезия включала в себя проведение интубации и искусственной вентиляции легких и основывалась на введении наркотических анальгетиков (фентанил), гипнотиков (тиопентал натрия), нейролептиков (дроперидол), недеполяризующих миорелаксантов (пипекурониума бромид) и ингаляции закиси азота (60–70 %). Все операции носили плановый характер.

Измерения проводились до операции, в 1-й ч после нее и на 1-е и 5-е сут. Оценка механики дыхания проводилась с помощью функционально-диагностического комплекса *Master Lab* (*Erich Jaeger*, Германия). Для измерения осцилляторной механики дыхания был использован специализированный модуль *Masterscreen IOS* (*Erich Jaeger*, Германия) представляющий собой современную версию МФО.

При статистической обработке данных для анализа повторных измерений использовался дисперсионный анализ при нормальном и критерий Фридмана — при ненормальном распределении величин. Для анализа корреляций применялся метод Спирме-

на. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение

Динамика параметров осцилляторной механики дыхания и показателей классической механики дыхания в зависимости от типа анестезии

У больных, оперированных под спинномозговой анестезией, существенные изменения показателей осцилляторной механики дыхания в первые послеоперационные часы не были установлены. На 1-е и 5-е сут. после операции наблюдалась тенденция к улучшению показателей в сравнении с их предоперационным уровнем ($p < 0,05$). Оба компонента импеданса изменялись однонаправленно (рис. 1). Улучшились как эластические свойства легких и дыхательных путей (реактанс), так и вязкостные характеристики (аэродинамическое сопротивление).

После операции под общей анестезией достоверные изменения импеданса не были выявлены ($p > 0,05$). В отличие от этого резистивный импеданс дыхательной системы в среднем возрос с $0,426 \pm 0,19$ до $0,548 \pm 0,28$ кПа/л/с, или с $134,3 \pm 54,4$ до $177,4 \pm 84,9$ %_{дож.} ($p < 0,03$). Реактанс существенно не изменился и соответствовал своим предоперационным значениям (рис. 2). В настоящее время технология МФО не позволяет точно установить, произошло ли повышение резистивного импеданса в результате увеличения сопротивления дыхательных путей или из-за ухудшения вязко-эластических свойств легких.

При спинномозговой анестезии сразу после операции у пациентов достоверно снижались показатели спирограммы: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), пиковая скорость выдоха (ПСВ), что можно считать закономерным, учитывая вероятную вовлеченность экспираторных мышц брюшной стенки в спинальный моторный блок.

Объемные скорости потоков на разных уровнях форсированной жизненной емкости легких (МОС), сопротивление дыхательных путей, измеренное методом прерывания потока (R_{oci}), индекс Тиффно достоверно не изменились. Данный факт свидетельствует об отсутствии обструктивных расстройств дыхания. Послеоперационная активизация больных, перенесших операции под спинальной анестезией, проявилась общим улучшением показателей спирометрии на 5-е сут. после операции (табл. 2).

В группе пациентов, перенесших операции под общей анестезией, в первые часы после экстубации регистрировалось снижение всех показателей спирометрии — закономерный результат слабости респираторных мышц и ухудшения механических свойств

Таблица 1
Характеристика исследованных групп

Анестезия	Общее количество	Ортопедические вмешательства	Абдоминальные вмешательства	Мужчины / женщины	Возраст, лет
Спинномозговая	61	35	26	38 / 23	43,2 $\pm$ 14,4
Общая	25	16	9	15 / 10	45,2 $\pm$ 15,1

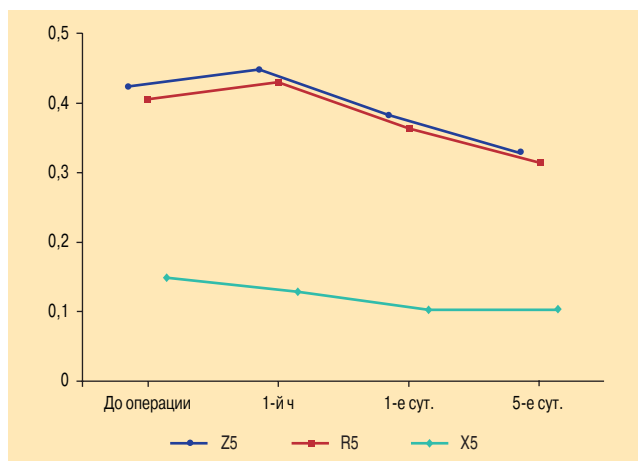


Рис. 1. Динамика параметров осцилляторной механики дыхания у больных, оперированных под спинальной анестезией
Примечание: Z₅ (кПа/л/с) – импеданс при частоте 5 Гц; R₅ (кПа/л/с) – резистивный импеданс при частоте 5 Гц; X₅ (кПа/л/с) – реактанс при частоте 5 Гц.

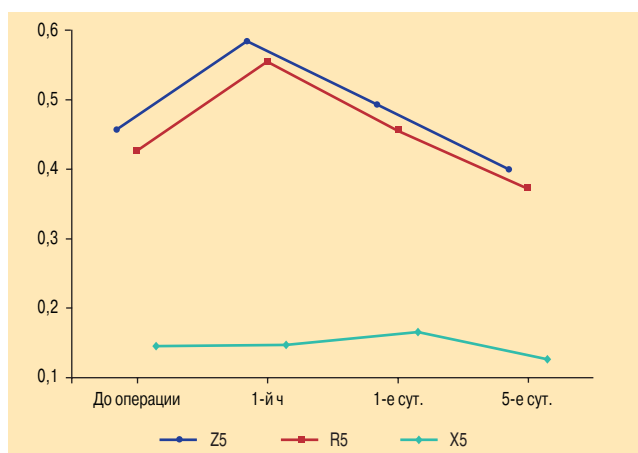


Рис. 2. Динамика параметров осцилляторной механики дыхания у больных, оперированных под общей анестезией

легких, вероятно, обусловленный как самой операцией, так и общей анестезией. На 5-е сут. после операции показатели спирометрии достигли исходных предоперационных значений (табл. 2).

Связь параметров осцилляторной и классической механики дыхания

Для сопоставления параметров осцилляторной и спирометрической механики дыхания был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Наиболее тесная связь (корреляция средней силы) отмечалась между импедансом и его резистивным компонентом, с одной стороны, и R_{ocl} – с другой. Что касается остальных параметров, в большинстве случаев регистрировалась их слабая корреляция на всех этапах исследования.

Импеданс и его резистивный компонент – резистанс – так же, как и аэродинамическое сопротивление, измеренное методом прерывания потока, оценивают общее сопротивление дыхательных путей, поэтому корреляции между данными показателями носят закономерный характер. Отсутствие тесной взаимосвязи между прочими параметрами нельзя считать свидетельством ненадежности используемых методов – вероятно, это следствие их специфики. Во-первых, при МФО измерение показателей происходит в течение всего дыхательного цикла и результат имеет усредненное значение, при форсированном выдохе оценивается только одна фаза дыхания – выдох. Во-вторых, посредством спирометрии функция дыхательной системы исследуется при форсированном дыхании, а параметры МФО служат для характеристики спокойного дыхания.

Заключение

В анестезиологической практике МФО может использоваться для исследования функции дыхания как в предоперационном периоде, так и на этапе послеоперационного восстановления. Данный тест позволяет оценить влияние анестезиологического пособия на функцию дыхательной системы. Использование МФО не имеет альтернативы в раннем послеоперационном периоде, когда исследование классическими методами невозможно из-за слабости дыхательных мышц.

Таблица 2
Спирометрические показатели до и после операции (%долж.)

Параметр	Исходно	1-й ч	p	1-е сут.	p	5-е сут.	p
Спинальная анестезия							
ЖЕЛ	99,9 ± 17,4	97,9 ± 15,1	< 0,05	98,5 ± 16,9	0,26	101,3 ± 15,5	0,16
ОФВ ₁	96,9 ± 16,0	93,1 ± 14,9	0,03	96,6 ± 15,8	0,51	102,7 ± 15,5	< 0,01
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	82,3 ± 6,4	83,0 ± 7,1	0,80	82,5 ± 7,6	0,45	82,94 ± 6,53	0,16
МОС ₅₀	82,30 ± 29,36	80,8 ± 26,9	0,64	86,1 ± 25,6	0,53	91,4 ± 27,1	< 0,05
ПСВ	79,4 ± 24,9	75,6 ± 20,5	< 0,02	85,6 ± 19,9	0,45	84,1 ± 24,4	< 0,02
R _{ocl}	147,5 ± 42,5	154,1 ± 40,3	< 0,04	137,2 ± 45,5	0,46	126,6 ± 43,7	< 0,01
Общая анестезия							
ЖЕЛ	95,8 ± 15,9	64,3 ± 18,2	< 0,01	88,7 ± 16,9	0,26	94,2 ± 16,3	0,16
ОФВ ₁	95,3 ± 12,8	60,3 ± 19,3	< 0,01	86,6 ± 16,6	0,03	90,8 ± 15,1	0,09
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	82,2 ± 9,9	81,9 ± 14,7	0,30	82,72 ± 8,1	0,69	80,1 ± 8,9	0,41
МОС ₅₀	76,1 ± 19,3	52,5 ± 22,8	< 0,02	70,1 ± 20,3	0,42	74,3 ± 24,4	0,45
ПСВ	79,4 ± 17,8	46,6 ± 19,4	< 0,01	72,2 ± 21,1	0,42	75,6 ± 15,4	0,57
R _{ocl}	177,9 ± 71,7	258,3 ± 151,6	0,14	164,2 ± 63,5	0,50	159,4 ± 56,4	< 0,02

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – индекс Тиффно; МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость потока на уровне 50 % ФЖЕЛ.

Таблица 3

Корреляция параметров осцилляторной и классической механики дыхания

	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	МОС ₅₀	ПСВ	R _{occl}
До операции						
Z ₅	-0,25*	-0,27*	-0,35*	-0,28*	-0,37*	0,54*
R ₅	-0,23*	-0,24*	-0,33*	-0,26*	-0,36*	0,54*
X ₅	-0,16	-0,24*	-0,18	-0,13	-0,21	0,22
1-й ч после операции						
Z ₅	-0,23*	-0,25*	-0,33*	-0,34*	-0,26	0,55*
R ₅	-0,32*	-0,32*	-0,26*	-0,32*	-0,26	0,56*
X ₅	-0,20	-0,16	-0,19	-0,24*	-0,04	0,28*
1-е сут. после операции						
Z ₅	-0,38*	-0,43*	-0,52*	-0,47*	-0,38*	0,66*
R ₅	-0,33*	-0,37*	-0,47*	-0,46*	-0,37*	0,65*
X ₅	-0,30*	-0,37*	-0,44*	-0,35*	-0,23	0,57*
5-е сут. после операции						
Z ₅	-0,25	-0,26	-0,48*	-0,46*	-0,53*	0,6*
R ₅	-0,23	-0,23	-0,46*	-0,44*	-0,52*	0,6*
X ₅	-0,09	-0,16	-0,34*	-0,37*	-0,33*	0,52*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Динамика спирометрических показателей сходна с динамикой осцилляторных параметров. Обнаружена слабая – средняя корреляция между результатами данных методов. Взаимосвязь показателей осцилляторной и классической механики дыхания показана и в других работах [10, 11].

С помощью тестов выявили, что сразу после операции, проведенной под общей анестезией, происходит повышение резистивного импеданса, в то время как спинальная анестезия не оказывает негативного влияния на осцилляторную механику дыхания. Таким образом, спинальную анестезию можно рассматривать как более безопасный вариант анестезиологического пособия при дыхательных осложнениях. В отличие от общей, спинальная анестезия не приводит к ухудшению механических свойств дыхательной системы.

Литература

1. Dubois A. Oscillation mechanics of lung and chest in man. J. Appl. Physiol. 1956; 8 (6): 587–592.
2. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
3. Habib R.H. Airway geometry and wall mechanical properties estimated from subglottal input impedance humans. J. Appl. Physiol. 1994; 77 (1): 441–451.
4. Reisch S., Steltner H., Timmer J. et al. Early detection of upper airway obstructions by analysis of acoustical respiratory input impedance. Biol. Cybernet. 1999; 81 (1): 25–37.
5. Younes M., Kun J., Masiowski B. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (7): 829–839.
6. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Этюды критической медицины. Петрозаводск: ПГУ; 1996; т. 2.
7. Зильбер А.П., Хейфец И.Г., Фулиди М.Г. Метод форсированных осцилляций для оценки дыхательного сопротивления при бессознательном состоянии больных. В кн.: Избранные вопросы функциональной диагностики и интенсивной послеоперационной терапии. Л.; 1974. 36–37.
8. Зильбер Э.К. Функциональная оценка респираторной терапии по трем компонентам дыхательной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2001.
9. Oostveen E. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur. Respir. J. 2003; 22 (6): 1026–1041.
10. Богданец А.И. Послеоперационные дыхательные расстройства: новые методы функциональной диагностики и респираторной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006.
11. Goldman M.D. Clinical application of forced oscillation. Pulm. Pharmacol. Ther. 2001; 14 (5): 222–223.

Информация об авторах

Шишкин Олег Игоревич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезии и реанимации № 2 Республиканской больницы им. В.А.Баранова; тел.: (8142) 76-88-37; e-mail: reanim@karelia.ru
 Богданец Александр Игоревич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Петрозаводского государственного университета; тел.: (8142) 76-44-58; e-mail: reanim@karelia.ru
 Зильбер Эльмира Курбанкадиевна – д. м. н., зав. респираторным центром Республиканской больницы им. В.А.Баранова, зав. курсом респираторной медицины (пульмонологии) Петрозаводского государственного университета; тел.: (8142) 76-64-78; e-mail: zilber@medicine.karelia.ru
 Ерофеевская Юлия Васильевна – врач-пульмонолог респираторного центра Республиканской больницы им. В.А.Баранова; тел.: (8142) 76-39-10; e-mail: erofeevskaya@mail.ru

Поступила 14.03.08
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-073:617-089.5

Клинико-морфологические сопоставления острых абсцессов легких

Алтайский государственный медицинский университет: 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

Ya.N.Shoikhet, A.V.Lepilov, Yu.G.Motin, N.V.Lel

Clinical morphology of acute lung abscess

Summary

The paper has been analyzed results of clinical and pathological investigations of respiratory system in patients with acute lung abscess. Three clinical and morphologic patterns of this pathology have been established. Features of intraalveolar, intravascular and interstitial fibrin deposition in the lungs have been described demonstrated. Particular features of formation and stabilization of fibrin as well as interactions between fibrin and cell populations depending on the clinical variant of acute lung abscess were discovered.

Key words: clinical-and-morphological, lung abscess, sequestration, fibrin formation, type-IV collagen, fibrinolysis, systemic inflammatory response.

Резюме

Анализируются результаты клинического и патоморфологического исследований респираторного отдела больных острыми абсцессами легких, определены 3 клинико-морфологических варианта течения патологического процесса. Показаны особенности интраальвеолярного, интраваскулярного, периваскулярного и интерстициального отложений фибриновых депозитов в респираторном отделе легких. Установлены особенности процессов фибринообразования и фибринастабилизации, а также взаимодействия клеточных популяций с фибриновыми депозитами в зависимости от варианта клинического течения острого абсцесса легкого.

Ключевые слова: клинико-морфологический, абсцесс легкого, секвестрация, фибринообразование, коллаген IV типа, фибринолиз, системная воспалительная реакция.

Высокий уровень заболеваемости острым абсцессом легких (ОАЛ), низкое качество жизни при этой патологии, высокая летальность и инвалидность обуславливают актуальность проблемы лечения [1]. Существует тенденция к росту заболеваемости у лиц молодого и среднего возраста, что немаловажно в социально-экономическом отношении [2].

В настоящее время нет единого мнения о клинических формах острой неспецифической гнойной деструкции легких. Так, ОАЛ с секвестрацией часто описывается как самостоятельная форма процесса [3, 4], а в ряде случаев — как форма абсцесса легкого или гангрены [5]. Стоит считать, что он относится к абсцессам, т. к. имеет сформировавшуюся полость, отграниченную от остальных тканей легкого посредством пиогенной мембраны. По течению и исходам он близок к острым абсцессам [6, 7].

Баланс процессов альтерации и репарации в поврежденных тканях легкого невозможен без морфологической перестройки. Проведенные в последние годы клинико-морфологические исследования показали, что характер и течение абсцесса легких во многом определяется реактивностью макроорганизма [8, 9]. Инфекционный агент, инициирующий патологический процесс, действует относительно непродолжительный период времени, и именно нарушения в системе бронхиальной проходимости и / или микроциркуляторного русла определяют особенности и варианты течения заболевания.

Основную барьерную функцию в тканях выполняет фибрин, поскольку только этот белок отличается уникальной динамикой: он способен переходить

из растворимого состояния в нерастворимое и наоборот. Благодаря ему ограничивается не только распространение микробов и их токсинов, но, что не менее важно, цитокинов. Отложение фибрина как в микрососудах органа, так и параваскулярно приводит к развитию ишемических и воспалительных нарушений, затрудняет доступ лекарственных препаратов в очаг деструкции, снижает эффективность лечения и вызывает дестабилизацию клеточно-стромальных взаимодействий в очаге поражения. Нестойкость фибринового блока может привести к прогрессированию воспалительного процесса и вовлечению в него новых анатомических структур легких, что негативно влияет на последующие репаративные процессы [10].

Цель исследования — выявить особенности клинического течения ОАЛ в связи с морфологическими вариантами изменения респираторного отдела.

Материалы и методы

Исследованы ткани респираторного отдела 97 больных ОАЛ, в т. ч. 69 пациентов с ОАЛ без секвестрации и 28 — с секвестрацией. Возраст пациентов варьировался от 24 до 80 лет (в среднем — $52,00 \pm 1,19$ года).

Гистологическую обработку тканей выполняли по общепринятой методике, срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином Вейгерта, по Гордону—Свиту, по методу А.Н.Яцковского, проводили реакцию Шика. Для оценки процессов фибринообразования и фибринастабилизации использовали окраску на фибрин,

по Пикро–Маллори II, и MSB-метод в модификации Д.Д.Зербино [11].

Для определения экспрессии коллагена IV типа и подопланина применяли метод двойной непрямой иммунофлуоресценции. В качестве первичных использовали следующие антитела: моноклональные антитела к коллагену IV типа (C-1926 (*Sigma*, США) в разведении 1 : 100), поликлональные антитела кролика к подопланину (P-5374 (*Sigma*, США) в разведении 1 : 10). В качестве вторичных антител для визуализации коллагена IV типа использовали *Texas-Red* – меченые козьи антитела (XR-9770 (*ProSci*, США) в разведении 1 : 20, для визуализации подопланина – FITS-меченые антитела (F-9887 (*Sigma*, США) в разведении 1 : 1 000). Морфометрические исследования проводили с использованием графических пакетов *ImageJ 1.34* [12] и *AxioVision 3.1* (*Carl Zeiss*, Германия).

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием компьютерных программ JMP 5.1, *SigmaStat 3.10 for Windows*. Оценку межгрупповых различий проводили по U-критерию Манна–Уитни или критерию Холма–Сидака при нормальном распределении признака и равенстве дисперсий, сравнение качественных признаков – с помощью критерия χ^2 . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Результаты работы представлены в виде значений M (среднее арифметическое) $\pm m$ (ошибка среднего).

Результаты

Начало заболевания 79 пациентов (81,4 %) связывали с перенесенным переохлаждением или простудными заболеваниями. Подавляющее большинство из них (71,4 %) отмечали острое начало заболевания с повышением температуры и появлением кашля.

Клиническая картина характеризовалась болью в груди у 85,7 % больных, кашлем с выделением мокроты – у 94,9 %. Все пациенты жаловались на анорексию, слабость, утомляемость, одышку. У 92,8 % больных температура тела была повышена. У 55,7 % температура тела была 37–38 °С, у 30,9 % – ≥ 38 °С. У 67,0 % была потеря массы тела. Содержание белка в плазме крови < 65 г/л было у 29,9 % пациентов. По данным лабораторных методов исследования, у всех больных активность воспалительного процесса была велика: регистрировались высокие показатели СОЭ (> 40 мм/ч – у 48,5 %, максимальное значение – 75 мм/ч), С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

У большинства (56,7 %) больных было поражено правое легкое, левое – реже, у 30 (30,9 %) пациентов. Чаще поражалась нижняя доля правого легкого (28,9 %); верхние доли правого и левого легких были подвержены патологическим процессам с примерно одинаковой частотой (11,3 % и 10,3 % соответственно). У 12 (12,4 %) больных диагностированы 2-сторонние нагноения легких.

Морфологическое исследование позволило выделить у больных острыми абсцессами легких 3 варианта структурной перестройки респираторного

отдела. Эти структурные варианты имели отличительные признаки в зависимости от степени выраженности процессов фибринообразования и фибриностабилизации, функционального состояния клеточных популяций воспалительного инфильтрата и характера нарушений микроциркуляторного русла респираторного отдела легких.

1-й морфологический вариант отмечен нами у 58 % больных ОАЛ без секвестрации и у 7,1 % – с секвестрацией. Фокус гнойной деструкции хорошо ограничивался от окружающих тканей "молодыми" фибриновыми депозитами (со сроком фибринообразования от 2 до 48 ч). Воспалительный клеточный инфильтрат содержал $61,80 \pm 2,19$ % нейтрофилов, $33,40 \pm 0,97$ % макрофагов и $4,76 \pm 0,16$ % лимфоцитов. В области фибринового блока наблюдалось формирование микрополостей вокруг клеточных популяций воспалительного инфильтрата. Мембранные рецепторы макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов не блокировались фибриновыми депозитами, и таким образом обеспечивалась возможность выполнения клетками присущих им биологических функций. Функциональную активность сохраняли $61,70 \pm 2,21$ % макрофагов, $82,10 \pm 3,08$ % нейтрофилов и $89,50 \pm 2,39$ % лимфоцитов.

Микрососуды в области ограничения острого гнойно-деструктивного очага были полнокровны (рис. 1). В их просвете не было фибриновых депозитов, лишь в единичных случаях в гемокапиллярах наблюдали нежную сеточку "юного" фибрина на поверхности лейкоцитов. Таким образом, проходимость кровеносных сосудов для форменных элементов крови сохранялась. Относительная площадь сечения сосудов составила $14,70 \pm 1,09$ мкм², количество сосудов на единице площади – $3,45 \pm 0,37$.

Посредством иммуногистохимической верификации коллагена IV типа выявлены локальные участки расщепления и деструкции базальных мембран альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Отмечалась фиксация обломков базальных мембран на фибриновом матриксе.

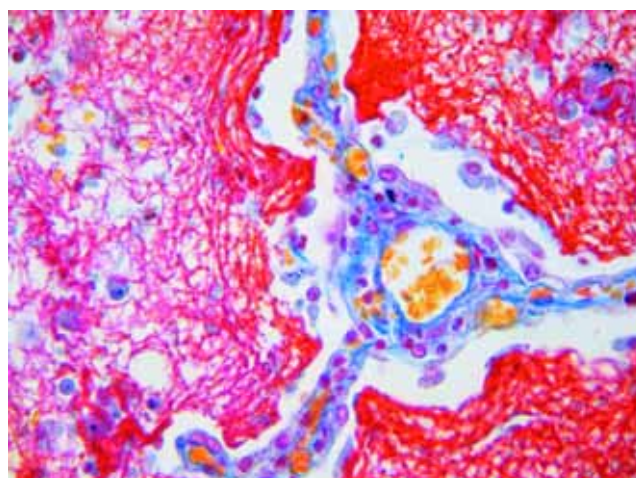


Рис. 1. Свободное расположение клеточных популяций в области "фибринового блока", кровеносные сосуды не блокированы фибрином. Окраска MSB; $\times 100$

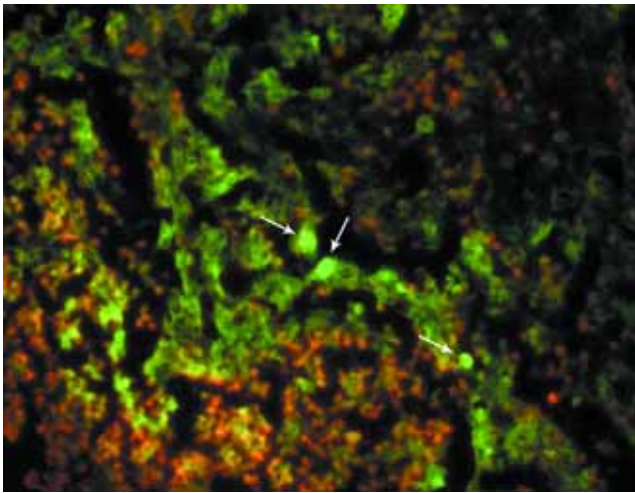


Рис. 2. Фокус гнойной деструкции (внизу слева). Случивание эндотелиоцитов, деструкция стенки лимфатических микрососудов (стрелки). Расположение collagen-IV-позитивного материала в фокусе гнойной деструкции и на фибриновом матриксе зоны ограничения. Двойная непрямая иммуногистохимическая реакция на collagen IV типа (красная иммунофлуоресценция) и подопланин (зеленая иммунофлуоресценция); $\times 400$

Хорошо визуализировались сосуды глубокой лимфатической системы легкого. Наибольшему повреждению подвергались лимфатические сосуды, находившиеся в фокусе гнойной деструкции или на границе с ней (рис. 2). Определялись случивание эндотелия лимфатических сосудов, деформация и разрушение их стенок. Лимфатические сосуды, расположенные в зоне ограничения и в более удаленных участках, как правило, сохраняли свою морфологическую структуру.

Все больные с представленным вариантом морфологических преобразований респираторного отдела отмечали боли в грудной клетке, кашель. При этом у $\frac{1}{3}$ пациентов количество отходившей за сутки мокроты превышало 200 мл. Определялись умеренно выраженные признаки системной воспалительной реакции (SIRS); при этом тахипноэ зарегистрировано у 84,1 % пациентов, тахикардия отмечена у 60,9 % (таблица).

2-й морфологический вариант наблюдался в подавляющем большинстве случаев (85,7 %) у больных ОАЛ с секвестрацией и у 26,1 % — без секвестрации.

Таблица

Связь симптомов ОАЛ и морфологического варианта перестройки респираторного отдела (%)

Частота симптомов, %	Морфологический вариант			p
	1-й (n = 42)	2-й (n = 42)	3-й (n = 13)	
Боль в груди	100,0	57,1	100,0	< 0,001
Кашель	100,0	100,0	100,0	—
Кашель с мокротой > 200 мл	30,4	17,8	69,2	0,003
Тахипноэ	84,1	32,1	76,9	< 0,001
Тахикардия	60,9	92,9	92,3	< 0,001
Снижение систолического АД < 100 мм рт. ст.	33,3	67,8	84,6	< 0,001
Температура > 38 °C	31,9	53,6	61,5	0,041

Примечание: АД — артериальное давление; $p < 0,05$ — статистическая значимость различий показателей между морфологическими вариантами по критерию χ^2 .

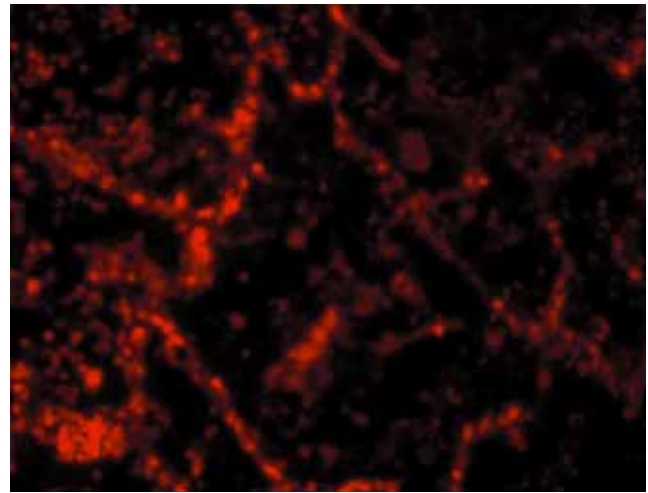


Рис. 3. Абсцесс легкого с секвестрацией. Деструктивные изменения базальных мембран альвеолоцитов, с сохранением collagen-IV-позитивных структур в виде глобул. Иммуногистохимическая реакция на collagen IV типа; $\times 400$

В респираторном отделе легкого преобладали процессы фибринообразования над фибринолизом. При этом наблюдалось выраженное ограничение гнойно-деструктивного очага "молодым" и "созревающим" фибрином. В области фибринового блока фибриновые депозиты образовывали плотную сеть, в которую оказывались буквально "вмонтированы" клеточные популяции воспалительного инфильтрата. В его составе определялось умеренное количество нейтрофилов и макрофагов ($54,8 \pm 1,64$ % и $44,2 \pm 1,46$ % соответственно) и незначительное — клеток лимфоцитарного ряда ($0,98 \pm 0,03$ %). Подобное замыкание клеток в "фибриновый кокон", блокирование их функциональной активности приводило к невозможной элиминации "юного" и "молодого" фибрина, его созреванию и развитию склеротических изменений. Функциональная активность сохранялась у $58,80 \pm 2,22$ % нейтрофилов, $49,80 \pm 1,38$ % макрофагов и $60,80 \pm 1,73$ % лимфоцитов.

В просвете кровеносных сосудов обнаруживались массивные отложения фибрина, их проходимость была нарушена. Наблюдались случивание эндотелия, набухание стенок сосудов, инфильтрация их клетками лимфоцитарного ряда, конгломераты мононуклеарных клеток в просвете сосудов. Относительная площадь сечения сосудов составила $9,68 \pm 1,23$ мкм², количество сосудов на единицу площади — $3,63 \pm 0,69$.

Расщепление и деструкция базальных мембран носили протяженный характер, занимая от 20 до 50 % окружности микрососудов. В отдельных случаях наблюдались выраженные деструктивные изменения базальных мембран с сохранением collagen-IV-позитивных структур в виде глобул (рис. 3).

Лимфатические сосуды визуализировались в меньшем количестве, отмечались протяженные изменения сосудистой стенки — деформация, случивание эндотелиальных клеток.

Клиническая картина течения заболевания при вышеописанном морфологическом варианте характеризовалась "смазанным" проявлением симптомов.

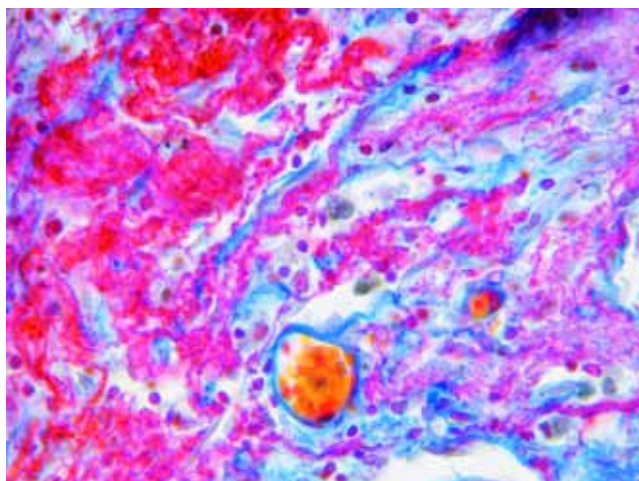


Рис. 4. "Фибриновый блок". Ускорение процессов созревания фибрина. Нежная сеточка молодого фибрина в просвете кровеносных сосудов. Окраска MSB; $\times 100$

Локальные симптомы со стороны органов дыхания были слабо выражены. Боль в груди отмечали 57,1 % больных. На кашель жаловались все обследованные пациенты, но > 200 мл мокроты в сутки отходило лишь у 17,8 % из них. Признаки системной воспалительной реакции отмечены более чем у $1/2$ пациентов, тахикардия зарегистрирована у 92,9 %, снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. и повышение температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ — более чем у $1/2$ пациентов. Тахипноэ диагностировалось у $1/3$ больных.

3-й морфологический вариант был выявлен у 15,9 % больных ОАЛ без секвестрации и у 7,1 % — с секвестрацией. На светооптическом уровне определялось слабо выраженное ограничение очага деструкции со слабым формированием фибринового блока из "молодых" фибриновых депозитов. Процессы фибринообразования и фибриностабилизации характеризовались тенденцией к ускоренному переходу "юного" и "молодого" фибрина в более зрелые формы (рис. 4).

Сосуды микроциркуляторного русла в большинстве наблюдений оставались проходимыми. Стенки сосудов и периваскулярно расположенные ткани легкого подвергались склеротическим изменениям. Отмечались выраженные протяженные деструктивные изменения базальных мембран сосудов микроциркуляторного русла.

Течение заболевания было тяжелым, часто процесс принимал распространенный или 2-сторонний характер. Локальные симптомы со стороны органов дыхания были ярко выражены: у всех больных отмечался выраженный болевой синдром, кашель, причем у 69,2 % пациентов за сутки отделялось > 200 мл мокроты.

Признаки системной воспалительной реакции значительно более выражены, чем при 1-м и 2-м морфологических вариантах: тахипноэ регистрировалось у 76,9 % пациентов, тахикардия — у 92,3 %, снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. и повышение температуры тела — у $2/3$ пациентов.

Обсуждение

Выявлено, что при ОАЛ каждый из представленных вариантов структурных преобразований респираторного отдела легких имеет определенную клиническую симптоматику, статистически значимо отличную от симптомов других морфологических вариантов.

При 1-м морфологическом варианте выраженность локальных симптомов со стороны органов дыхания была средней, в то время как системная воспалительная реакция проявлялась минимально. В целом реактивность макроорганизма была высокой: патологический очаг своевременно и полноценно ограничивался "свежим" и "молодым" фибрином; процессы фибринообразования, фибриностабилизации и фибринолиза протекали должным образом; клеточная поверхность фагоцитирующих клеток не блокировалась фибрином; признаки фибринообразования в сосудах микроциркуляторного русла легких отсутствовали или были минимальными. В результате обеспечивалось выполнение клеточными популяциями специфических функций, а также поступление к очагу деструкции лекарственных веществ в терапевтической дозе.

Особенностями клинической симптоматики больных со 2-м вариантом морфологических преобразований респираторного отдела легких являлись минимальные локальные симптомы со стороны органов дыхания и средне выраженные признаки системной воспалительной реакции. Вероятно, ответ макроорганизма на альтерацию был избыточным и сопровождался сбоям механизмов регуляции и компенсации. В патологическом процессе наибольшее значение приобретали массивные и неравномерные во временном отношении процессы фибринообразования с формированием "фибринового кокона" вокруг фагоцитирующих клеток, значительным снижением функциональной активности макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Выраженные структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла, появление в них тромбов, иногда с гнойно-некротическими массами, блокировали кровоток и в совокупности нарушали нормальное разрешение патологического процесса.

3-й морфологический вариант характеризовался максимальной выраженностью локальных симптомов со стороны органов дыхания и системной воспалительной реакции. Анализ клинико-морфологической картины показал, что на фоне слабого ограничения гнойно-деструктивного очага "молодым" фибрином, ускорения процессов созревания фибрина и перестройки сосудов микроциркуляторного русла воспалительный процесс принимал распространенный характер с вовлечением 2-го легкого, что обуславливало тяжесть клинической картины.

Заключение

У пациентов с ОАЛ особенности структурно-функциональных нарушений респираторного отдела зависят от клинической формы заболевания, особенностей

протекания процессов фибринообразования и фибриностабилизации, активности клеточных популяций воспалительного инфильтрата и проходимости сосудов микроциркуляторного русла.

Выявленные структурные закономерности клинико-морфологических преобразований могут способствовать выработке правильных тактических приемов в лечении. В случае морфологического варианта с преобладанием процессов фибринообразования, замыканием фагоцитов в "фибриновый кокон" рекомендуется использовать комплекс мероприятий, направленных на деблокирование микроциркуляторного русла. Медикаментозная стимуляция фагоцитов в этих условиях не представляется целесообразной в связи с блокированием рецепторов клеточных мембран фибрином.

Литература

1. Бисенков Л.Н., Саламатов А.В., Чуприна А.П. Острые инфекционные деструкции легких. В кн.: Бисенков Л.Н. (ред.). Торакальная хирургия: Руководство для врачей. СПб: Изд-во "ЭЛБИ-СПб"; 2004.
2. Шойхет Я.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого (актовая речь). Пульмонология 2002; 3: 18–27.
3. Гостищев В.К. Инфекции в торакальной хирургии: Руководство для врачей. М.; 2004.
4. Колесников И.С., Вихриев Б.С. Абсцессы легких. В кн.: Колесников И.С. (ред.). Руководство по легочной хирургии. Л.: Изд-во "Медицина"; 1969. 182–235.
5. Григорьев В.Г. Хирургия острого абсцесса и гангрены легкого. В кн.: Савельев В.С. (ред.). 50 лекций по хирургии. М.: Медиа Медика; 2003. 351–363.
6. Шойхет Я.Н., Рощев И.П., Седов И.П. Острый абсцесс легкого с секвестрацией. Пробл. клин. мед. 2006; 3 (7): 84–88.
7. Шойхет Я.Н., Рощев И.П. Острый абсцесс легкого без секвестрации. Пробл. клин. мед. 2006; 4 (8): 58–64.
8. Шойхет Я.Н., Шкурупий В.А., Высоцкий Ю.А. и др. Особенности клинической морфологии клеточно-тканевых взаимодействий бронхолегочной системы у больных гнойно-деструктивными неспецифическими пневмониями в условиях лечебной коррекции процессов фибринообразования и фибриностабилизации. Хирургия, морфология, лимфология: науч.-практ. журн. (Бишкек) 2006; 3 (6): 15–22.
9. Hirshberg B., Sklair-Levi M., Nir-Paz R. et al. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. Chest 1999; 115: 746–750.
10. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах. Вестн. РАМН 2000; 11: 25–29.
11. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции. М.: Медицина; 1989.
12. Abramoff M.D., Magelhaes P.J., Ram S.J. Image processing with image. J. Biophoton. Int. 2004; 11 (7): 36–42.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 68-50-23

Лепилов Александр Васильевич – д. м. н., проф. кафедры патологической анатомии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 40-15-44; e-mail: lepilov@list.ru

Мотин Юрий Григорьевич – ассистент кафедры гистологии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 26-08-64; e-mail: ymotin@mail.ru

Лель Наталья Владимировна – ассистент кафедры гистологии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 26-08-64

Поступила 03.10.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-002.31-091

И.М.Мадаева, В.А.Петрова, Л.И.Колесникова, О.Н.Шевырталова

Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов

ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН": 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

I.M.Madaeva, L.I.Kolesnikova, V.A.Petrova, O.N.Shevyrtaeva

Obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome and lipid peroxidation

Summary

The objective of this research was to study changes of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS) and different degree of hypoxia.

Specific features of some metabolic reactions have been revealed that could reflect adaptive and compensatory processes in patients with OSAS. Increase in general antioxidant activity (AOA) and dien conjugate (DC) concentration could be considered as the initial stress-related reaction. Mild OSAS is characterized by reduced general AOA and elevated concentration of primary products of lipid peroxidation that reflect development of adaptive and compensatory processes and could be considered as a transitional stage from short-term adaptation to long-term adaptation. In moderate OSAS, increasing hypoxic effect on the human organism stimulates development of long-term adaptation. Reduction in the general AOA and DC in severe OSAS patients is indicative for depletion of functional capacity that is disadaptation.

Key words: obstructive sleep apnoe / hypopnoe, hypoxia, lipid peroxidation, oxidative stress, disadaptation.

Резюме

Целью данного исследования явилось изучение закономерностей изменения перекисного окисления липидов — антиокислительной защиты (ПОЛ-АОЗ) у пациентов с различной степенью гипоксии при синдроме обструктивного апноэ / гипопноэ сна (СОА / ГС).

Исследование системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с СОА / ГС позволило выявить особенности некоторых метаболических реакций, которые могут отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов. У пациентов с синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей отмечается увеличение общей антиокислительной активности (АОА) и диеновых конъюгатов, что можно трактовать, как начальную стресс-реакцию или же срочную (аварийную) адаптацию. Легкая степень тяжести СОА / ГС, характеризуемая снижением общей АОА и повышением концентрации первичных продуктов липопероксидации, отражает развитие адаптивно-компенсаторных процессов и определяется как переходный этап между срочной и долговременной адаптацией. С увеличением степени гипоксического воздействия на организм, которое отмечается в группе со средней степенью тяжести СОА / ГС, можно судить о формировании долговременной адаптации к хроническому воздействию гипоксии. Снижение показателей общей АОА на фоне снижения продуктов ПОЛ, наблюдаемое в группе с тяжелой степенью СОА / ГС, демонстрирует иной уровень функционирования, свидетельствующий об истощении функциональных резервов, т. е. развивается процесс дезадаптации.

Ключевые слова: обструктивное апноэ / гипопноэ, гипоксия, пероксидация липидов, окислительный стресс.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают обструктивные нарушения дыхания во время сна, или синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна (СОА / ГС). Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена и влияет на качество жизни. Распространенность СОА / ГС составляет 5–7 % от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2 % данной группы. У лиц старше 60 лет частота СОА / ГС значительно возрастает и составляет ~ 30 % у мужчин и ~ 20 % у женщин [1].

Основным диагностическим критерием СОА / ГС является эпизод апноэ — остановки дыхания, при котором ороназальный поток во время сна составляет < 20 % от нормы, длительность остановки дыхания — более 10 с, а количество таких эпизодов в час (индекс апноэ) — ≥ 5 . При этом десатурация (снижение напряжения кислорода в крови) должна составлять ≥ 4 % от нормы [2].

Ключевая роль в патогенезе СОА / ГС отводится гипоксии. Л.Д.Лукьяновой, Э.Л.Германовой доказана значимость свободнорадикальной активности для запуска ранних адаптационных механизмов при мо-

делируемой гипоксии в эксперименте [3]. Выраженность возникающей гипоксии зависит от длительности апноэ, объема легких, исходного насыщения крови кислородом и скорости его потребления, а при гипопноэ — еще и от сохраняющегося объема вентилиции [4, 5].

К настоящему времени выявлена роль перекисного окисления липидов — антиокислительной защиты (ПОЛ-АОЗ) в патогенезе ряда заболеваний и патологических синдромов, приводящих к гиперактивации липопероксидации и развитию окислительного стресса: сахарного диабета, атеросклероза, инфаркта миокарда, нейродегенеративных и нейроэндокринных состояний и др. [3, 6–8]. Проводимые в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва) д. м. н. проф. С.К.Соодаевой под руководством акад. РАМН А.Г.Чучалина исследования доказали роль ПОЛ в патогенезе бронхиальной астмы, хронических обструктивных заболеваний легких [9].

В доступной литературе сведения об изучении особенностей состояния системы ПОЛ-АОЗ и развитии окислительного стресса у больных при синдроме обструктивного апноэ сна малочисленны и порой

противоречивы. *S.O.Wali et al.* исследовали чувствительность липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у больных с СОА / ГС к оксидативному стрессу и не выявили существенного различия в чувствительности ЛНП к оксидативному стрессу у больных с тяжелой степенью СОА / ГС [10]. В работе *Г.В.Ан и соавт.* показано подавление генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови и ПОЛ у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [11].

Цель данного исследования — изучение системы ПОЛ-АОЗ при различной степени тяжести СОА / ГС.

Материалы и методы

В ходе работы использовались следующие интегративные показатели: для оценки процесса ПОЛ — диеновые конъюгаты, для оценки системы антиоксидантной защиты — ОАО.

В исследовании участвовал 51 мужчина с характерными жалобами: регулярный громкий храп, повышенная дневная сонливость, повышение утреннего давления по отношению к вечернему, "не освежающий силы сон", быстрая дневная утомляемость, раздражительность, ухудшение концентрации внимания и памяти, которые составили основную группу (ОГ). Возраст составил $46,5 \pm 6,9$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $33,7 \pm 4,4$ кг/м². Группу сравнения составили 14 мужчин, сопоставимых по возрасту и ИМТ.

После ночи адаптации к условиям лаборатории сна всем испытуемым было проведено стандартное полисомнографическое (ПСГ) исследование, которое выполнялось в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям, с использованием системы *Grass-Telefactor Twin PSG (Comet)* с усилителем As 40 и интегрированным модулем для сна SPM-1 (*Grass-Telefactor*, США). Расширенное ПСГ-исследование включало в себя непрерывное мониторирование в течение всей физиологической ночи: электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в 4 стандартных отведениях с использованием референтных отведений C3 / A2, C4 / A1, O1 / A2, O2 / A1, движения глазных яблок правого и левого глаза, электромиограмма подбородочных мышц, ороназальный поток дыхания мониторировали с помощью

термопары, грудное и брюшное дыхательные усилия — посредством пьезокристаллических датчиков, накладывали электроды ЭКГ в 2 стандартных отведениях, определяли насыщение крови кислородом (SpO₂) путем наложения дигитального датчика. Также накладывались датчики храпа и позиции тела.

В ходе ПСГ-исследования наложение электродов и датчиков, монтаж, калибровку и устранение артефактов, определение и оценку стадий сна выполняли по стандартной методике в соответствии с рекомендациями группы экспертов *A.Rechtschaffen, A.Kales* [12]. По его результатам все пациенты были разделены на 4 подгруппы соответственно степени нарушения дыхания в течение ночи (табл. 1). Критерием степени тяжести нарушения дыхания служил индекс апноэ / гипопноэ сна (ИА / Г) [2]. В 1-ю группу вошли 9 пациентов с синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей (ИА / Г — $7,2 \pm 0,5$; SpO₂ — $91,3 \pm 0,6$ %), во 2-ю — 12 больных с легкой степенью СОА / ГС (ИА / Г — $26,1 \pm 7,8$; SpO₂ — $85,6 \pm 2,1$ %). 3-ю группу составили 14 пациентов со средней степенью тяжести СОА / ГС (ИА / Г — $34,3 \pm 1,0$; SpO₂ — $82,7 \pm 1,4$ %), 4-ю — 16 человек с тяжелой степенью нарушения ночного дыхания (ИА / Г — $66,8 \pm 4,4$; SpO₂ — $73,5 \pm 1,2$ %).

Для определения продуктов перекисидации липидов и показателей антиоксидантной защиты использовали кровь, взятую из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. В плазме крови спектрофотометрическими методами регистрировали показатель ненасыщенности субстратов перекисидации — сопряженные двойные связи (ДС), промежуточные продукты — кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ), содержание диеновых конъюгатов (ДК) [13]. Концентрацию конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) определяли флуориметрическим методом с использованием стандартного количества тетраметолсипропанола. Антиоксидантный статус оценивали на основании общей антиокислительной активности крови (АОА) [14]. Оптическую плотность и флуоресценцию регистрировали с помощью спектрофотометра RF-5000 (*Shimadzu*, Япония).

Для оценки баланса в системе ПОЛ-АОЗ и развития окислительного стресса использовали результат

Таблица 1
Результаты ПСГ-исследования

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	1-я подгруппа (n = 9)	2-я подгруппа (n = 12)	3-я подгруппа (n = 14)	4-я подгруппа (n = 16)
Возраст, лет	$46,6 \pm 1,5$	$43,6 \pm 3,7$	$43,5 \pm 3,5$	$43,4 \pm 2,9$	$48,2 \pm 2,3$
ИМТ, кг/м ²	$33,7 \pm 1,2$	$34,2 \pm 1,3$	$36,9 \pm 2,6$	$33,03 \pm 2,10$	$32,6 \pm 1,5$
I–II стадии NREM-сна	$185,7 \pm 4,7$	$159,5 \pm 3,1^*$	$202,9 \pm 19,5^*$	$262,5 \pm 6,7^*$	$299,6 \pm 7,9^*$
III–IV стадии NREM-сна	$141,8 \pm 2,9$	$154,7 \pm 5,9^*$	$120,6 \pm 14,5$	$98,8 \pm 3,1^*$	$87,8 \pm 4,2^*$
Фаза быстрого сна (REM-сон)	$134,7 \pm 6,0$	$110,3 \pm 3,9^*$	$91,6 \pm 5,3^*$	$78,2 \pm 4,1^*$	$50,4 \pm 4,1^*$
Индекс реакций ЭЭГ-активаций, событий в час	$11,6 \pm 1,6$	$24,5 \pm 1,4^*$	$35,1 \pm 2,6^*$	$56,4 \pm 2,7^*$	$77,5 \pm 4,9^*$
ИА / Г	$2,1 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,5^*$	$26,1 \pm 1,8^*$	$34,3 \pm 1,0^*$	$66,8 \pm 4,4^*$
SpO ₂ (средн.), %	$96,1 \pm 0,1$	$91,3 \pm 0,6^*$	$85,6 \pm 2,1^*$	$82,7 \pm 1,4^*$	$73,5 \pm 1,2^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

отношения суммы ДК и МДА к общей АОА — т. н. коэффициент окислительного стресса (КОС). Данные обрабатывали с помощью методов параметрической (средней ошибки (*m*), достоверности различий средних величин по *t*-критерию Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни) и прикладных программ. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что в основной группе обследуемых наблюдаются различия антиоксидантного статуса и течения процессов ПОЛ по сравнению с группой сравнения. В 1-й подгруппе уровень субстратов окисления с сопряженными ДС в крови был повышен в 2,8 раза, у пациентов 3-й подгруппы значение этого показателя было почти в 2 раза ниже. Были выявлены внутригрупповые различия интегративных показателей ПОЛ и АОЗ, что позволило дифференцировать пациентов с СОА / ГС в зависимости от состояния системы ПОЛ-АОЗ. Больные в основной группе по интегративным показателям состояния системы ПОЛ-АОЗ (уровень общей АОА и концентрации ДК) были разделены на 4 группы. Значение показателя активности системы ПОЛ-АОЗ в контрольной группе условно было принято за 100 % (рис. 1).

Было установлено, что в 1-й подгруппе при высоком уровне общей АОА ($26,52 \pm 1,21$) определяется максимальная концентрация ДК — 106 % относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Это связано

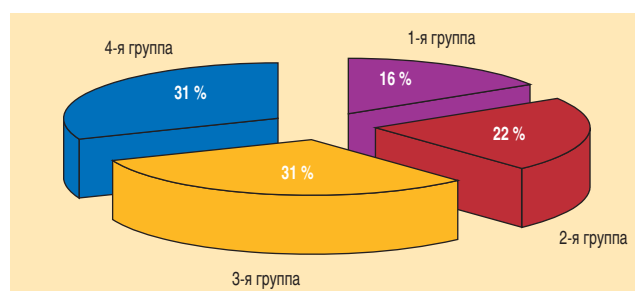


Рис. 1. Распределение пациентов с СОА / ГС в зависимости от состояния системы ПОЛ-АОЗ: 1-я группа — ↑ АОА, ↑ ДК; 2-я группа — ↓ АОА, ↑ ДК; 3-я группа — ↑ АОА, ↓ ДК; 4-я группа — ↓ АОА, ↓ ДК

с наиболее интенсивным течением процессов перекисидации, о чем свидетельствуют повышенные концентрации субстратов окисления (сопряженные ДС), промежуточных продуктов (КД, СТ). Действительно, у таких пациентов происходит интенсивное накопление первичных и промежуточных продуктов. Так, содержание КД и СТ составило $0,58 \pm 0,07$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) — > 150 %. При этом уровень конечного продукта ПОЛ не отличался от контрольных величин.

В 3-й подгруппе регистрировались высокий уровень АОА и низкое содержание первичных продуктов, происходило более интенсивное окисление субстратов с сопряженными ДС до конечных продуктов ПОЛ — МДА. Содержание промежуточных продуктов КД и СТ было невысоким — $0,85 \pm 0,22$, что является статистически достоверным относительно контрольной группы контроля ($p < 0,05$). Концентрация МДА составила $0,92 \pm 0,17$, что также

Таблица 2
Корреляционные связи в контрольной и основной группах

Показатель	Контрольная группа		1-я подгруппа		2-я подгруппа		3-я подгруппа		4-я подгруппа	
	r+	r–	r+	r–	r+	r–	r+	r–	r+	r–
Е-ДС	–	0,56	–	–	0,62	–	–	–	–	–
Ret-ДС	–	–	–	–	0,77	–	–	0,74	–	–
Ret-KOC	–	–	–	–	–	–	0,80	–	–	–
GSH-ДС	–	–	–	–	–	–	–	0,79	–	–
GSH-GSSG	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,61
GSH-МДА	–	–	–	–	–	–	–	–	0,54	–
GSH-KOC	0,56	–	–	–	–	–	–	–	–	0,61
GSSG-ДК	–	0,65	0,79	–	–	–	–	–	–	–
GSSG-СОД	–	0,74	–	–	0,66	–	–	–	–	–
GSSG-АОА	0,62	–	–	–	–	–	–	–	–	–
GSSG-КДСТ	–	–	–	–	–	0,63	–	–	–	–
СОД-АОА	–	0,72	–	–	–	–	–	–	–	–
АОА-ДК	–	–	0,88	–	–	–	–	–	–	–
АОА-МДА	–	–	–	–	–	0,56	–	–	–	–
АОА-KOC	–	–	–	–	0,78	–	–	–	–	–
ДС-ДК	0,64	–	0,81	–	0,73	–	–	–	–	–
ДС-КДСТ	–	–	–	–	–	–	–	–	0,58	–
КДСТ-ДК	–	–	–	–	–	–	0,73	–	–	–
МДА-KOC	–	–	–	0,92	–	0,81	0,66	–	–	0,66

Примечание: Е – витамин Е, Ret – ретинол, GSH – восстановленный глутатион, GSSG – окисленный глутатион, КДСТ – кетодиены и сопряженные триены.

статистически значимо. Эти результаты позволяют предположить, что, несмотря на высокие значения общей АОА крови, в целом в системе АОЗ снижается уровень молекулярных антиоксидантов и активность антиоксидантных ферментов.

Во 2-ю и 4-ю подгруппы вошли пациенты с низким уровнем общей АОА крови. В 4-й подгруппе, в отличие от других, происходила гиперактивация ПОЛ. При этом накопление МДА было максимальным — $1,12 \pm 0,12$, или 75 % по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

В 4-й подгруппе зарегистрированы 5 корреляционных зависимостей, одна из которых обнаруживала сходство с предыдущими группами — МДА-КОС ($r = -0,66$) (табл. 2). Можно предположить, что на данном этапе заболевания организм находится на пределе своих функциональных возможностей: это подтверждается связями GSH с GSSG ($r = -0,61$), с МДА ($r = 0,54$) и КОС ($r = -0,61$). АОЗ не срабатывает, что проявляется накоплением МДА, а также взаимосвязью КД и СТ ($r = 0,58$).

Усиление ПОЛ как при высоком, так и при низком уровне общей АОА свидетельствует о развитии окислительного стресса при синдроме обструктивного апноэ сна. Для сравнения степени окислительного стресса в различных подгруппах пациентов с СОА / ГС был рассчитан КОС, который в контрольной группе был условно принят за 1. Это позволило нам оценить уровень окислительного стресса. Следовательно, если КОС > 1 , то в системе ПОЛ-АОЗ преобладают проантиоксидантные факторы, при КОС < 1 антиоксидантные факторы в системе наиболее активны. В данном исследовании рассчитанные КОС различались в зависимости от уровня общей АОА. Так, в 1-й и 3-й подгруппах уровень АОА был высоким, КОС составил > 1 (1,21 и 1,27 соответственно). В подгруппах с низким уровнем общей АОА крови КОС оказался < 1 , причем независимо от концентрации первичных продуктов был одинаков — 0,60 (рис. 2).

Таким образом, в 1-й и 3-й подгруппах происходила активация ПОЛ, однако АОА ограничивала эту реакцию, препятствуя продолжению и разветвлению цепей ПОЛ, удерживая про- и антиоксидантное равновесие. Лишь после того, как буферная мощность

защитных систем была исчерпана (как во 2-й и 4-й подгруппах, где значения показателей, отражающие АОА, были ниже, чем значения активных окисленных продуктов ПОЛ), нарушались адаптационные механизмы и развивался тяжелый патологический процесс.

Заключение

Исследование системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с СОА / ГС позволило выявить особенности некоторых метаболических реакций, которые могут отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов. В ходе ПСГ- и биохимических исследований обнаружено, что у пациентов с СПР ВДП повышаются общая АОА и ДК, что можно трактовать, согласно теории Ф.З.Меерсона [15], как начальную стресс-реакцию или же срочную (аварийную) адаптацию. Легкая степень СОА / ГС, характеризующаяся снижением общей АОА и увеличением концентрации первичных продуктов ПОЛ, отражает развитие адаптивно-компенсаторных процессов и определяется как переходный этап между срочной и долговременной адаптацией. С усилением гипоксического воздействия на организм, что происходит при средней тяжести СОА / ГС, формируется долговременная адаптация к хроническому воздействию гипоксии. Снижение показателей общей АОА на фоне падения уровня продуктов ПОЛ при тяжелой степени заболевания свидетельствует об истощении функциональных резервов, т. е. о развитии процесса дезадаптации. Результаты исследования позволяют патогенетически обосновать использование антиоксидантной терапии в комплексном специфическом лечении СОА / ГС в период переходной адаптации, т. е. при его легкой степени, что позволит мобилизовать процессы АОА и предотвратить дальнейшее утяжеление патологического процесса.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности дополнительной диагностики и прогнозирования развития гипоксических состояний при СОА / ГС.

Нарушение регуляции дыхания во время сна, вызывая фрагментацию и нарушение гомеостаза сна, приводит к нарушению интегративной деятельности мозга и дисбалансу в системе ПОЛ-АОЗ.

Разнонаправленность изменений ПОЛ-АОЗ отражает развитие адаптационных и дезадаптационных процессов у пациентов с различной степенью тяжести СОА / ГС.

Литература

1. Stradling J.R. Handbook of sleep-related breathing disorders. Oxford: University Press; 1993. 65–81.
2. Sleep disorders atlas task force of american sleep disorders association. Sleep 1992; 15 (2): 173–184.
3. Гипоксия: механизмы адаптация, коррекция: Материалы Четвертой Российской конф. 12–14 окт. 2005 г. М.; 2005.
4. Воронин И.М., Белов А.М. Патофизиология кардиоваскулярных расстройств при обструктивных нарушениях дыхания во время сна. Клин. мед. 2000; 12: 9–14.

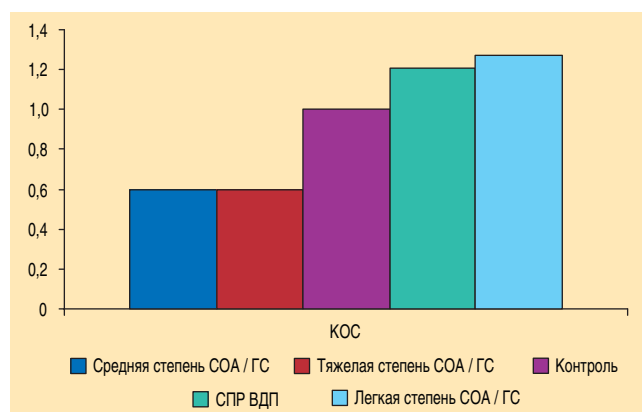


Рис. 2. КОС у пациентов с различной степенью нарушения дыхания в течение сна

5. Воронин И.М. Кардиоваскулярные последствия обструктивных нарушений дыхания во время сна. Тамбов: ТГУ им. Державина; 2001. 78–79.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. пособие. М.: Медицина; 2005.
7. Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е и др. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей. Клиническая диагностика. 2005; 2: 8–12.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза. Кардиология 2004; 2: 72–81.
9. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. Пульмонология 2006; 5: 122–126.
10. Wali S.O., Bahammam A.S., Massaeli H. et al. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. Sleep 1998; 21 (3): 290–296.
11. Ан Г.В., Пальман А.Д., Даниляк И.Г. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне: особенности свободно-радикальных процессов. Вестн. новых мед. технол. 2000; 7 (1): 67.
12. Rechtschaffen A., Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda: National Institutes of Health; 1968.
13. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
15. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма. В кн.: Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. М.: Наука; 1986. 521.

Информация об авторах

Мадаева Ирина Михайловна – руководитель сомнологического центра ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Петрова Вера Александровна – старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, директор ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Шевырталова Ольга Николаевна – аспирантка ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила 23.04.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-008.444-07:616.153.915-077

Изменения регионарной перфузии легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Сибирский государственный медицинский университет: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Ya.V.Porovsky, V.D.Zavadovskaya, F.F.Tetenev, L.M.Ogorodova

Regional pulmonary perfusion in Chernobyl clean-up workers

Summary

Computed tomography and lung perfusion scintigraphy were performed in 12 Chernobyl clean-up workers exposed to high air pollution during their work in Chernobyl and 15 patients with chronic obstructive lung disease (COPD). Average upper / lower lung field perfusion coefficient in Chernobyl patients was lower when compared to the COPD patients but equal density of the lungs. Abnormal blood flow redistribution from lower lung fields to upper ones could be caused to inhaled "Chernobyl dust" and subsequent development of perivascular fibrosis.

Key words: Chernobyl, COPD, lung perfusion scintigraphy, lung perfusion coefficient.

Резюме

Проведена компьютерная томография и перфузионная сцинтиграфия легких у 12 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, участвовавших в восстановительных работах, связанных с повышенной запыленностью, и 15 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Коэффициент перфузии верхних / нижних отделов легких (Upper / Low) у ликвидаторов был в среднем ниже, чем у больных ХОБЛ при одинаковой воздушности легочной ткани. Нарушение перераспределения кровотока от нижних к верхним отделам легких при ингаляции "чернобыльской пыли" у ликвидаторов может быть связано с развитием периваскулярного фиброза.

Ключевые слова: ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС, ХОБЛ, перфузионная сцинтиграфия легких, коэффициент перфузии.

Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС подверглись сочетанному воздействию как внешнего γ - и β -излучения, так и внутреннего, возникшего в результате ингаляционного поступления радионуклидов в легкие [1, 2].

Достаточно большой опыт радиационной медицины свидетельствует о сложности выявления клинически значимых проявлений при поступлении радиоактивных изотопов в дозах, близких к допустимым, или в количествах, несколько их превышающих [3]. Вероятность ингалирования слабо растворимых соединений трансурановых изотопов и депонирования их в "барьерном" органе — легких — требует тщательного исследования бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС [4, 5].

Благодаря высокой информативности лучевых методов исследования представляется возможным оценить состояние легких с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и радионуклидной ангиографии. Их использование позволяет изучить структуру легких, косвенно оценить соответствие вентиляции и кровотока, нарушение соотношения которых является основой формирования и прогрессирования легочной патологии как при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так и при пульмонопатии, обусловленной ингаляционным поступлением радионуклидов в составе "чернобыльской пыли", а также определить возможный вклад последних в развитие патологии легких у ЛПА на Чернобыльской АЭС.

Цель исследования — установить особенности регионарной перфузии легких у ЛПА на Чернобыль-

ской АЭС путем анализа результатов КТ легких, проведенной в сочетании с перфузионной сцинтиграфией.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов КТВР и радионуклидной ангиографии у 12 мужчин — ЛПА на Чернобыльской АЭС (1-я группа — основная) с подозрением на новообразование в легких, не подтвердившееся при обследовании. Все они с конца мая 1986 г. и в 1987 г. участвовали в строительных работах на территории Чернобыльской АЭС, захоронении зараженного грунта, дезактивации. Средний возраст ЛПА составил $49,6 \pm 1,2$ года, суммарная доза внешнего γ -облучения — $14,0 \pm 1,5$ сГр, длительность участия в поставарийных работах составила в среднем $3,5 \pm 1,2$ мес. Все ЛПА курили $18,75 \pm 1,76$ сигареты / день, стаж курения — $20,1 \pm 3,1$ года.

Во 2-ю группу (сравнения) вошли 15 больных ХОБЛ (средний возраст — $51,2 \pm 1,4$ года), у которых в анамнезе не было указания на воздействие радиационного фактора. Все они курили $19,78 \pm 1,11$ сигареты / день, стаж курения — $22,8 \pm 1,9$ года. Формирование этой группы было обусловлено необходимостью выявить собственно радиационные изменения в легких в связи с высоким распространением курения среди ЛПА.

В составе 3-й группы (контрольной) были 6 пациентов того же возраста, некурящих, без радиационного облучения в анамнезе.

КТ грудной полости проводилась на 1-срезовом спиральном компьютерном томографе *Toshiba Xpress*

GX (Toshiba, Япония) по стандартной программе в фазе вдоха. Толщина томографического слоя составила 7,0 мм. Денситометрическая оценка плотности легочной ткани (в Ед. Х.) выполнялась на 3 уровнях: на 2 см выше дуги аорты, на уровне бифуркации трахеи, на 2 см выше уровня купола диафрагмы. Зона исследования включала легочную ткань от прикорневых до субплевральных отделов легкого, кроме корня легкого с его структурами. На тех же уровнях выполнялась серия "тонких срезов" с толщиной томографического слоя 1,0 мм и восстановлением изображения по алгоритму высокого разрешения для выявления и оценки структурных изменений легочной ткани (эмфизема легких, пневмофиброз, его характер). Оценка данных изменений проводилась визуально.

Радионуклидную ангиографию легких выполняли с ^{99m}Tc -микросферами альбумина. Количественную оценку регионарных скинтиграмм каждого легкого проводили путем определения коэффициента Upper / Lov (U / L), отражающего соотношение радиоактивности верхних и нижних отделов легких [6].

Среднее давление в легочной артерии (ЛАД_{ср.}) рассчитывали по методу, предложенному лабораторией радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НЦ СО РАМН и рекомендованному для неинвазивного определения давления в легочной артерии с помощью радионуклидной ангиопульмонографии [7].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программ *Statistica 6.0 for Windows*. Рассчитывали выборочное среднее (*M*) и стандартную ошибку выборочного среднего (*m*). Статистическую значимость различий сравниваемых величин оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В группе контроля средние значения плотности легочной ткани справа и слева в верхних, средних, нижних отделах легких колебались от $-790,2 \pm 5,9$ до $-804,6 \pm 9,1$ Ед. Х. В 2 случаях имел место перибронхиальный фиброз. Коэффициент U / L (соотношение легочного кровотока между нижними и верхними отделами легких) составил от 0,43 до 0,64 (в среднем $0,59 \pm 0,12$), показатели ЛАД_{ср.} варьировались от 11 до 15,5 мм рт. ст. (в среднем $13,27 \pm$

2,40 мм рт. ст.) и соответствовали показателям у здоровых лиц [7].

В группе ЛПА на Чернобыльской АЭС в 5 случаях было выявлено повышение воздушности отделов легких > -900 Ед. Х. вследствие эмфиземы (максимально — до -954 Ед. Х.), в 3 случаях из-за пневмосклеротических изменений происходило уплотнение легких (максимально — до -750 Ед. Х.), в 7 — определялся мелкосетчатый распространенный фиброз. В 8 случаях (66,7 %) регистрировалось сочетание перибронхиального и периваскулярного фиброза, у 4 человек (33,3 %) был только периваскулярный фиброз.

Во 2-й группе в 7 случаях выявлялось повышение воздушности отделов легких > -900 Ед. Х. (максимально — до -951 Ед. Х.), в 1 случае — уплотнение паренхимы легких до -778 Ед. Х. Мелкосетчатый распространенный фиброз определялся у 9 человек. Сочетание перибронхиального и периваскулярного фиброза установлено у 8 (53,3 %) пациентов, только периваскулярный и перибронхиальный фиброз — у 1 (6,7 %) и 6 (40 %) больных соответственно.

Средние величины показателей плотности легочной ткани по всем отделам легких справа и слева в 1-й и 2-й группах статистически не различались, но превышали те же значения в контрольной группе (таблица).

Известно, что в различных легочных полях вторичная диффузная эмфизема может быть неравномерной, что связывают с особенностями структуры легких. Чаще всего эмфизема более выражена в верхних долях, где слабее развиты прослойки соединительной ткани и лучше коллатеральная вентиляция [8].

В настоящем исследовании у больных 2-й группы плотность легочной ткани в базальных отделах была достоверно ниже, чем в верхних. В 5 случаях в нижних отделах она составила < -900 Ед. Х. при характерных для эмфиземы изменениях легочных объемов (функциональная остаточная емкость легких — 127,8 %_{долж.}; остаточный объем легких — 134,0 %_{долж.}; общая емкость легких — 115,5 %_{долж.}). По данным литературы, в части случаев это может быть связано с полиморфизмом генов GSTP1, ERHX1 и MMP1, ответственных за риск развития апикальной или базальной эмфиземы при ХОБЛ [9].

При количественной оценке коэффициента U / L в 1-й группе происходило перераспределение легочной перфузии в пользу верхних долей с колебанием

Таблица
Показатели денситометрии легочной ткани и радионуклидной ангиографии легких у больных 1-й, 2-й и контрольной групп (*M* $\pm$ *m*)

	Показатели денситометрии, Ед. Х.						Радионуклидная ангиография	
	Верхние отделы		Средние отделы		Нижние отделы		U / L	ЛАД _{ср.} , мм рт. ст.
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева		
1-я группа (<i>n</i> = 12)	$-864,8 \pm 6,7^*$	$-873,7 \pm 4,4^*$	$-868,2 \pm 7,8^*$	$-887,6 \pm 12,4^*$	$-854,2 \pm 13,5^*$	$-844,9 \pm 8,6^*$	$1,13 \pm 0,08^{**}$	$30,13 \pm 2,54^*$
2-я группа (<i>n</i> = 15)	$-847,3 \pm 9,9^*$	$-855,20 \pm 7,78^*$	$-862,6 \pm 1,9^*$	$-869,6 \pm 8,6^*$	$-872,4 \pm 12,0^*$	$-870,6 \pm 12,0^*$	$1,31 \pm 0,07^*$	$28,27 \pm 1,60^*$
3-я группа (<i>n</i> = 6)	$-791,4 \pm 7,6$	$-799,2 \pm 9,5$	$-797,2 \pm 4,6$	$-790,1 \pm 5,9$	$-801,3 \pm 10,2$	$-804,6 \pm 9,1$	$0,59 \pm 0,12$	$13,27 \pm 1,24$

Примечание: * — достоверность различия показателей с 3-й группой ($p < 0,05$), ** — достоверность различия показателей со 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

U / L от 0,85 до 1,47. При этом у 6 человек меньшая плотность легочной ткани в нижних отделах легких, по сравнению с верхними, характеризовалась преобладанием перфузии нижних отделов, т. е. не сопровождалась обеднением сосудистого русла.

Во 2-й группе перераспределение легочной перфузии в пользу верхних долей было более выраженным (U / L изменялся от 0,98 до 1,73). Средние значения коэффициента U / L у ЛПА были ниже, чем в группе больных ХОБЛ ($1,13 \pm 0,08$ и $1,31 \pm 0,07$ соответственно; $p < 0,05$). при этом повышение ЛАД_{ср.} было несколько большим, чем в других группах (таблица).

Известно, что внутриальвеолярное давление имеет одинаковую величину на всех участках легких, поскольку альвеолы сообщаются между собой и давление в них выравнивается, а разница его гравитационной составляющей в верхних и нижних отделах легких практически равна нулю. Согласно представлению *J.B.West* [10] о неравномерности распределения регионарного кровотока в легких, более высокое трансмуральное давление в кровеносных сосудах основания легких способствует их пассивному растяжению и увеличению емкости. Низкое и даже отрицательное трансмуральное давление в сосудах верхних отделов легких сопровождается их коллабированием. Они почти не перфузируются, хотя и вентилируются. Воздухосодержащие альвеолы этих зон представляют собой функциональное мертвое пространство.

ХОБЛ сопровождается нарушением гемодинамики малого круга, повышением легочно-сосудистого сопротивления, формированием легочной гипертензии и легочного сердца [11, 12]. При этом к ранним изменениям, возникающим еще до стойкого повышения общелегочного сопротивления и развития легочной гипертензии, относится перераспределение кровотока из нижних отделов легких к верхним, в связи с чем U / L начинает превышать диапазон этого показателя у здоровых лиц (0,5–0,7) [6].

Полученные данные позволили установить, что у обследованных ЛПА на Чернобыльской АЭС перераспределение кровотока происходит в пользу верхних отделов легких с увеличением коэффициента U / L до $1,13 \pm 0,08$. В то же время коэффициент U / L у этих пациентов в среднем оставался ниже, чем у больных ХОБЛ ($1,31 \pm 0,07$), хотя воздушность верхних и нижних отделов легких в 1-й и 2-й группах сопоставима.

Из данных литературы известно, что у ЛПА на Чернобыльской АЭС при гистологическом исследовании трансторакальных биоптатов в отдаленные сроки после участия в восстановительных работах, в отличие от больных ХОБЛ, обнаруживаются признаки легочного васкулита [13]. Типичные для ЛПА патогистологические изменения сосудов характеризуются поражением микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов. Они обусловлены как прямым повреждающим действием ингалированной

пыли на эпителий дыхательных путей, так и опосредованной активацией макрофагов и системы цитокинов [14].

Выявленные нами особенности регионарного изменения коэффициента U / L у ЛПА предполагают локальное нарушение соотношения легочной вентиляции и кровотока. Как показали данные КТВР, обнаруженные изменения могут быть связаны с периваскулярным фиброзом, который приводит к менее эффективному использованию функционального мертвого пространства и является причиной дополнительного повышения давления в легочной артерии.

Заключение

1. У ЛПА на Чернобыльской АЭС выявлено достоверно меньшее перераспределение легочного кровотока в верхние отделы легких, по сравнению с больными ХОБЛ, при сопоставимой в обеих группах плотности верхних и нижних отделов легких.
2. При КТ легких у всех без исключения ЛПА на Чернобыльской АЭС установлен периваскулярный фиброз, в сравнении с 59,7 % больных ХОБЛ, не работавших в условиях повышенного радиационного фона, что свидетельствует о вовлечении сосудистого компонента в нарушения регионарной перфузии у этой группы обследованных.

Таким образом, нарушения перераспределения кровотока от нижних к верхним отделам легких у ЛПА на Чернобыльской АЭС, выявленные в результате обследования методами КТ в сочетании с перфузионной сцинтиграфией, обусловлены развитием периваскулярного фиброза — вероятно, вследствие высокой чувствительности структурных элементов сосудистой стенки к облучению компонентами "чернобыльской пыли".

Литература

1. Ильин Л.А., Губанов В.А. (общ. ред.). Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. М.: Изд-во "АТ"; 2001.
2. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 6–9.
3. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.; 1971.
4. Кутыков В.А., Муравьев Ю.Б., Арефьева З.С., Камарицкая О.И. "Горячие частицы" — взгляд спустя семь лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 10–19.
5. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998.
6. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце—легкие: Патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск: STT; 2004.
7. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика патологии малого круга

- кровообращения. Томск: STT, 2007.
8. *Есипова И.К.* Легкое в патологии. Новосибирск: Изд-во "Наука", Сиб. отд-ние; 1975; ч. 1: 203.
 9. *DeMeo D.L., Hersh C.P., Hoffman E.A. et al.* Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (1): 42–48.
 10. *West J. B.* Pulmonary pathophysiology. London; 1982.
 11. *Шмелев Е.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003.
 12. *Weitzenblum E.* Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–308.
 13. *Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Черняев А.Л. и др.* Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. *Пульмонология* 2006; 4: 33–38.
 14. *Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чикина С.Ю.* Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки. *Пульмонология* 2006; 4: 46–52.

Информация об авторах

Поровский Ярослав Витальевич – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ; тел.: (3822) 52-69-68; e-mail: russ@tomsk.gov.ru

Завадовская Вера Дмитриевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ; тел.: (3822) 53-20-31; e-mail: radiology@ssmu.ru

Тетенов Федор Федорович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней СибГМУ; тел.: (3822) 52-69-68

Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., член-кор. РАМН, проректор по научной работе и последипломной подготовке СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Поступила 05.05.08
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-092-057

Современные рекомендации по ведению больных бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинических условиях

1 – Ижевская государственная медицинская академия: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 283;

2 – Республиканский клиничко-диагностический центр: 426009, Ижевск, ул. Ленина, 876

Ya.M.Vakhrushev, I.V.Zhukova

Current guidelines for management of asthma outpatients

Summary

One hundred and two patients with bronchial asthma were followed up in an outpatient clinic. Step-by-step therapy in combination with educational programmes was used. The proper basic therapy according to severity of asthma was shown to improve clinical course of the disease and lung function. Education of patients in asthma-schools provides skills of individual control of asthma. As a result, asthma was completely controlled in 58 patients, partially controlled in 31 ones and only 13 patients had uncontrolled course of the disease.

Key words: bronchial asthma, control, basic therapy, educational programme, asthma-school, outpatient clinic, lung function, quality of life.

Резюме

Под наблюдением в условиях поликлиники находились 102 больных бронхиальной астмой (БА) на фоне проведения ступенчатой базисной терапии и использования образовательных программ. Показано, что применение адекватной базисной терапии в соответствии с тяжестью БА оказывает благоприятное влияние на ее клиническое течение, улучшает функцию внешнего дыхания. Обучение в астма-школе дает навыки индивидуального контроля над течением заболевания. В результате у 58 пациентов БА полностью подавалась контролю, у 31 — носила частично контролируемый характер, и только у 13 больных было неконтролируемое течение болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, базисная терапия, обучающие программы, астма-школа, поликлиника, функция внешнего дыхания, качество жизни.

Важной задачей лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижение и длительное поддержание контроля над заболеванием. Контроль над БА означает возможность предотвратить большинство приступов, не испытывать выраженных симптомов в дневное и ночное время, сохранять привычную физическую нагрузку [1–3]. В последние годы в достижении контроля над БА помимо оценки эффективности лечения большое значение придают развитию сотрудничества между врачом и пациентом, выявлению факторов риска и уменьшению их воздействия [4–6].

В связи с этим цель исследования заключалась в изучении возможности достижения контроля над БА в условиях поликлиники на фоне проведения ступенчатой базисной терапии и использования образовательных программ.

Материалы и методы

Под наблюдением в условиях поликлиники находились 102 больных БА: из них 28 пациентов (27,5 %) — с легкой, 56 (54,9 %) — со средней степенью тяжести, 18 (17,6 %) — с тяжелым течением заболевания. Мужчин было 15 (14,7 %), женщин — 87 (85,3 %). Продолжительность заболевания составила от 1 до 20 лет.

В ходе терапии больных помимо изучения анамнестических и физикальных данных проводились общеклинические исследования крови и мокроты, рентгенография грудной клетки. Изучение функции

внешнего дыхания (ФВД) проводили методом исследования кривой поток—объем форсированного выдоха на спирографе системы "Валента" (Россия), обеспечивающем автоматический анализ структуры легочных объемов. При этом учитывали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость (ПОС), максимальные объемные скорости (МОС) при выдохе 25, 50 и 75 % форсированной ЖЕЛ, выраженные в процентах от должных величин (МОС_{25, 50, 75}).

Статистическую обработку результатов проведенных исследований выполняли методом вариационного анализа с учетом достоверности по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При обращении в поликлинику жалобы на приступы удушья предъявляли 82 (80,4 %) больных, на одышку — 86 (84,3 %), на кашель — 102 (100 %), при этом у 72 (70,6 %) кашель носил приступообразный характер. У 98 (96 %) больных были отмечены сухие свистящие хрипы.

Всем больным была назначена базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС; будесонид или беклометазон в дозе от 500 до 2 000 мкг в зависимости от степени тяжести заболевания). Пациентам с легким течением было рекомендовано использовать ситуационно β -адреномиметики

короткого действия, а пациентам со средней тяжестью и тяжелым течением БА был назначен плановый прием ипратропиума и ипратропиума / фенотерола (до 6–8 доз в сутки).

На фоне систематической базисной терапии через 4 нед. полностью прошли одышка при умеренной физической нагрузке и сухие хрипы в легких у 34 пациентов. Прием β -адреномиметиков прекратили 39 (38,2 %) человек. У 29 (28,4 %) удушье стало реже, значительно уменьшилась одышка, не стало "свиста" в груди, снизилась потребность в β -адреномиметиках.

Пациентам с тяжелым течением заболевания был рекомендован прием комбинированных препаратов (сочетание β -адреномиметиков длительного действия и иГКС). На этом фоне самочувствие улучшилось — уменьшились частота приступов и одышка.

В целом стойкий терапевтический эффект отмечен у 56 (54,9 %) больных. При обострениях заболевания 23 пациентам была увеличена (в 1,5 раза) доза иГКС, а 23 пациента были переведены на прием различных препаратов беклометазона дипропионата.

Побочные явления, проявляющиеся осиплостью голоса, было отмечено только у 3 пациентов, что связано с игнорированием полоскания рта после ингаляций ГКС.

Как свидетельствуют данные таблицы, все показатели ФВД у пациентов с тяжелым течением БА были достоверно ниже, по сравнению с аналогичными показателями пациентов с легким и среднетяжелым течением. На фоне лечения у больных БА отмечается улучшение ФВД. Так, наблюдается достоверное улучшение ЖЕЛ у пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА. В ходе лечения ОФВ₁ существенно не увеличивался. Это связано, по-видимому, с тем, что у 15 пациентов БА сопровождалась хронической обструктивной болезнью легких, при которой обструкция бронхов является необратимой.

Обучение в астма-школе прошли 100 пациентов: 30 из них занимались по групповой методике и 70 —

индивидуально. Среди слушателей астма-школы преобладали женщины (85 %). По возрасту больные распределились следующим образом: от 20 до 30 лет — 5 человек (5 %); от 31 года до 40 лет — 15 (15 %); от 41 года до 50 лет — 23 (23 %); от 51 года до 60 лет — 32 (32 %); от 61 года до 70 лет — 18 (18 %); старше 70 лет — 7 (7 %). По социальному положению: работающие — 46 человек (46 %); инвалиды по заболеванию — 16 (16 %); пенсионеры — 27 (27 %); не работающие по различным причинам — 11 (11 %). По образовательному уровню: 68 больных (68 %) имели высшее и среднее специальное образование; 18 (18 %) — среднее; 14 (14 %) — неполное среднее образование.

По результатам опроса, 76 человек (76 %) считали недостаточными свои знания о заболевании, 20 (20 %) затруднились ответить, 4 (4 %) считали, что знают достаточно, но решили пройти обучение. 86 (86 %) больных были направлены на занятия пульмонологом, 9 (9 %) — терапевтом, 5 (5 %) обратились самостоятельно. 2 больных (2 %) проходили обучение в астма-школе повторно по собственному желанию. Наиболее интересующие пациентов вопросы: причины заболевания (16 %); причины обострений при БА (12 %); длительность приема иГКС (15 %); побочные действия ГКС (23 %); диета при БА (12 %); самопомощь при приступах удушья (14 %), массаж и дыхательная гимнастика (9 %).

Результаты работы астма-школы оценивались через 12 мес. после проведения занятий с помощью анкетирования. Больные, прошедшие обучение в астма-школе, не вызвали скорую медицинскую помощь. Все больные могли оказать себе неотложную помощь. Частота госпитализаций снизилась на 30 %. В большинстве случаев обострения лечились амбулаторно и в более короткие сроки, чем до обучения. Все больные отметили улучшение качества жизни, все могли выполнять привычную нагрузку, 2 человека продолжили занятия спортом. После обучения 100 больных (100 %) стали использовать спейсеры для улучшения доставки препарата в дыхательные пути, 37 (37 %) пользуются пикфлоуметрами для индивидуального контроля над течением заболевания и ведут дневники самонаблюдения, 8 имеют небулайзеры для купирования тяжелых приступов удушья в домашних условиях.

Как показали наши наблюдения, ступенчатое базисное лечение больных БА в условиях поликлиники обеспечивает положительный терапевтический эффект, причем при всех степенях тяжести заболевания. Под влиянием терапии у больных ликвидируются или уменьшаются приступы удушья, отмечаются благоприятные сдвиги со стороны функционального состояния дыхательной системы. В последующем на благоприятное течение БА оказывает влияние осознанное применение больными знаний, полученных в астма-школе.

В результате длительного активного наблюдения за больными (от 1 до 3 лет) в условиях поликлиники у 58 пациентов БА полностью поддавалась контролю, у 31 носила частично контролируемый характер, и только у 13 течение болезни было неконтролируемым.

Таблица
Динамика показателей ФВД у пациентов с БА на фоне проводимой терапии

Показатели	Степень тяжести БА		
	Легкая (n = 28)	Среднетяжелая (n = 56)	Тяжелая (n = 18)
ЖЕЛ до лечения	75,8 ± 4,8	65,6 ± 2,4	35,3 ± 5,6
после лечения	93,3 ± 4,6*	78,2 ± 3,2*	52,5 ± 5,8*
ОФВ ₁ до лечения	70,6 ± 5,6	56,8 ± 3,4	35,7 ± 5,4
после лечения	95,5 ± 8,4*	68,8 ± 3,6*	42,5 ± 4,8
ПОС до лечения	68,8 ± 4,6	54,7 ± 5,2	33,6 ± 5,2
после лечения	72,5 ± 3,4	65,3 ± 5,6	43,9 ± 5,6
МОС ₂₅ до лечения	62,2 ± 4,8	52,3 ± 2,5	38,6 ± 6,2
после лечения	72,8 ± 8,6	60,8 ± 7,6	52,8 ± 10,8
МОС ₅₀ до лечения	61,2 ± 5,2	49,8 ± 2,8	36,6 ± 6,1
после лечения	72,1 ± 8,6	61,3 ± 5,4	52,2 ± 6,8
МОС ₇₅ до лечения	60,2 ± 4,8	46,6 ± 2,8	30,8 ± 5,2
после лечения	72,1 ± 8,2	60,8 ± 6,2	48,6 ± 6,4

Примечание: * — достоверные изменения после лечения по отношению к исходному уровню; n — число наблюдаемых больных.

Таким образом, адекватная базисная терапия, использование образовательных программ в работе с пациентами и длительное мониторингирование состояния больных позволяют улучшить клиническое течение БА и достичь контроля над заболеванием в большинстве случаев.

Заключение

1. В условиях поликлиники применение адекватной базисной терапии в соответствии с тяжестью БА оказывает благоприятное влияние на ее течение, снижает частоту и степень выраженности обострений, улучшает ФВД.
2. Обучение больных БА в астма-школе дает навыки индивидуального контроля над течением заболевания, в итоге приводящее к снижению вызовов скорой медицинской помощи и уменьшению частоты госпитализации пациентов.
3. В результате динамического наблюдения в поликлинике за больными в большинстве случаев удается добиться полного или частичного контроля над БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2006.
2. Ненашева Н.М. Возможности достижения контроля над бронхиальной астмой в условиях клинической практики. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2007; 4: 36–39.
3. Архипов В.В. Изменение объема терапии в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы. Consilium Medicum 2007; Прил.: Болезни органов дыхания: 35–37.
4. Авдеев С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах. М.: Атмосфера; 2005.
5. Карманное руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2006.
6. Романова С.Е., Галимова Г.М., Вахрушев Я.М. Значение астма-школы в организации эффективной лечебно-профилактической помощи больным бронхиальной астмой: информационное письмо. Ижевск; 2004.

Информация об авторах

Вахрушев Яков Максимович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 45-20-06
Жукова Ирина Вениаминовна – врач-пульмонолог Республиканского клинико-диагностического центра; тел.: (3412) 37-49-10; e-mail: ozhukov@udm.net

Поступила 05.05.08
© Вахрушев Я.М., Жукова И.В., 2009
УДК 616.248-08-039.57

И.И. Черкашина¹, С.Ю. Никулина¹, Н.И. Логвиненко², В.Н. Максимов³, Е.Д. Либердовская⁴

Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой

1 – кафедра внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО "Красноярская государственная медицинская академия": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет": 630091, Новосибирск, Красный просп., 52;

3 – ГУ НИИ терапии СО РАМН: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175 / 1;

4 – МУЗ "ТКБ № 20 им. И.С.Берзона": 660014, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

I.I. Cherkashina, S.Yu. Nikulina, N.I. Logvinenko, V.N. Maksimov, E.D. Liberdovskaya

Clinical and genetic analysis in patients with bronchial asthma

Summary

We investigated families of 81 probands with confirmed bronchial asthma and 183 the first-degree, the second-degree, and the third-degree relatives (the study group). The comparative group involved 263 healthy persons. Family cumulation of asthma was found in the probands' families. Autosomal-dominant inheritance has been estimated for asthma. Heterozygous genotype of receptor gene of macrophage-colony-stimulating factor c-fms could be addressed as one of genetic predictors of asthma. Another predictor of asthma could be homozygous genotype for rare allele of c-fms gene.

Key words: bronchial asthma, genetic predictors, Vainberg's method, own investigation.

Резюме

Проведено семейное обследование 81 пробанда, у которых диагностирована бронхиальная астма (БА), и 183 их родственников I–III степеней родства (основная группа). В группу сравнения были включены практически здоровые люди – 263 человека. Выявлено семейное накопление БА в семьях пробандов с данной патологией. Установлен аутосомно-доминантный тип наследования БА. Гетерозиготный вариант генотипа гена рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора c-fms (РМКСФ) можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения БА. Предиктором возникновения БА может служить также гомозиготный генотип по редкому аллелю гена РМКСФ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетические предикторы, метод Вайнберга, собственные исследования.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается одной из актуальных проблем пульмонологии. В России, по данным эпидемиологических исследований, БА страдают около 7 млн человек (5 % взрослых и 9 % детей) [1].

В настоящее время не возникает сомнения в том, что БА – генетически обусловленное заболевание. Исследования последних лет подтвердили значение наследственной предрасположенности к БА и позволили оценить степень риска возникновения заболевания [1–4]. По данным этих работ, наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями выявляется в 48,0–68,8 % случаев. И.В. Василевским и соавт. [3] было установлено, что коэффициент наследуемости генетической предрасположенности к БА составляет $49,0 \pm 0,8$ %, к атопическим заболеваниям – $83,0 \pm 8,3$ %, а линейный показатель наследуемости (h) – 0,70 и 0,91 соответственно. Если болен один из родителей, то вероятность БА у ребенка составляет 20–50 %, а если больны оба родителя, то она достигает 65 %. Общая частота БА в популяции – 4–10 %, а среди близких родственников больного БА – 10–25 % [1].

Долгое время вопрос о типе наследственности при БА оставался нерешенным. Ранние исследования позволили предположить аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью [4, 5].

Особое внимание в последние годы уделяется генетической основе формирования болезни. Наиболее распространенным методом изучения генетических механизмов БА является поиск ассоциаций заболевания с полиморфизмом кандидатных генов [6, 7]. За последние 10–15 лет в ходе генетических исследований были выявлены многочисленные гены, обуславливающие предрасположенность к заболеванию БА [7–9]. Но, несмотря на явные успехи в этой области, до полного понимания механизмов развития БА все еще далеко [8, 9]. Имеющиеся результаты нередко носят противоречивый характер, что подтверждает необходимость анализа ассоциаций с БА полиморфизма еще не исследованных в этом отношении генов.

В настоящее время представляет интерес ген рецептора макрофаг-колониестимулирующего фактора c-fms (РМКСФ). Ген РМКСФ экспрессируется в клетках моноцитомакрофагального ряда, включая остеокласты, в клетках миелоидных предшественников и трофобластах при плацентарном развитии эмбрионов [10, 11].

Ген РМКСФ человека локализован в районе длинного плеча q33–q34 хромосомы 5, имеет размер около 61 000 пн и состоит из 22 экзонов и 21 интрона [11]. Транскрипцию гена регулируют 2 тканеспецифических промотора, далеко отстоящих друг от друга (25 тпн) [11]. Один из 2 промоторов, расположенный

перед 1-м нетранслируемым экзоном, активен в клетках плаценты. Другой промотор, локализованный в конце 1-го интрона и в 1-й четверти 2-го экзона, функционирует в моноцитах / макрофагах [11].

Различия в уровне экспрессии при дифференцировке и пролиферации разных субпопуляций макрофагов и миелоидных предшественников показаны в ряде исследований [11].

Экспрессия гена РМКФСФ позитивно и негативно модулируется значительным числом цитокинов, глюкокортикоидами и клеточными метаболитами [12, 13].

В гене РМКФСФ человека обнаружены 2 полиморфных сайта: один — в последнем интроне в позиции 34047 G>A, другой — в виде измененного динуклеотида в 3'-нетранслируемой области гена на расстоянии 34 пн от стоп-кодона трансляции, в позициях 34293 и 34294 TC>CA.

Рецептор (CSF-1R) и его лиганд — колониестимулирующий фактор участвуют в пролиферации и дифференцировке моноцитов, остеокластов и выполняют другие функции.

В аллеле, содержащем инсерцию, нуклеотидная последовательность 11-го интрона в районе локализации полиморфного сайта содержит такие мотивы регуляции транскрипции (ets, CArG, c-myc и т. д.), которые потенциально могли бы изменять уровень транскрипции гена в некоторых клеточных ситуациях и определять специфическую для CSF-1R передачу митогеноактивируемого сигнала к генам-мишеням [12, 14].

Аллель, у которого отсутствует фрагмент ДНК 11-го интрона, ограничен в способности модулировать экспрессию гена РМКФСФ в ответ на некоторые внешние сигналы, в частности на воздействие CSF-1. Продукты активности макрофагов запускают и контролируют иммунный ответ и работу других участвующих в нем клеток.

Мутации в этом гене связывают с агрессивностью злокачественных опухолей [15]. Обсуждается возможная роль гена в органогенезе и атерогенезе [16]. Изучен полиморфизм гена РМКФСФ при сердечно-сосудистых заболеваниях и острых неспецифических инфекциях нижних дыхательных путей [16, 17].

Роль гена РМКФСФ в патогенезе БА еще окончательно не определена.

Цель настоящей работы — установить вероятность и закономерности наследования БА в семьях и изучить связь БА с полиморфизмом гена РМКФСФ.

Материалы и методы

Была обследована 81 семья больных БА (всего 264 человека) жителей Красноярска. В каждой семье выделялся пробанд с верифицированной БА. В основную группу вошли 81 пациент с БА и 183 их родственника I–III степени родства, в т. ч. 73 (39,8 %) мужчины и 110 (60,2 %) женщин. Сегрегационную частоту заболевания и тип наследования выявляли в 63 семьях. Средний возраст пробандов составил $45,65 \pm 0,12$ года, родственников — $49,15 \pm 0,24$ года. Отбор пробандов производился в период их стацио-

нарного лечения в пульмонологическом отделении МУЗ ГКБ № 20. Среди всех родственников были выделены лица с БА, другими различными аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит и др.) и здоровые. В соответствии с критериям GINA [1] легкая интермиттирующая БА была выявлена у 22 (27,2 %) человек, легкая персистирующая — у 13 (16,1 %), БА средней степени тяжести — у 29 (35,8 %), тяжелая — у 17 (20,9 %).

Было проведено комплексное клинико-функциональное обследование пациентов с БА. Диагноз БА устанавливался на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [1]. У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, определяли общий анализ крови. Проводили спирографическое исследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ежедневно определяли утренние и вечерние показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ). На основании клинических данных, показателей ПСВ, данных спирографии определяли степень тяжести обострения БА по общепринятым критериям [1].

В группу сравнения вошли практически здоровые люди ($n = 263$; средний возраст — $32,70 \pm 1,36$ года).

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе. Для выявления полиморфизма в виде измененного динуклеотида в 3'-нетранслируемой области гена c-fms на расстоянии 34 пн от стоп-кодона трансляции, в позициях 34293 и 34294 TC>CA гена c-fms использовали следующие праймеры: 34056-5'-GGCCT-GATGG-ATCTG-GACTG 3' — общий, 34313-5'-TGGAG-GAGTT-GAAGT-TTGGA-3' — для дикого типа и 34313-5'-TGGAG-GAGTT-GAAGT-TTGTG 3' — для мутантного типа. Аллель-специфическую ПЦР (35 циклов) проводили в режиме: денатурация — 1 мин при 95 °C; отжиг — 0,8 мин при 58 °C; синтез — 1,2 мин при 72 °C. Смесь для ПЦР объемом 12,5 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) — 75 mM; (NH₄)₂ SO₄ — 20 mM; Tween-20 — 0,01 %; каждого праймера — по 0,4 мкМ; по 0,24 mM раствора каждого из 4 dNTP; MgCl₂ — 2,5 mM; 0,6 единиц — Tag полимеразы; 0,5 мкг ДНК. Продукты ПЦР оценивали электрофорезом в 4%-ном полиакриламидном геле, окрашивание проводили бромистым этидием.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов описательной статистики, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, используя программу *Biostat*. Значения $p < 0,05$ принимались как достоверные различия.

Результаты и обсуждение

Одним из доказательств наследственной предрасположенности к БА является семейная агрегация дан-

Таблица 1
Сегрегационный анализ в семьях пробандов с БА

Размер sibства	Число sibств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми			Общее число пораженных детей (R)
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2-сисбсовые	54	108	33	21	–	75
3-сисбсовые	9	27	3	–	6	21
Всего	63	135	36	21	6	96

ной патологии, превышающая распространенность заболевания в популяции. Был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с БА. По нашим данным, заболеваемость БА в семьях достигла 18,03 % (33 больных родственника из 183), что значимо превышало популяционную частоту заболевания (по данным *R.R.Dodge, B.Burrows*, популяционная частота составила 6,6 % [18]). Отмечена зависимость БА от степени родства с пробандом (чем выше степень родства, тем чаще страдали этой патологией родственники). В семьях пробандов с БА наибольший процент пораженных приходился на родственников I степени. Так, БА обнаружена у 24 (72,7 %) обследованных I степени родства и только у 7 (21,2 %) – II степени родства. По нашим данным, среди родственников I степени родства наиболее подвержены БА матери (12,1 %), сестры (15,2 %), дочери (24,2 %) и сыновья (9,1 %).

В семьях с БА были выявлены также другие аллергические заболевания: атопический дерматит – в 38 (28,76 %), аллергический ринит – в 20 (10,92 %), поллиноз – в 6 (3,27 %) случаях.

Наследуемость подверженности (H^2) определялась в рамках модели *Falkoner*, которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников I степени родства. Согласно данной модели, коэффициент регрессии подверженности БА:

$$b = \frac{Xq - Xr}{a} = \frac{1,506 - 0,915}{1,941} = 0,31,$$

где Xq – пороговая точка распределения подверженности в популяции; Xr – пороговая точка распределения подверженности среди родственников; a – средняя величина подверженности больных в популяционной выборке.

Данные величины были взяты из таблицы-приложения к формуле для расчета коэффициента регрессии.

Коэффициент наследуемости определяется по формуле:

$$H^2 = \frac{b}{r} = \frac{0,31}{2} = 0,15,$$

где r – коэффициент родства, равный 2 для родственников I степени родства.

Таким образом, наследуемость подверженности БА по модели *Falkoner* составила 15 %, остальные 85 %, наиболее вероятно, приходятся на средовые факторы в развитии БА.

Значение генетических факторов становится более очевидным при проверке соответствия заболевания законам наследования. При наличии значимого генетического компонента в детерминации патологии вариабельность распределения отличающихся друг от друга фенотипов в семьях обусловлена различными механизмами наследования. Поэтому следующим этапом исследования после доказательства неслучайности семейной агрегации заболевания и установления значимой роли наследственности в формировании БА является сегрегационный анализ, заключающийся в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот. Для сбора семейного материала использовали единичную регистрацию. В выборке представлены семьи брака "больной–здоровый". Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации.

Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных БА. В табл. 1 представлены sibства для анализа сегрегационной частоты БА.

Все числовые данные в формуле Вайнберга для единичной регистрации взяты из табл. 1.

Пробандовый метод Вайнберга:

$$SF = \frac{R - N}{S - N} = \frac{96 - 63}{135 - 63} = \frac{33}{72} = 0,458$$

$$t = \frac{|SF - \hat{SF}|}{\sqrt{\frac{SF(1-SF)}{S - N}}}$$

$$t_{(аутос-домин)} = \frac{|0,458 - 0,5|}{\sqrt{\frac{0,458(1-0,458)}{135 - 63}}} = \frac{|-0,042|}{\sqrt{\frac{0,458 \times 0,542}{72}}}$$

$$\frac{0,042}{\sqrt{\frac{0,248}{72}}} = \frac{0,042}{0,0583} = 0,72 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(аутос-рец)} = \frac{0,458 - 0,25}{\sqrt{\frac{0,458(1-0,458)}{135 - 63}}} = \frac{0,208}{0,0583} = 3,568 \quad (t > 2,58)$$

Согласно законам экспериментальной генетики, аутосомно-доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Учитывая результаты

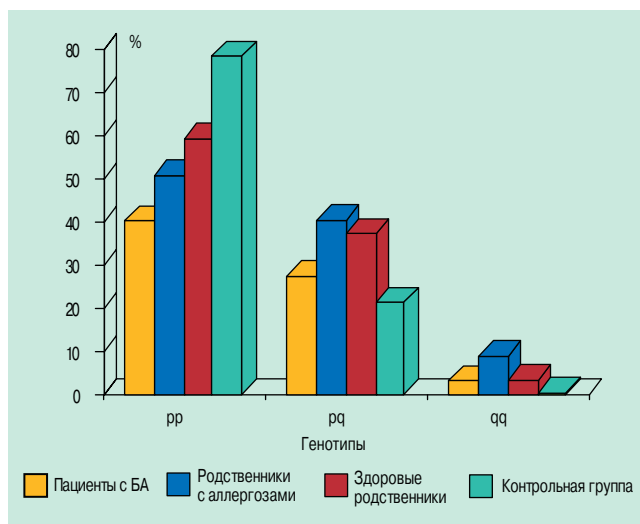


Рисунок. Полиморфизм гена РМКСФ у больных БА и их родственников

пробандового метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают БА, мы предполагаем аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

У исследуемых больных БА совместно с сотрудниками НИИ терапии СО РАМН был изучен полиморфизм гена РМКСФ (рисунок). Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 91 пациента с БА, 57 родственников с другими аллергическими заболеваниями и 80 здоровых родственников.

Распределение частот генотипов исследованных полиморфных локусов гена РМКСФ у больных БА, их родственников и лиц контрольной группы представлено в табл. 2.

Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена РМКСФ у здоровых лиц в исследованной популяции соответствовали ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

По полученным данным, у пробандов и их родственников, страдающих различными аллергическими заболеваниями, достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена РМКСФ, в отличие от группы сравнения: соответственно у 35 (27,56 %) и 23 (40,35 %) человек, по сравнению с 56 (21,3 %) в группе сравнения ($p < 0,05$). У пробандов и их родственников с аллергическими заболеваниями

преобладал гомозиготный генотип по редкому аллелю соответственно у 4 (3,15 %), 5 (8,77 %) больных и у 1 (0,4 %) человека в группе сравнения ($p < 0,05$).

Анализ частоты аллелей в изучаемых группах позволил выявить преобладание носителей аллеля СА среди больных БА и их родственников в сравнении с группой контроля: у 43 (23,88 %) больных, 33 (28,95 %) родственников с аллергией, 38 (22,09 %) здоровых родственников и 58 (11,03 %) здоровых ($p < 0,05$).

Гетерозиготный генотип ТС / СА гена РМКСФ и гомозиготный генотип по редкому аллелю СА / СА можно рассматривать как генетические предикторы формирования БА. Родственников пробандов с различными проявлениями аллергии и генотипом ТС / СА и СА / СА можно отнести к группе риска развития данной патологии. Носители аллеля СА гена РМКСФ имеют достаточно большой риск развития БА по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Выявлено семейное накопление БА в семьях пробандов с данной патологией. Частота БА в семьях составила 18,03 %, что значительно превышает популяционную частоту заболевания. Наибольший процент пораженных – родственники I степени родства. Наследуемость подверженности БА составила 15 %, остальные 85 % приходятся на факторы среды, провоцирующие развитие заболевания. Сегрегационный анализ БА выявил аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии. Гетерозиготный вариант генотипа и гомозиготный генотип по редкому аллелю гена РМКСФ можно рассматривать как генетические предикторы возникновения БА. Носительство аллеля СА является также фактором риска формирования БА. Родственников пробандов с генотипом ТС / СА и СА / СА и носителей аллеля СА можно отнести к группе риска.

В целом, анализ данных литературы и результатов нашего исследования показывает, что возникновению БА во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов БА остаются актуальными. Определение патогенетического значения полиморфных вариантов гена РМКСФ важно для понимания патогенеза БА и решения клинических задач.

Таблица 2
Распределение генотипов и частот аллелей в исследуемых группах гена РМКСФ

Генотипы и аллели	БА $p; n$ (%)	Родственники с аллергиями $p; n$ (%)	Здоровые родственники $p; n$ (%)	Контроль n (%)
ТС / ТС	0,0001; 51 (40,16)	0,0001; 29 (50,88)	0,0001; 47 (59,3)	206 (78,3)
ТС / СА	0,0001; 35 (27,56)	0,004; 23 (40,35)	0,005; 32 (37,2)	56 (21,3)
СА / СА	0,021; 4 (3,5)	0,0001; 5 (8,77)	0,07; 3 (3,48)	1 (0,4)
ТС	0,0001; 137 (76,11)	0,0001; 81 (71,05)	0,0001; 134 (77,81)	468 (88,97)
СА	0,0001; 43 (23,88)	0,0001; 33 (28,95)	0,0001; 38 (22,09)	58 (11,03)

Примечание: p – частота; n – число индивидов.

Литература

1. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Атмосфера; 2002.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2003.
3. Василевский И.В., Суковатых Т.Н., Ростовцев В.Н. Некоторые вопросы семейного наследования бронхиальной астмы. Педиатрия 1986; 12: 19–23.
4. Разгаускас Э.Ф., Кучинскас В.К. В кн.: Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. Л; 1978. 130–131.
5. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy. In: Kay A.B., ed. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell Science; 1997. 1177–1186.
6. Cookson W.O.C., Moffatt M.F. Genetics of asthma and allergic disease. Hum. Mol. Genet. 2000; 16 (9): 2359–2364.
7. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдлин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний. В кн.: Иванов В.И., Кисилев Л.Л. (ред.). Геномика — медицине. М.: ИКЦ "Академкнига"; 2005.
8. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных atopическим дерматитом. Пульмонология 2007; 4: 37–40.
9. Holloway J.W., Jongepier H., Beghe B. et al. The genetics of asthma. Eur. Respir. Monogr. Asthma 2003; 8 (23): 26–57.
10. Sherr C.J. Colony-stimulating factor-1 receptor. Blood 1990; 75: 1–12.
11. Hampe A., Shamooin B.M., Gobet M. et al. Nucleotide sequence and structural organization of the human FMS proto-oncogene. Oncogene Res. 1989; 4: 9–17.
12. Lee A., States D. Both Src-dependent and – independent mechanisms mediate phosphatidylinositol 3-kinase regulation of colony-stimulating factor 1 – activated mitogen-activated protein kinase in myeloid progenitors. Mol. Cell. Biol. 2000; 20: 6779–6798.
13. Sapi E., Flick M., Gilmore-Hebert M. et al. Transcriptional regulation of the c-fms (CSF-1R) proto-oncogene in human breast carcinoma cells by glucocorticoids. Oncogene 1995; 10: 529–542.
14. Fowles L., Martin M., Nelsen L. et al. Persistent activation of mitogen-activated protein kinases p42 and p44 and ets-2 phosphorylation in response to colony-stimulating factor 1 / c-fms signaling. Mol. Cell. Biol. 1998; 18: 5148–5156.
15. Tangir J., Bonafe N., Gilmore-Hebert M. et al. SGK1, a potential regulator of c-fms related breast cancer aggressiveness. Clin. Exp. Metastas. 2004; 21 (6): 477–483.
16. Iso Y., Suzuki H., Sato T. et al. Contribution of monocyte chemoattractant protein-1 and c-fms / macrophage colony-stimulating factor receptor to coronary artery disease: analysis of human coronary atherectomy specimens. J. Cardiol. 2003; 42 (1): 29–36.
17. Логвиненко Н.И. Некоторые особенности этиологии, клиники, влияние генетических факторов на формирование воспаления (на модели современных пневмоний в Новосибирске): дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2003.
18. Биличенко Т.Б. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997. 400–419.

Информация об авторах

Черкашина Ирина Ивановна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО "Красноярская государственная медицинская академия"; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru
 Никулина Светлана Юрьевна – д. м. н., проф., проректор по учебной работе ГОУ ВПО "Красноярская государственная медицинская академия"; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: nikulina@mail.ru
 Логвиненко Надежда Ивановна – д. м. н., проф. кафедры терапии ФПК ППВ ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет"; тел.: (383) 220-86-45; e-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru
 Максимов Владимир Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник ГУ НИИ терапии СО РАМН; e-mail: medik11@mail.ru
 Либердовская Евгения Дмитриевна – врач пульмонологического отделения МУЗ "ГКБ № 20 им. И.С.Берзона"; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: gkb20@mail.ru

Поступила 10.03.08
 © Коллектив авторов, 2008
 УДК 616.248-092

Особенности биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН": 675000, Амурская обл., Благовещенск, ул. Калинина, 22

E.V.Ermakova, Yu.M.Perelman, V.P.Koloso

Peculiarities of brain bioelectric activity depending on severity of bronchial asthma

Summary

Peculiarities of brain bioelectric activity were analyzed in 102 patients with exacerbation of bronchial asthma of different severity. The absolute majority of patients had abnormal functional status of the central nervous system with diffuse changes of brain bioelectric activity of different intensity in electroencephalogram. As the severity of bronchial asthma grew, the midbrain stem structures of brain became involved.

Key words: electroencephalography, power spectrum of cerebral bioelectrical activity, bronchial asthma, severity of disease.

Резюме

У 102 больных бронхиальной астмой (БА) с различной степенью тяжести заболевания в период обострения проанализированы особенности биоэлектрической активности головного мозга. У абсолютного большинства больных выявлены нарушения функционального состояния центральной нервной системы, проявляющиеся на электроэнцефалограмме диффузными изменениями биоэлектрической активности головного мозга различной степени выраженности. По мере нарастания степени тяжести БА отмечается вовлечение срединно-стволовых структур мозга.

Ключевые слова: электроэнцефалография, спектр мощности биоэлектрической активности мозга, бронхиальная астма, степень тяжести.

Сложный патогенез любых форм бронхиальной астмы (БА) не ограничивается только реакциями аллергического воспаления, а включает в себя ряд механизмов 2-го порядка, в частности нейрогенных [1, 2]. Роль нейрогенных механизмов в поддержании хронического воспаления дыхательных путей и патогенезе БА все еще остается неясной [3]. Поскольку изменения в тонусе мускулатуры бронхов при БА происходят быстро, давно было сделано предположение, что при этом заболевании может иметь место расстройство регуляции вегетативной нервной системы, проявляющееся дисбалансом между возбуждающим и тормозящим влиянием и приводящее к чрезмерной "судорожности" дыхательных путей. Известно немного исследований, посвященных анализу данных электроэнцефалографии у больных БА, отражающих текущее функциональное состояние головного мозга. Поскольку методы спектрального анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ) показали высокую информативность при различной неврологической патологии [4], представляется оправданным их использование для оценки возможного участия центральных механизмов регуляции в формировании патологического паттерна бронхоторного тонуса у больных БА с различной степенью тяжести заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей биоэлектрической активности коры головного мозга у больных БА различной степени тяжести в период обострения.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 102 пациента со смешанной формой БА в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет (56 женщин и 46 мужчин). Средний возраст больных составил $34,5 \pm 11,1$ года. Степень тяжести БА определяли в соответствии с классификацией, принятой Международным соглашением [5].

Пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа — 59 больных БА легкой степени, средний возраст — $31,4 \pm 10,7$ года; 2-я группа — 25 больных БА средней степени тяжести, средний возраст — $37,3 \pm 10,0$ года; 3-я группа — 18 пациентов с БА тяжелой степени, средний возраст — $42,2 \pm 5,4$ года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц — 11 мужчин и 19 женщин, средний возраст — $33,5 \pm 11,9$ года.

Комплексное обследование осуществлялось при поступлении пациентов в стационар до назначения стандартной базисной терапии. Вентиляционную функцию легких оценивали по данным спирометрии форсированного выдоха с анализом кривой поток—объем на аппарате *Ultrascreen* (Erich Jaeger, Германия).

Электроэнцефалографическое исследование проводили с помощью компьютерного анализатора электрической активности мозга ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03" (Россия), размещая электроды на поверхности головного мозга в соответствии с между-

народной схемой отведений "10–20". Проводилась визуальная оценка ЭЭГ. Методом автоматизированного количественного частотного анализа ЭЭГ оценивалась мощность спектра по частотным диапазонам в процентах для α -, β -, θ -, δ -активности в обоих полушариях.

Статистический анализ полученного материала проводили с помощью экспертной системы "Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека" на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по χ^2 -критерию Пирсона для 4-польной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями: 3,84 для 5%-й вероятности и 6,63 для 1%-й вероятности нулевой гипотезы.

Результаты и обсуждение

По результатам оценки вентиляционной функции легких во всех группах больных БА, по сравнению с контрольной, достоверно снижались скоростные показатели форсированного выдоха.

Проведенный анализ фоновой записи ЭЭГ у больных БА показал, что у подавляющего большинства пациентов выявлялись диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга различной степени выраженности (рис. 1). В группе пациентов с легким течением БА в 17 % регистрировался вариант условно нормальной ЭЭГ, в то время как у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания вариант нормальной ЭЭГ не встречался.

Легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга были выявлены у 41 % больных БА с легким течением заболевания, у 36 % — со среднетяжелым и у 28 % — с тяжелым течением БА. Гораздо чаще регистрировались умеренные общемозговые изменения, выявляемые больше у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания. У подавляющего большинства обследуемых была об-

наружена дисфункция срединных структур головного мозга. Так, у больных БА легкого течения дисфункция срединных структур головного мозга гипоталамического уровня регистрировалась в 16 % случаев, диэнцефального уровня — в 42 %, мезенцефального уровня — в 16 %. В группе пациентов со среднетяжелым течением БА на фоне легких диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга в 55 % случаев имелись признаки дисфункции срединно-стволовых структур на уровне гипоталамуса и у 11 % — на уровне диэнцефальных структур.

Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга были выявлены у 56 % больных среднетяжелой БА, из них у 71 % отмечались признаки поражения срединных структур мозга диэнцефального уровня и у 21 % — мезенцефального уровня. У 8 % обследованных со среднетяжелым течением БА были выражены диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, которые были грубыми, эпилептиформными, с признаками вовлечения неспецифических срединных структур мозга диэнцефально-мезенцефального уровня.

Исследование показателей ЭЭГ в группе больных БА тяжелого течения выявило у 28 % легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, из них у 40 % — дисфункцию срединно-стволовых структур мозга на гипоталамическом уровне и у 40 % — на диэнцефальном уровне. В 72 % случаев регистрировались умеренные общемозговые изменения биоэлектрической активности, из них признаки дисфункции срединно-стволовых структур мозга на гипоталамическом уровне встречались у 61 %, на диэнцефальном уровне — у 38 % больных.

К настоящему времени в многочисленных работах показано, что нарушение функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) может влиять на развитие заболевания, т. к. именно центральные регуляторные механизмы обеспечивают настройку всех систем, подготавливают и определяют реакцию организма в процессе заболевания. Обнаруженные нами диффузные изменения биоэлектрической активности и участие стволовых структур головного мозга различного уровня указывают на нарушение механизмов адаптации у больных БА.

Проведенное топографическое картирование спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ с большей точностью, чем при визуальном анализе, позволило оценить изменения биоэлектрической активности головного мозга при БА.

В группах больных БА легкой и средней тяжести, в сравнении с контрольной, достоверных различий со стороны индекса мощности α -ритма выявлено не было. Однако у пациентов с тяжелым течением БА мощность α -диапазона была достоверно выше во всех отведениях головного мозга, в сравнении с контрольной группой. Аналогичные изменения выявлены и в сравнении показателей больных 3-й и 1-й групп: наиболее выраженные различия мощности α -ритма отмечались в теменно-затылочной, центральной,

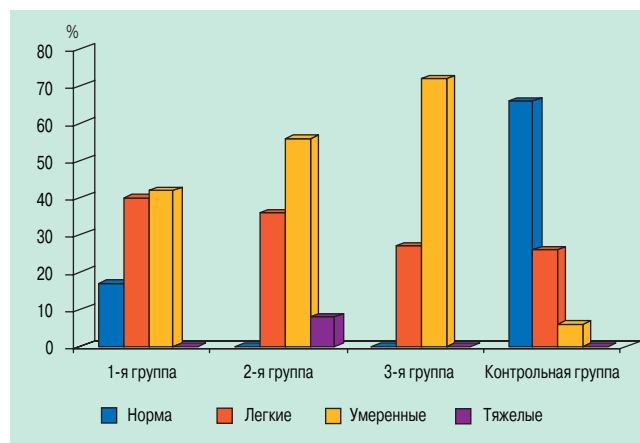


Рис. 1. Частота встречаемости диффузных поражений биоэлектрической активности головного мозга у больных БА

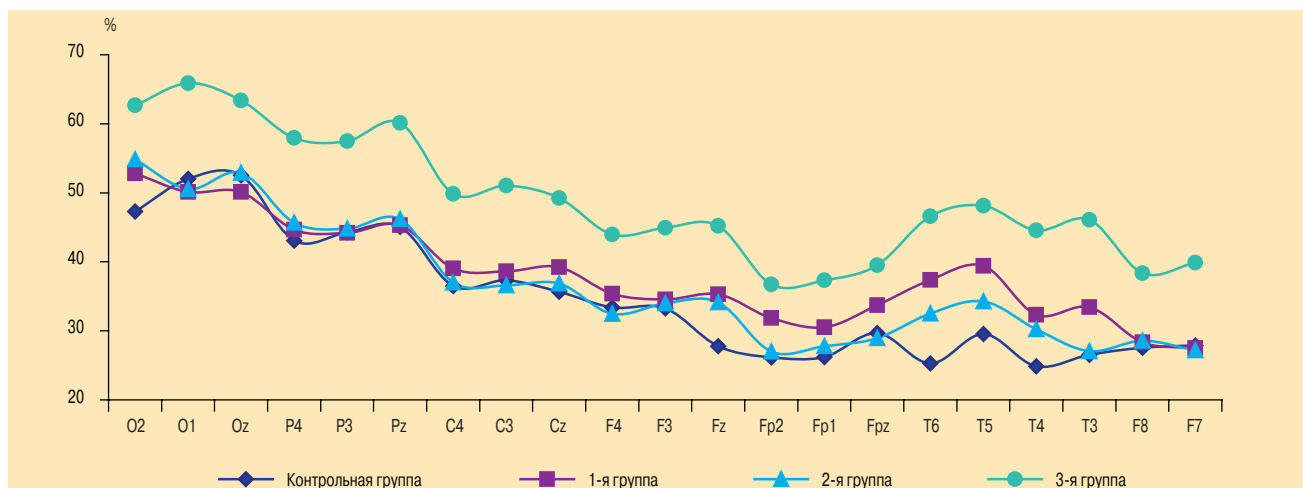


Рис. 2. Изменение индекса мощности α-ритма

средне- и передне-височной областях мозга с 2 сторон (рис. 2).

Поскольку для α-ритма характерны свое пространственное распределение и преимущественная локализация, усиление α-активности у больных с тяжелым течением БА указывает на подавление деятельности ретикулярной формации ствола, заднего гипоталамуса, неспецифических ядер таламуса и хвостатого ядра и доминирование восходящих влияний на кору со стороны переднего гипоталамуса, активность которого, по данным литературы, коррелирует с признаками возбуждения парасимпатической нервной системы [6].

Дальнейший анализ спектра мощности основных ритмов ЭЭГ показал достоверное различие индекса мощности β-ритма при сравнении как групп больных БА между собой, так и с контрольной группой (рис. 3).

Выявленные изменения носили разнонаправленный характер. Так, индекс мощности β-ритма был самым высоким в группе пациентов со среднетяже-

лым течением БА, несколько снижался в группе пациентов с легким течением заболевания и резко снижался в группе пациентов с тяжелым течением болезни. Значения индекса мощности β-диапазона в 1-й и 2-й группах не отличались от контрольной группы, однако в 3-й группе, по сравнению с контрольной, были выявлены достоверные различия. Достоверны различия показателей в затылочной, теменной, центральной областях мозга, височной области левого полушария и задне- и средне-височной областях правого полушария.

У пациентов 2-й группы, в отличие от 1-й и 3-й групп, была отмечена достоверно более высокая относительная мощность β-активности в целом по всем отведениям, но наиболее достоверными были различия показателей в задне- и средне-височной областях левого полушария, в центральной и средне-височной областях правого полушария (по сравнению с 1-й группой). Также выявлены достоверные различия индекса мощности β-ритма в сторону его увеличения у пациентов 1-й группы, в отличие от 3-й

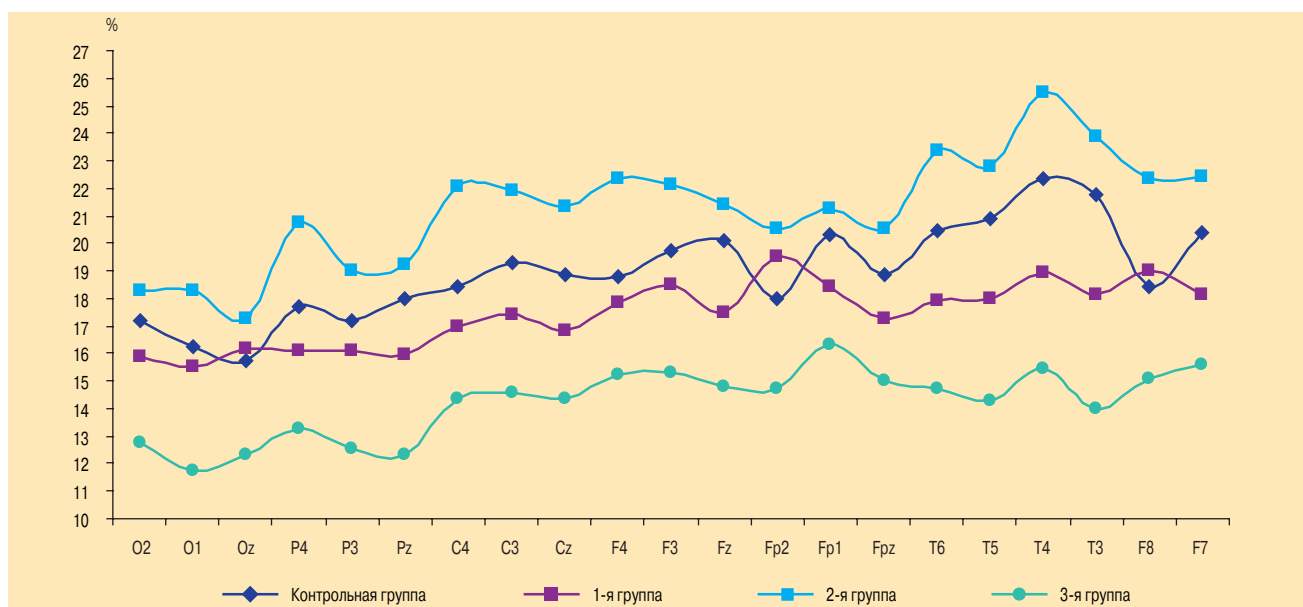
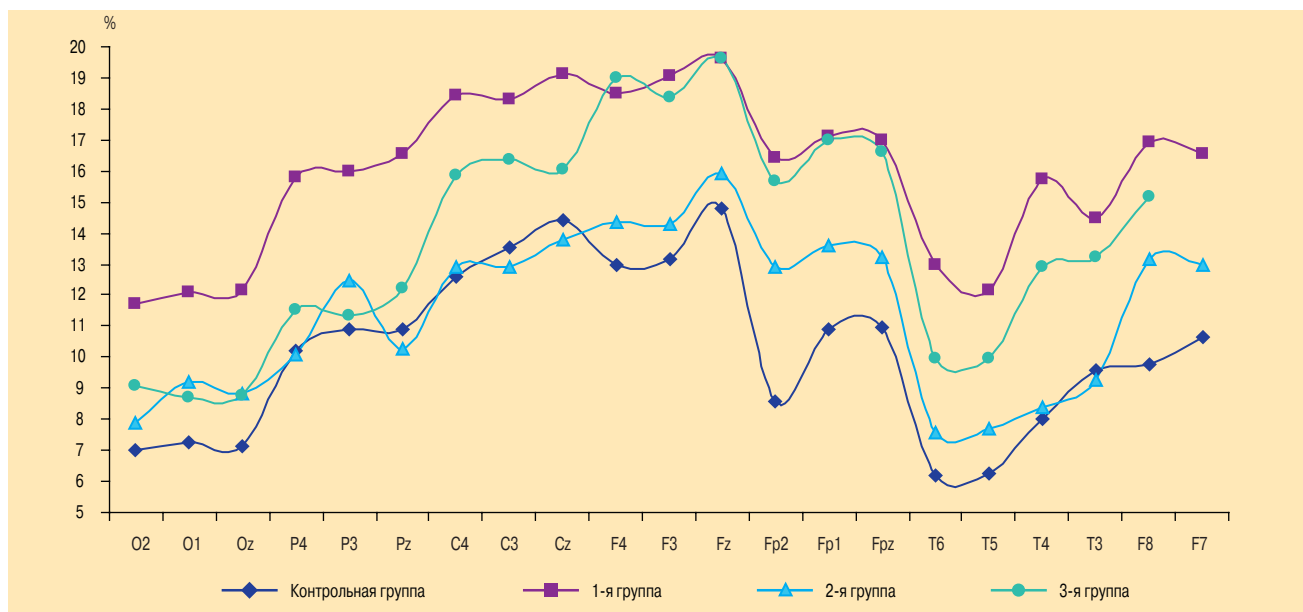


Рис. 3. Изменение индекса мощности β-ритма

Рис. 4. Изменение индекса мощности θ -ритма

группы, с акцентом в лобной области правого полушария, задне- и средне-височной областях левого полушария.

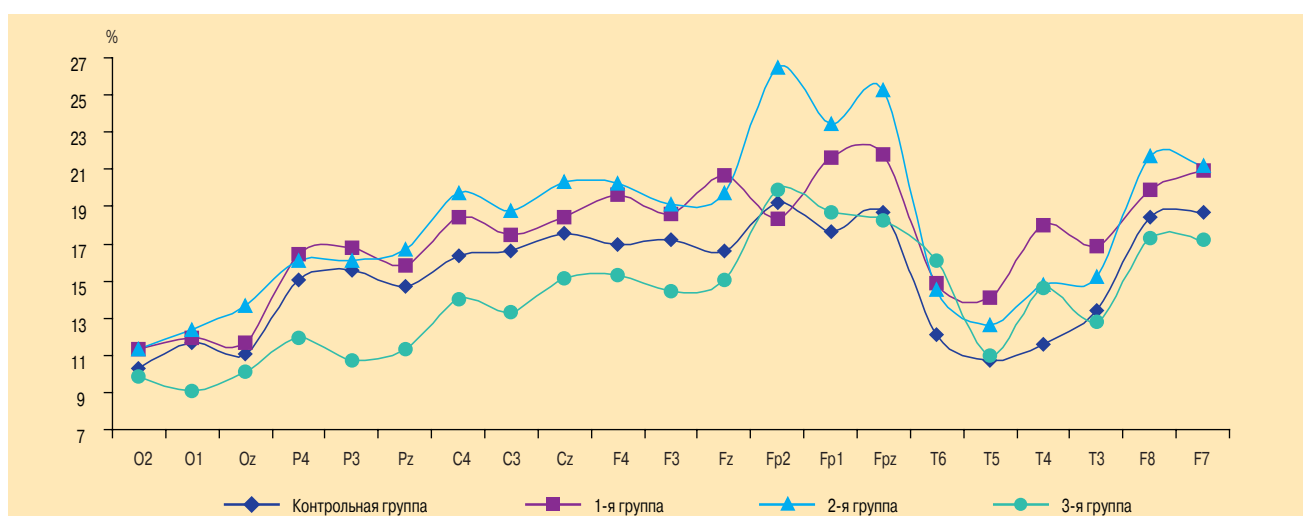
При анализе относительного значения мощности активности β -диапазона наиболее значимыми были различия между 2-й и 3-й группами. Так, уровень мощности β -ритма был значительно ниже у пациентов 3-й группы, достигая степени статистической достоверности во всех отведениях головного мозга.

По наблюдениям А.Я.Могилевского [7], воздействие на кору головного мозга со стороны ретикулярной формации ствола происходит в основном в диапазоне колебаний α -активности. Следовательно, увеличение спектра мощности α -ритма в группе пациентов с БА средней тяжести можно расценить как возбуждение активирующих ретикулокортикальных систем, отражающих высокий уровень функциональной активности мозга. У пациентов с легким и тяжелым течением БА обнаруженные изменения, напротив, можно рассматривать как снижение уровня

функциональной активности ретикулокортикальных систем, сопровождающееся сокращением афферентного притока и усилением зависимости нейронной активности мозга от эндогенных механизмов [8].

Индекс мощности активности θ -диапазона был выше у пациентов с легкой и тяжелой БА во всех отведениях, в сравнении с показателями контрольной группы, и незначительно отличался в группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания (рис. 4). Повышение мощности θ -активности, регистрировавшееся во всех отведениях, было достоверно более выражено у пациентов 1-й группы, в отличие от здоровых лиц. Во 2-й группе эти различия были достоверны лишь в лобной и передне-височной областях правого полушария. В 3-й группе достоверные различия индекса мощности θ -активности выявлены в лобных и височных областях как правого, так и левого полушарий.

Имеющиеся в литературе данные указывают на связь θ -активности у человека в условиях патологии

Рис. 5. Изменение индекса мощности δ -ритма

или с непосредственным поражением коры больших полушарий, или с влиянием со стороны лимбических структур, главным образом гипоталамуса, а диффузно регистрируемая на ЭЭГ θ -активность свидетельствует о поражении дисэнцефальной области.

При анализе картограмм больных БА обнаружены некоторые изменения со стороны спектральной мощности δ -диапазона, отражающего участие верхне-стволовых, более глубоких, структур мезэнцефального уровня (рис. 5.) Индекс мощности δ -колебаний был выше в группах больных БА легкого и среднетяжелого течения, по сравнению с контрольной группой, но наиболее достоверные различия относительного значения мощности δ -ритма получены при сравнительном анализе групп между собой. Во 2-й группе, по сравнению с 3-й, значение мощности δ -ритма было достоверно выше в теменной области левого полушария, в центральной и лобной областях с 2 сторон. Также были отмечены различия в лобной области справа при сравнении 1-й и 2-й групп в сторону увеличения мощности δ -ритма во 2-й группе.

По данным литературы, факторами, вызывающими изменения деятельности корковых нейронов с появлением δ -активности, являются главным образом гипоксия, нарушения метаболизма и дисциркуляторные расстройства в системах ликворообращения и кровообращения, а под действием дистантных влияний возникает δ -активность в лобных областях мозга указывает на поражение оральных отделов ствола мозга [6].

Заключение

Таким образом, у абсолютного большинства больных БА (> 80 %) отмечаются нарушения функционального состояния ЦНС, проявляющиеся на ЭЭГ диффузными изменениями биоэлектрической активности головного мозга различной степени выраженности. По мере нарастания тяжести БА отмечается вовлечение срединно-стволовых структур мозга, и уровень вовлекаемых структур прямо про-

порционален степени тяжести заболевания, что, в свою очередь, указывает на важную патогенетическую роль изменений механизмов центральной регуляции в формировании нейрореспираторных нарушений у больных БА и может способствовать модификации подходов к определению лечебной тактики.

Литература

1. Булатов П.К., Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Л.: Медицина: 1975.
2. Butler C.A., Heaney L.G. Neurogenic inflammation and asthma. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2007; 6 (2): 127–132.
3. Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fisher A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004; 59 (11): 1139–1152.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
5. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic data]. National Institute of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com>.
6. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. М.: МЭИБИ; 1991.
7. Мозилевский А.Я. Влияние стимуляции заднего гипоталамуса на ЭЭГ неокортекса. *Журн. высш. нерв. деят.* 1971; 21 (6): 1268–1278.
8. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпипатологии. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 17–39.

Информация об авторах

Ермакова Елена Владимировна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН"; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: elena-ryltseva@rambler.ru

Перельман Юрий Михайлович – д. м. н., проф., зам. директора по научной работе ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН"; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: jperelman@mail.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45; e-mail: kolosov@amur.ru

Поступила 21.10.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-07:616.831-073.97

В.А.Ревякина¹, А.С.Агафонов¹, Т.Е.Лаврова², Т.А.Филатова¹

Современные тенденции в терапии бронхиальной астмы у детей

1 – отделение аллергологии Клиники лечебного питания НИИ питания РАМН: 115446, Москва, Каширское шоссе, 21;

2 – Научный центр здоровья детей РАМН: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2 / 62

V.A.Revyakina, A.S.Agafonov, T.E.Lavrova, T.A.Filatova

Current approach to therapy of childhood asthma

Summary

Findings of efficacy and safety of selective cysteinil leukotriene receptor antagonist montelukast (Singulair, MSD) in asthma children have been analyzed in this paper. Own results of the authors and results of Russian project "Suffix" (SingUlair eFFIcacy and safety eXperience) involving patients of allergists, immunologists and pediatricians have also been shown.

Key words: bronchial asthma, children, montelukast.

Резюме

В статье проанализированы данные об эффективности и безопасности селективного антагониста рецепторов цистеиниловых лейкотриенов монтелукаста (Сингуляр®, MSD), который был применен в терапии детей, страдающих бронхиальной астмой. Приводятся результаты собственных исследований авторов и российского проекта "Суффикс" (SingUlair eFFIcacy and safety eXperience – SUFFIX), в котором приняли участие пациенты, наблюдающиеся у аллергологов-иммунологов и педиатров.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, монтелукаст.

Благодаря совершенствованию терапии бронхиальной астмы (БА), связанному с использованием противовоспалительных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и / или кромонов), достигнут прогресс в обеспечении длительной ремиссии заболевания и улучшении качества жизни пациентов. Широкое применение данных препаратов позволило снизить частоту приступов БА, существенно уменьшить число астматических статусов и количество госпитализаций. Однако справиться со всеми проблемами контроля над течением заболевания при помощи этих медикаментозных средств не удалось. Кромоны оказались неэффективны у детей с тяжелым и среднетяжелым течением БА, а иГКС вызывают "стероидофобию" [1] и могут иметь побочные эффекты, особенно при назначении их в высоких дозах [2–4].

Расширение круга препаратов, обладающих противовоспалительной активностью, но не относящихся к ГКС, в некоторой степени решает данные вопросы, но в то же время диктует необходимость постоянного пересмотра схем ступенчатой терапии, которые рекомендуются национальными и международными программами [5, 6]. Среди этих лекарственных средств вызывают интерес антилейкотриеновые препараты, являющиеся антагонистами рецепторов цистеиниловых лейкотриенов.

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – мощные бронхоконстрикторы и медиаторы воспаления, которые играют важную роль в привлечении клеток воспаления в верхние и нижние дыхательные пути [7]. Свое действие они опосредуют через рецепторы на поверхности клеток, расположенных в эпителии дыхательных путей. Существуют 2 типа рецепторов для цистеиниловых лейкотриенов – CysLT₁

и CysLT₂. Стимуляция цистеиниловых рецепторов CysLT₁ лейкотриенами способствует возникновению воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей, а стимуляция CysLT₂ может вызывать сосудистые изменения в легочных венах. Почти все известные в настоящее время антагонисты лейкотриеновых рецепторов действуют на CysLT₁. Наиболее активными из них являются монтелукаст натрия, зафирлукаст натрия, зилейтон. Эти препараты воздействуют на аллергическую реакцию в ее ранней и поздней фазах и влияют на развитие бронхиальной гиперреактивности.

В последней версии Национальной программы "Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика" [5] и Международной программы PRACTALL [7] антагонистам лейкотриеновых рецепторов отводится существенная роль. Они рекомендуются в качестве монотерапии детей с легкой персистирующей БА на срок не менее 3 мес. При недостаточной эффективности иГКС у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА, не повышая дозу этих препаратов, можно включить в терапию антагонисты лейкотриеновых рецепторов для контроля лейкотриенового пути развития воспаления, который не обеспечивается только иГКС.

Одним из таких препаратов является монтелукаст натрия (Сингуляр®, MSD) – селективный антагонист лейкотриеновых рецепторов эпителия дыхательных путей. Имеется ряд научных публикаций, посвященных его применению у детей с БА [9–12].

В странах Западной Европы монтелукаст используется у детей с БА с 6-месячного возраста. По международным рекомендациям, детям в возрасте с 6 мес. до 2 лет он назначается в виде гранул 4 мг 1 раз в день, с 2 до 6 лет – в виде жевательных таблеток 4 мг 1 раз в день, с 6 до 14 лет – в виде жевательных

таблеток 5 мг 1 раз в день и детям старше 15 лет — таблетки по 10 мг 1 раз в сутки.

В России зарегистрирована лекарственная форма монтелукаста в виде жевательных таблеток в дозе 5 мг, которая применяется у детей старше 6 лет.

Рекомендации FDA (США) позволяют использовать монтелукаст в дозе 4 мг у детей в возрасте от 2 до 5 лет в течение длительного времени (от 1,5 до 2 лет).

Учитывая востребованность монтелукаста в современной терапии детей с БА, еще более значимыми становятся исследования, направленные на изучение его эффективности и безопасности, особенно у детей, страдающих БА и сопутствующими ей аллергическими заболеваниями.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность монтелукаста и определить его место в терапии детей, страдающих БА. Выполнен анализ данных собственных исследований и результатов российского проекта "Суффикс" (*SingUlair eFFicacy and safety eXperience* — SUFFIX).

Материалы и методы

Проведено открытое исследование эффективности монтелукаста у детей с БА. Все пациенты (37 человек) получали препарат 1 раз на ночь в дозе 5 мг в течение 3 мес. Контрольную группу составили 18 детей аналогичного возраста, получавшие кромогликат натрия (собственное исследование).

Эффективность монтелукаста анализировали на основании динамического наблюдения за клиническими симптомами и показателями функции внешнего дыхания (ФВД). Выраженность симптомов БА оценивали в баллах по следующей шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — незначительные, 2 — умеренные, 3 — выраженные симптомы. На фоне проводимой терапии монтелукастом подсчитывали число дневных и ночных приступов, изучали толерантность к физической нагрузке и потребность в бронхоспазмолитических препаратах. Пациенты вели дневник с указанием частоты возникновения клинических признаков и потребности в препаратах. Дневные симптомы регистрировали перед сном, ночные — утром после пробуждения. Наблюдение за больными осуществляли с интервалом в 1 мес. Показатели функционального состояния легких определяли методом спирометрии на приборе "Спиротест" (Россия). В ходе терапии учитывались нежелательные явления, возникавшие у пациентов.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 37 детей (10 девочек и 27 мальчиков) в возрасте от 6 до 13 лет. Длитель-

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатели	Значения
<i>n</i>	37
Возраст больных, лет	7,3 ± 1,4
Длительность заболевания, лет	3,6 ± 0,7
Кашель, %	40,5
Число обострений за последний год	2,2 ± 0,4
Симптомы БА, баллы:	
дневные	1,77 ± 0,30
ночные	1,58 ± 0,30
Количество вызовов скорой помощи в год	0,31 ± 0,20
Потребность в β_2 -агонистах	1,83 ± 0,40
ОФВ ₁ , %	79,4 ± 1,4
ФЖЕЛ, %	80,6 ± 1,7

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

ность болезни составляла от 3 до 8 лет. Течение БА было легким у 25, а среднетяжелым — у 12 детей (табл. 1).

Анализ терапии, предшествовавшей назначению монтелукаста, показал, что 17 (68 %) детей с легким течением БА получали кромоны, а 10 (32 %) больных — β_2 -агонисты короткого действия и таблетированный теофиллин. В лечении 5 (41,7 %) детей со среднетяжелым течением БА использовали ИГКС.

Перед назначением монтелукаста все пациенты в течение 2 нед. проходили вводный период с отменой всех предшествующих препаратов. Дети с БА получали только β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол) по потребности.

Во время вводного периода у 15 (40,5 %) детей был кашель, у 28 (75,7 %) больных имели место утренние приступы удушья, а у 12 (32,4 %) — ночные приступы затрудненного дыхания. У 17 (45,9 %) пациентов регистрировалась непереносимость физической нагрузки, которая отмечалась в анамнезе заболевания и подтверждалась положительным функциональным тестом физической нагрузки.

При анализе клинических показателей у детей отмечено существенное уменьшение частоты как дневных, так и ночных симптомов БА на фоне проводимой терапии (табл. 2). Через 1 мес. после начала лечения частота дневных симптомов уменьшилась в 2,5 раза, а ночных — в 2,1 раза по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). Через 2 мес. выраженность дневных и ночных симптомов составила 0,8 ± 0,2 балла и 0,6 ± 0,2 балла соответственно. Терапия монтелукастом через 3 мес. позволила значительно сократить количество ночных и дневных симптомов. На протяжении всего периода наблюде-

Таблица 2
Динамика показателей ФВД на фоне проводимой терапии

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ФЖЕЛ, %	79,5 ± 1,5	83,7 ± 1,7	93,4 ± 2,0	96,0 ± 2,5
ОФВ ₁ , %	78,8 ± 1,7	90,4 ± 1,7	98,6 ± 2,2	98,2 ± 2,1
ПСВ, %	76,6 ± 1,6	81,1 ± 1,3	90,0 ± 1,8	92,4 ± 1,4

ния регистрировалась положительная динамика, снижалась выраженность клинических симптомов БА.

Применение монтелукаста приводило к достоверному повышению показателей ФВД уже к концу 1-го мес. лечения (табл. 2): ФЖЕЛ увеличилась на 11,5 %, ОФВ₁ — на 12,7 %, пиковая скорость выдоха (ПСВ) — на 7,0 % ($p < 0,001$). В течение 2-го и 3-го мес. терапии прирост всех скоростных показателей ФВД сохранялся.

На фоне терапии монтелукастом значительное улучшение состояния на 10-й день лечения регистрировалось у 32 (86,5 %) детей, проявляясь прекращением кашля, приступов затрудненного дыхания, субъективным ощущением лучшей переносимости физической нагрузки. В последующем у всех этих детей по завершении терапии происходил положительный сдвиг показателей бронхиальной проходимости, повышалась толерантность к физической нагрузке. По окончании курса лечения монтелукастом достигался положительный терапевтический эффект, проявляющийся снижением частоты приступов удушья и потребности в короткодействующих β_2 -агонистах. Наряду с клиническим эффектом, регистрировалось улучшение показателей бронхиальной проходимости после лечения.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали клиническое улучшение на фоне проводимой терапии монтелукастом у больных с легким и среднетяжелым течением БА.

В российском проекте "Суффикс" приняли участие пациенты 83 аллергологов-иммунологов и 14 педиатров Москвы и Санкт-Петербурга. В течение 8 нед. аллергологи наблюдали 415, а педиатры — 70 детей с БА. Все это время больные получали монтелукаст. Катамнез пациентов осуществлялся в течение 1 мес. после прекращения приема препарата.

Всего в данном исследовании участвовали 485 детей в возрасте от 6 до 18 лет с подтвержденным диагнозом БА. Из них большая часть (400 человек) лечились амбулаторно, а меньшая (85 человек) — в стационаре. Преобладала атопическая форма БА (у 80 % и 92 % соответственно). Среди детей, наблюдающихся у аллерголога, легкое интермиттирующее течение заболевания было у 4 %, легкое персистирующее — у 38 %, среднетяжелое — у 58 %. В группе пациентов педиатра легкое интермиттирующее течение регистрировалось у 4 %, легкое персистирующее — у 34 %, среднетяжелое — у 61 % (рис. 1).

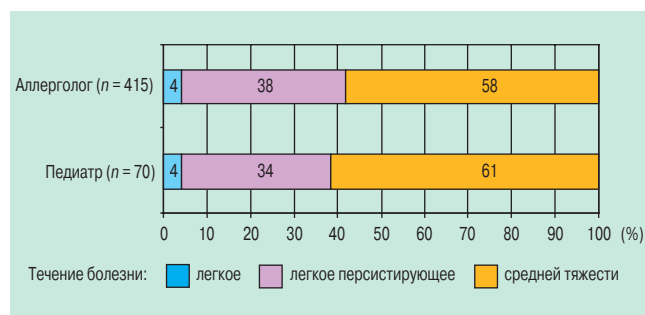


Рис. 1. Распределение больных по тяжести течения бронхиальной астмы

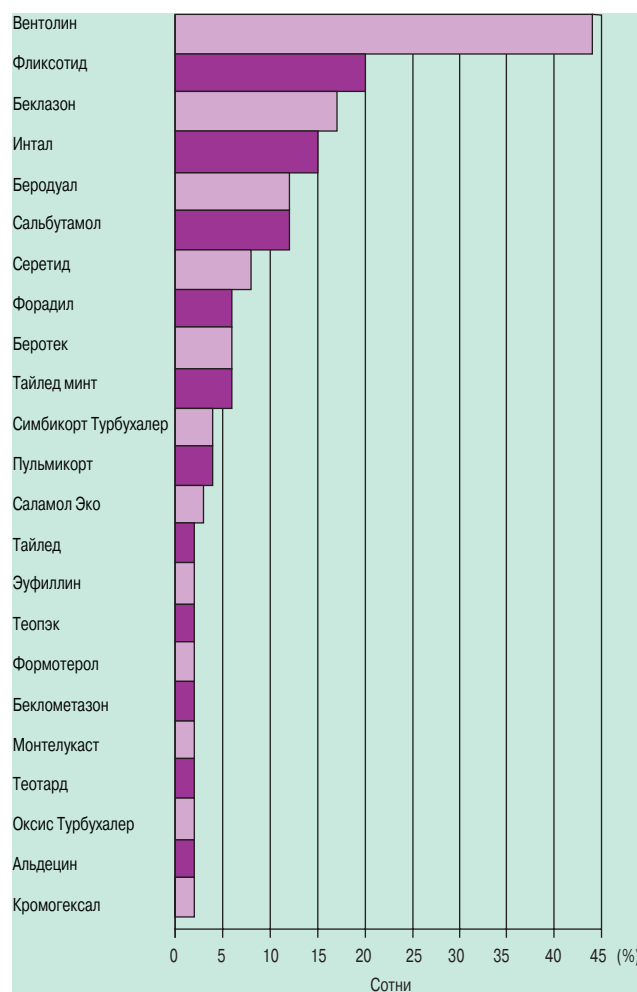


Рис. 2. Предшествующая терапия бронхиальной астмы у включенных в исследование больных

При анализе частоты дневных и ночных симптомов во время 1-го визита выявлены следующие данные: ежедневные дневные симптомы возникали у 30 % детей, несколько раз в неделю — у 42 %, реже 1 раза в неделю — у 28 %. Ночные приступы удушья чаще 1 раза в неделю были у 30 % больных, чаще 2 раз в месяц — у 28 %, не менее 2 раз в месяц — у 41 %. У 12 % детей приступы затрудненного дыхания возникали эпизодически.

По данным 1-го визита, дети с БА получали разнообразные фармакологические препараты, среди которых сальбутамол занимал ведущую позицию (рис. 2). Причем $\sim 1/3$ пациентов получали ингаляции β_2 -агонистов короткого действия каждый день (некоторые из них по несколько раз в день). Другая часть больных употребляла их несколько раз в неделю или эпизодически.

При включении в исследование больным детям назначался монтелукаст в дозе от 5 до 10 мг в сутки в зависимости от возраста. Эффективность препарата оценивалась при каждом из 3 визитов в течение 8 нед. на основании динамики клинических симптомов и потребности в медикаментозных средствах.

В результате проведенного исследования было установлено, что регулярность приема монтелукаста больными была высокой (рис. 3). Аллергологи и педиатры отметили высокую приверженность лечению

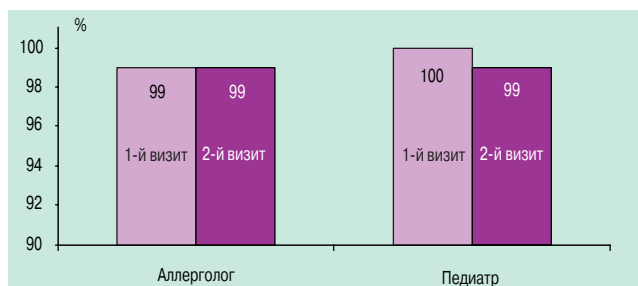


Рис. 3. Регулярность приема монтелукаста больными на протяжении всего проекта

и удобство применения препарата. Практически все пациенты получили полный курс лечения данным препаратом.

Переносимость монтелукаста была хорошей и очень хорошей. По данным аллергологов, хорошая переносимость регистрировалась у 98 % пациентов, а по данным педиатров — у 100 %. Побочных реакций препарат не вызывал. Лишь у 5 детей отмечалась тошнота в 1-е сут. приема, однако это не было основанием для его отмены.

На фоне применения монтелукаста наблюдалась положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты и тяжести клинических симптомов. К 3-му визиту количество пациентов с дневными симптомами БА реже 1 раза в нед. увеличилось с 28 до 80 %, а количество больных с ночными симптомами не чаще 2 раз в мес. — с 41 до 83 %. Ко 2-му визиту уже у $2/3$ пациентов удалось уменьшить количество ингаляций β_2 -агонистов короткого действия. Снизить дозу иГКС стало возможным у 86 % пациентов. Изменения режима предшествовавшей терапии на фоне приема монтелукаста представлены на рис. 4.

Эффективность терапии монтелукастом оценивалась как очень хорошая в 41 % случаев, хорошая — в 49 %, удовлетворительная — в 7 %. Препарат оказался неэффективным у 3 % больных. По мнению аллергологов-иммунологов и педиатров, эффективность препарата — 91–97 % (рис. 5).

Таким образом, с помощью препарата монтелукаст удалось снизить частоту дневных симптомов до

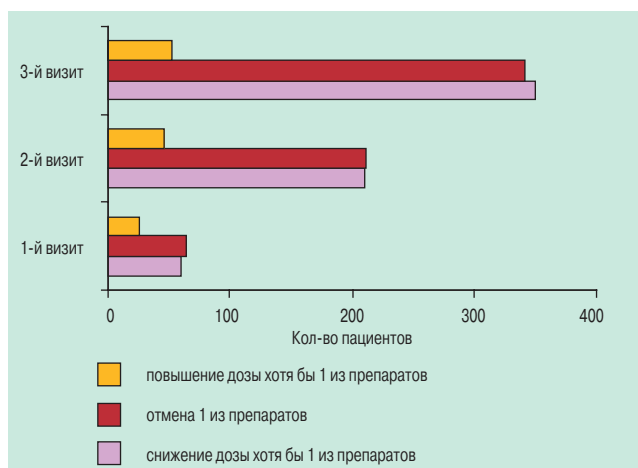


Рис. 4. Благоприятные изменения в терапии на фоне применения монтелукаста

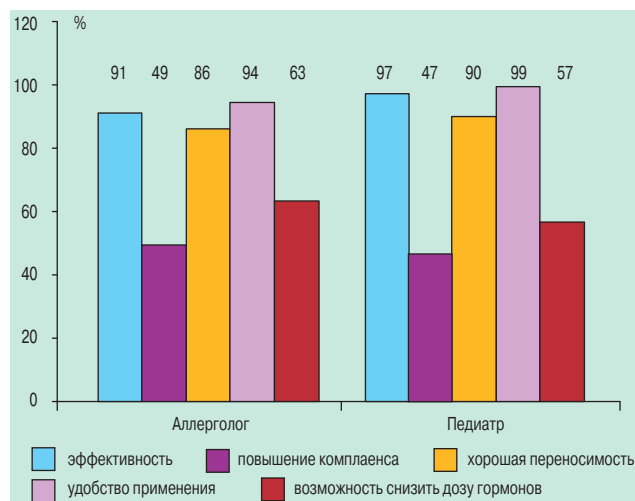


Рис. 5. Эффективность и преимущества монтелукаста, по мнению специалистов

уровня < 1 раза в неделю, добиться снижения частоты симптомов в дневное и ночное время суток, уменьшить потребность в β_2 -агонистах короткого действия, достичь ремиссии заболевания у большинства пациентов с БА, участвующих в данном исследовании. Включение монтелукаста в терапию детей с БА позволяет достичь эффекта в 1-й день лечения. Улучшение бронхиальной проходимости, по данным пикфлоуметрии, наступало уже в пределах 2 ч после перорального приема 1 дозы. После отмены монтелукаста (в течение 3–6 мес.) не наблюдалось рикошетного усиления симптомов болезни.

Заключение

1. Монтелукаст является эффективным и безопасным препаратом для детей с БА.
2. На фоне приема монтелукаста удается снизить потребность в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов и иГКС.
3. Включение препарата в терапию детей с БА повышает комплаенс пациента, облегчает течение заболевания, улучшает самочувствие и эмоциональное состояние больных.
4. Препарат удобен для применения, что позволяет соблюдать регулярность и длительность его приема.

Литература

1. Ревакина В.А., Fenne H.A. Современная тактика ведения детей с бронхиальной астмой. Мед. совет 2008; 5–6: 23–26.
2. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 1999; 159 (9): 941–955.
3. Mak V.H., Melchor R., Spiro S.G. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroid. Eur. Respir. J. 1992; 5 (9):1068–1074.
4. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343 (26): 1902–1909.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
**для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР^{®†}.

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей – начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GAZLEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

5. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", 3-е изд. М.; 2008.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA): Пересмотр 2007 г. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
7. Miller A.L., Lukacs N.W. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2004; 24 (4): 667–683, vii.
8. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL, consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34.
9. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 381–390.
10. Kemp J.P., Kemp J.A. Management of asthma in children. *Am. Fam. Physician* 2001; 63 (7): 1341–1348.
11. Malonne H., Lachman A., Van den Brande P. Impact of montelukast on symptoms in mild-to-moderate persistent asthma and exercise-induced asthma: results of the asthma survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18 (8): 512–519.
12. Maspero J.F., Dueñas-Meza E., Volovitz B. et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17: 96–104.

Информация об авторах

Ревякина Вера Афанасьевна – д. м. н., проф., зав. отделением аллергологии НИИ питания РАМН; тел.: (495) 613-71-01; e-mail: 5356797@mail.ru

Агафонов Алексей Сергеевич – научный сотрудник отделения аллергологии НИИ питания РАМН; тел.: (495) 613-71-01; e-mail: 5356797@mail.ru

Лаврова Татьяна Евгеньевна – научный сотрудник отделения пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН; тел.: (495) 134-14-17
Филатова Татьяна Алексеевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения аллергологии НИИ питания РАМН; тел.: (495) 613-71-01; e-mail: 5356797@mail.ru

Поступила 31.03.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-053.2-085.234

А.В.Никитин, И.Э.Есауленко, О.Л.Шаталова

Анализ эффективности лечения лазеропунктурой хронического риносинусита у больных бронхиальной астмой

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10

A.V.Nikitin, I.E.Esaenko, O.L.Shatalova

Treatment of chronic sinusitis in patients with bronchial asthma using laser puncture

Summary

To improve efficacy of treatment of chronic rhinosinusitis in moderate asthma, the authors irradiated the patients' biological active points by low-intensity infrared laser beams. This led to significant improvement in clinical, instrumental, and spirometric parameters of asthma and radiological parameters of co-existing rhinosinusitis.

Key words: bronchial asthma, laser puncture, biological active points, low-intensity infrared laser.

Резюме

С целью повышения эффективности лечения хронического риносинусита у больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести применяли лазеропунктуру путем воздействия на биологически активные точки низкоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного спектра. Клиническая эффективность лечения проявлялась заметно выраженной положительной динамикой клинических, инструментальных и спирометрических показателей в отношении бронхиальной астмы, а также сопутствующего риносинусита, что подтверждалось рентгенологическими данными.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лазеропунктура, биологически активные точки, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Многочисленные клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о влиянии полости носа и околоносовых пазух на функцию легких, а также о взаимосвязи процессов в легочной ткани с функциональным состоянием слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [1–3]. По данным различных авторов, патологические изменения полости носа и околоносовых пазух встречаются у 80–100 % больных бронхиальной астмой (БА) [1, 2]. Выключение из дыхания полости носа приводит к уменьшению глубины дыхательных движений, снижению легочной вентиляции в среднем на 15–16 % и изменению внутригрудного давления [2, 3]. Сопутствующий хронический риносинусит при БА рассматривается как значимый фактор, индуцирующий обострения, утяжеляющий течение основного заболевания, а также повышающий устойчивость к проводимой медикаментозной терапии [3, 4]. Тяжелые симптомы риносинусита (частое чихание, обильные выделения из носа, затрудненное носовое дыхание, зуд, слезотечение, головная боль, ощущение дискомфорта, обусловленные рефлекторным раздражением рецепторов полости носа и изменением тонуса сосудов черепа, а также нарушением ликворооттока) особенно пагубно влияют на работоспособность лиц, занимающихся умственным трудом. Состояние усугубляет возникающая при нарушении носового дыхания гипоксия, т. к. газообмен снижается на 30–40 % [4, 5].

Современная терапия БА должна рационально сочетать медикаментозные и немедикаментозные методы на фоне гипоаллергенного режима [6, 7].

Среди немедикаментозных методов все большее значение приобретает низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), позволяющее индивидуализировать лечение в соответствии с клинико-патогенетическими особенностями заболевания путем нейроэндокринной иммуномодуляции и эффективной терапии у пациентов с сопутствующей патологией (в частности ЛОР-органов).

Количество людей, страдающих хроническим риносинуситом (как аллергической, так и инфекционной этиологии), постоянно возрастает. Существующие методы лечения (сосудосуживающие препараты местного действия, пероральный прием антигистаминных средств) малоэффективны и приводят лишь к временному улучшению [4, 8]. В этой ситуации применение НИЛИ оказывает дополнительный положительный терапевтический эффект.

Цель работы — изучить эффективность лазеропунктуры в лечении больных БА с сопутствующим риносинуситом.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 53 больных от 19 до 62 лет; (44 % — мужчины, 56 % — женщины) смешанной формой БА средней степени тяжести в фазе обострения с умеренно выраженной бронхиальной обструкцией. Заболевание протекало без осложнений, его длительность составляла от 2 до 17 лет.

У всех пациентов признаками обострения являлись ежедневные приступы удушья до 3–5 раз в сутки,

приступообразный кашель (преимущественно с вязкой мокротой), плохой сон вследствие дыхательного дискомфорта, аускультативно выслушивались рассеянные сухие хрипы различной интенсивности. При исследовании функции внешнего дыхания выявлялись значительные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, значительное снижение жизненной емкости и вентиляционной способности легких, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) от 60 до 80 %_{дож.}, суточные колебания пиковой скорости выдоха > 30 %.

Пациенты всех групп были проконсультированы ЛОР-специалистом, и у них определялись симптомы поражения околоносовых пазух либо их сочетанного воспаления, что подтверждалось рентгенологическими данными. У обследуемых имелись признаки поражения гайморовых пазух, что проявлялось головными болями в лобно-височной области, чувством заложенности носа, скудным гнойным насморком из обеих половин носа, слезотечением и светобоязнью, притуплением либо исчезновением обоняния и вкуса. Все пациенты жаловались на затрудненное носовое дыхание с постоянным или периодическим ощущением заложенности носа. Пароксизмы чихания, чаще по утрам, были у 31 человека, обильное отделяемое — у 11. Оба этих симптома заболевания сочетались у 26 пациентов. Нарушение обонятельной функции носа выявлено у 44 обследованных, из них у 8 диагностирована anosmia, у 19 — гипосмия I степени, а у 12 — II степени. При риноскопии резкая отечность нижних носовых раковин выявлена у 27 человек, умеренная — у 26, цианотичность слизистой оболочки носовых раковин — у 12.

В зависимости от применяемого метода лечения все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 пациентов, которым наряду со стандартной медикаментозной терапией была проведена лазеропунктура посредством НИЛИ биологически активных точек (БАТ). Лазерное воздействие осуществляли с помощью аппарата "Мустанг 021" фирмы "Техника" (Россия) путем наружного облучения 6–8 БАТ магнитолазеропунктурной насадкой МА-1 в импульсном режиме (длина волны — 0,89 мкм, мощность импульса — 5 Вт, частота модуляции — 10 Гц, плотность потока мощности — 10 мВт/см², постоянное магнитное поле с магнитной индукцией — 60 мТс, экспозиция — до 25 с). Облучали следующие точки: "хэ-гу" (GI4), "ле-цюе" (P7), "ин-сян" (GI 20) и "чи-цзе" (P5), "цзя-би" (PC15), "шан-син" (VG23), AP22 — симметрично через день. Курс лечения включал в себя 10 процедур 1 раз в день. 2-я группа (25 человек) была пролечена только медикаментозно.

В ходе стандартной медикаментозной терапии, применяемой во всех группах, использовали β_2 -агонисты ингаляционно, глюкокортикостероиды, теofilлины, муколитики, мембраностабилизирующие препараты, а также сосудосуживающие средства интраназального применения.

Эффективность лечения оценивалась на основании жалоб (частота возникновения приступов удушья, наличие кашля, заложенности носа, снижение

обоняния и др.), физикального исследования (аускультативно — динамика сухих хрипов в легких) инструментальных показателей (ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ, пиковой скорости выдоха — ПСВ, максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ — МОС_{25–75}).

Больным проводили рентгенологическое исследование околоносовых пазух с целью обнаружения локализации воспалительного процесса.

У всех пациентов дважды (при поступлении и незадолго перед выпиской) производили общий анализ крови, мочи, исследование мокроты, биохимическое исследование крови.

Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента—Фишера.

Результаты и обсуждение

Динамика клинических показателей у больных БА с сопутствующим хроническим риносинуситом под влиянием разных видов лечения представлена в табл. 1. Быстрее всего основные клинические признаки нормализовались у больных 1-й группы. У них достоверно раньше, по сравнению со 2-й группой, прекращались приступы удушья или уменьшалось их количество ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$, где p_1 — достоверность между исходными и конечными значениями в 1-й группе, p_2 — достоверность между исходными и конечными значениями во 2-й группе.), снижалось число сухих хрипов в легких ($p_1 < 0,01$; $p < 0,05$; p — достоверность различий между показателями в 1-й и 2-й группах).

В 1-й группе пациентов значительно быстрее протекала регрессия симптомов, обусловленных сопутствующим риносинуситом, о чем свидетельствовало уменьшение болевого синдрома, заложенности носа и насморка ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$), восстановление вкуса и обоняния ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$), отсутствие затемнения при контрольной рентгенографии околоносовых пазух ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Наиболее высокие показатели функции внешнего дыхания (ФВД) за более короткие сроки были получены в 1-й группе больных, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 2.

Необходимо отметить, что такие изменения показателей — более чем на 50 % — регистрировались

Таблица 1
Динамика клинических показателей у больных
в днях ($M \pm m$)

Основные симптомы	Больные БА с риносинуситом		p
	1-я группа	2-я группа	
Приступы удушья	6,8 ± 0,3	15,2 ± 0,3	< 0,05
Сухие хрипы	9,3 ± 0,2	16,1 ± 0,3	< 0,05
Заложенность носа, насморк	7,2 ± 0,4	13,5 ± 0,3	< 0,05
Головные боли	5,9 ± 0,3	11,9 ± 0,2	< 0,05
Снижение пневматизации пазух носа	9,5 ± 0,2	16,3 ± 0,2	< 0,05
Длительность заболевания	12,7 ± 0,3	16,7 ± 0,3	< 0,05

Таблица 2
Динамика основных показателей ФВД ($M \pm m$)

Показатели ФВД, %		Больные БА с риносинуситом		p
		1-я группа	2-я группа	
ЖЕЛ	исходно	50,4 ± 5,6	49,3 ± 4,2	< 0,01
	10–12-й дни	87,5 ± 2,4	70,4 ± 2,3	
	p*	< 0,05	< 0,05	
ОФВ ₁	исходно	45,4 ± 2,6	46,2 ± 1,7	< 0,05
	10–12-й дни	88,6 ± 3,8	64,5 ± 2,1	
	p*	< 0,05	< 0,05	
ПСВ	исходно	43,5 ± 3,3	44,2 ± 2,8	< 0,05
	10–12-й дни	89,3 ± 2,1	68,2 ± 1,2	
	p*	< 0,05	< 0,05	

Примечание: p – достоверность различий между показателями в 1-й и 2-й группах; p* – достоверность различия между исходным и конечным значениями показателя.

уже в середине курса лечения и были более значительны, чем во 2-й группе, но максимальное улучшение происходило к концу курса терапии.

Оценка переносимости терапии производилась на основании жалоб пациентов и данных объективного обследования. Сразу после проведения лазеропунктуры с положительным эффектом у больных наблюдалось стойкое уменьшение объема нижних носовых раковин, что сопровождалось прогрессивным улучшением носового дыхания. После 1-й процедуры носовое дыхание улучшалось на период 6–8 ч, после 2-й процедуры – 10–12 ч. После окончания курса регистрировалось стойкое улучшение носового дыхания через обе половины носа. Приступы периодической заложенности носа к 10-м сут. отмечены лишь у 4 человек, но они легко купировались однократным введением сосудосуживающих средств. К 30-му дню данный симптом заболевания полностью исчез.

Заключение

Таким образом, применение лазеропунктуры является эффективным методом лечения больных БА с сопутствующим риносинуситом и позволяет пол-

ностью восстановить дыхательную функцию полости носа, достоверно раньше уменьшить количество приступов, улучшить и восстановить дренаж бронхов, сократить продолжительность заболевания и удлинить сроки ремиссии. Целесообразно включить данный метод лазеротерапии в комплекс лечебных мероприятий у больных БА с сопутствующим риносинуситом.

Литература

1. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии: Информ.-метод. сборник. М.: ТОО "Фирма "Техника"; 1996.
2. Овчинников Ю.М., Овчаренко С.И., Овчинников Ю.А. и др. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и местно действующие глюкокортикостероиды в лечении аллергического риносинусита, сочетанного с бронхиальной астмой. Новости оторинолар. и логопатол. 2001; 3: 93–96.
3. Пальчун В.Т., Устьянов Ю.А., Дмитриев Н.С. Параназальные синуситы. М.; 1982.
4. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Изд-во "Миклош"; 2002.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2.
6. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмаподобные состояния. Рус. мед. журн. 2002; 5: 232–235.
7. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакотерапия бронхиальной астмы с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. Тер. арх. 2003; 3: 73–77.
8. Чучалин А.Г. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. М.: Изд-во "Грантъ"; 1999.

Информация об авторах

Никитин Анатолий Владимирович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМА им. Н.Н.Бурденко; тел.: (4732) 36-68-31

Есауленко Игорь Эдуардович – д. м. н., проф., ректор ВГМА им. Н.Н.Бурденко; тел.: (4732) 59-89-90

Шаталова Ольга Леонидовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМА им. Н.Н.Бурденко; тел.: (4732) 53-11-56; e-mail: lib5@vsma.ac.ru

Поступила 30.06.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-06:616.211/216-002.2-085.849.19

Ю.Л.Винштот¹, К.Э.Гулицкий¹, Г.Б.Зеленин²

Новая методика неинвазивного обследования легких на основе применения Vibration Response Imaging

1 – компания Deep Breeze: 2 Hailan St. PO Box 140, North Industrial Park, Or-Akiva, 30600 Israel;

2 – компания "Рослин Медикал": 123610, Москва, Краснопресненская наб., 12, оф. 1708

Yu.L. Vinshtok, K.E. Gulitsky, G.B. Zelenin

Novel technique of non-invasive lung investigation with Vibration Response Imaging

Key words: Vibration Response Imaging (VRI), vibration energy, lung sounds, Quantitative Lung Data (QLD), regional distribution of lung sounds, envelope of acoustic signals (EVP), Deep Breeze.

Ключевые слова: вибрационная диагностика и визуализация легких, энергия вибрации, легочные звуки, количественная оценка легочных звуков, региональная оценка легочных звуков, энергетическая огибающая акустического сигнала, *Deep Breeze*.

Аускультация легочных звуков является важным элементом объективного осмотра больного. Со времени изобретения Р.Лаэннеком стетоскопа в 1816 г. аускультация обеспечивает врача важной клинической информацией. К сожалению, стетоскоп, прошедший многолетнюю эволюцию, несмотря на широту применения в повседневной врачебной практике, является недостаточно совершенным инструментом. Его возможности ограничены различными техническими характеристиками и степенью чувствительности, зависящими от производителя, с одной стороны, и уровнем интерпретации, обусловленной аускультативными навыками врача, — с другой [1, 2]. Таким образом, субъективный метод обследования посредством стетоскопа может быть источником расхождений и противоречий в оценке характера легочных звуков [3]. В ряде работ [1, 4] правомерно ставится под вопрос точность и, как следствие, диагностическая ценность стетоскопа.

Появление и развитие вычислительной техники дало толчок к исследованию дыхательных звуков посредством цифровых технологий с целью разработки методики обследования легких, которая могла бы давать объективные, точные, воспроизводимые данные, характеризующие с высокой вероятностью физиологическое состояние дыхательной системы.

Новые поколения компьютеров, позволяющие значительно ускорить процесс обработки информации, дали возможность перейти от "компьютеризированного стетоскопа" к оценке физиологического состояния легких на основе мультифокального анализа. Пространственную информацию, полученную с помощью легочных звуков, записанных одновременно в различных местах грудной клетки, можно оценить с помощью методов визуализации акустической информации [5]. Анализ этих данных позволяет расширить знания о патофизиологии протекающего респираторного заболевания, которые могут применяться в клинической практике [6].

Технология Vibration Response Imaging

Vibration Response Imaging (VRI — технология вибрационной диагностики и динамической визуализации легких) является новейшим методом визуальной и количественной оценки акустических сигналов легких. Она основана на регистрации вибрации, возникающей при прохождении воздуха по проводящим путям легких, и последующей компьютерной обработке полученных данных с целью построения динамических изображений.

В основе разработки вибрационной диагностики и динамической визуализации легких лежит общепринятая концепция возникновения легочных звуков. Инспираторные легочные звуки появляются вследствие турбулентности воздушных потоков на уровне лobarных или сегментарных бронхов [1, 6], в то время как экспираторные звуки — на более проксимальном уровне вследствие интраламнарных потоков [1]. Генерируемая при этом энергия вибрации после прохождения и фильтрации через паренхиму легких и окружающие ткани передается на поверхность грудной клетки [6], где регистрируется с помощью датчиков. Параметры записываемой с поверхности тела вибрации зависят от структурных и функциональных особенностей легких, а также имеют различный характер при вдохе и выдохе [1].

Система акустической визуализации

Система VRIxp (*Deep Breeze Ltd.*, Израиль) является коммерческой системой на основе VRI (рис. 1). Она предназначена для компьютеризированного обследования легких без радиационного облучения.

Аппаратное обеспечение системы VRI-XP представляет собой 2 матрицы (*V-arrays*), каждая из которых состоит из 20 пьезоэлектрических контактных сенсоров (*Meditron ASA*, Норвегия) с линейным частотным откликом в диапазоне частот 50–400 Гц



Рис. 1. Система VRixp

Рис. 2. Матрицы, закрепленные на спине пациента посредством вакуума

с точностью ± 2 дБ. Расстояние между центрами сенсоров — 4 см по горизонтали и 5 см по вертикали. Сенсоры закрепляются на спине пациента с помощью слабого вакуума, постоянная величина которого во время записи контролируется системой (рис. 2).

Записанные как цифровой сигнал данные дыхания представляются в виде кривой изменения его интенсивности во времени. Для уменьшения помех, связанных с движением грудной клетки и межреберных мышц, а также сердечных тонов, применяются фильтры в диапазоне 150–250 Гц. Обработанные сигналы объединяются и делятся на отдельные кадры с интервалом 0,17 с для создания динамического изображения (рис. 3). Анализ сигналов включает в себя использование 4 алгоритмов: 1) вычисление изменения интенсивности сигналов во времени и вычисление динамической шкалы интенсивности энергии посредством градации серого цвета; 2) обнаружение влажных хрипов; 3) обнаружение сухих хрипов; 4) региональная оценка функционирования легких. Это позволяет системе VRixp не только про-

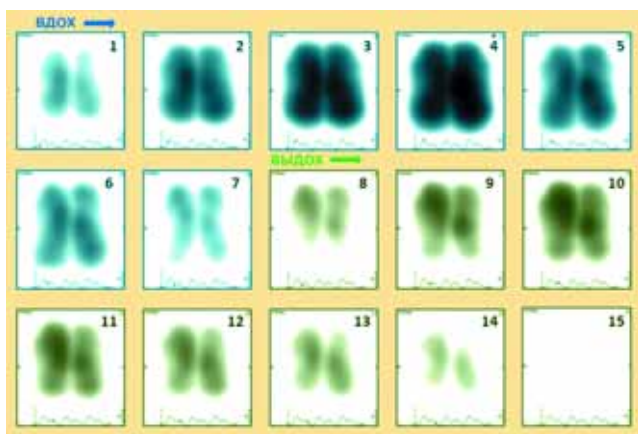


Рис. 3. Покадровое изображение дыхательного цикла (вдох—выдох)

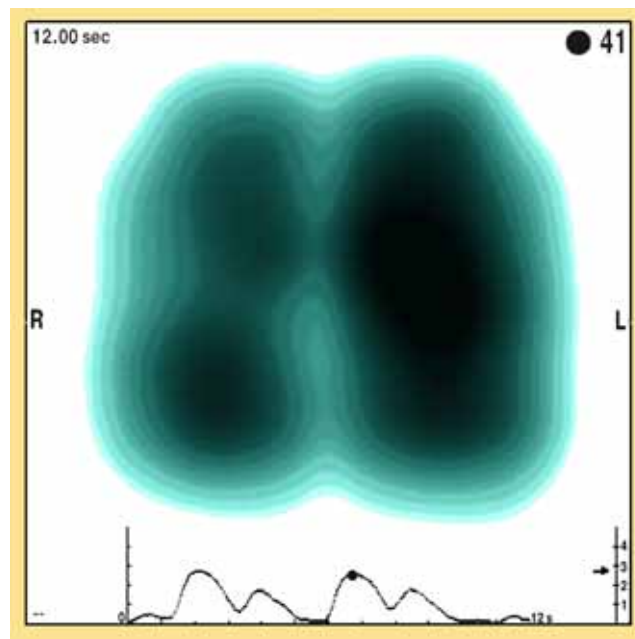


Рис. 4. Кадр максимальной энергии

тельного цикла и автоматически распознать и локализовать хрипы, но и количественно оценить полученные данные и, как результат, дать оценку состояния легких в реальном времени.

Результаты вибрационной диагностики и динамической визуализации легких могут быть представлены в нескольких вариантах: динамическое изображение (в режиме кинопетли или в режиме "кадр за кадром"), отдельное изображение в момент максимальной энергии вибраций (кадр MEF — *maximum energy frame*), график энергии вибрации и таблица количественных данных (региональное распространение энергии вибрации). Результаты проведенной записи пациента могут быть сохранены на жестком диске системы или загружены на компакт-диск или флэш-накопитель, а затем распечатаны для истории болезни.

Воспроизведение динамического изображения

Графическое изображение, выраженное в виде серой шкалы интенсивности сигналов, отфильтрованных в выбранном диапазоне частот и изменяющихся по времени, является динамической картиной VRI. Энергия вибрации, полученная во время записи, "нормализуется" и результат отражается на шкале интенсивности от 0 до 4. Энергия вибрации высокой интенсивности представлена темными цветами от темно-серого до черного, энергия вибрации низкой интенсивности — светло-серым, а отсутствие вибрации — белым цветом.

Системный интерфейс позволяет производить выбор и оценку статического изображения в любой точке вдоха и выдоха. Изображение, полученное на пике вдоха (рис. 4), представляет собой распределение энергии вибрации дыхательного цикла при максимальном значении ее средней величины и называется кадром MEF.

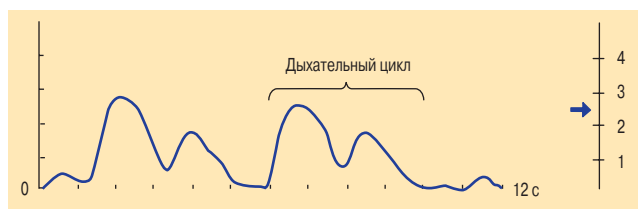


Рис. 5. График вибрационной энергии

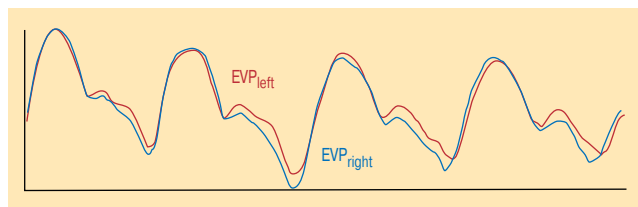


Рис. 6. График EVP

График энергии вибрации

Динамическая картина дополнительно включает в себя график средней энергии вибрации всех сенсоров. Он представляет собой графическое изображение изменения интенсивности энергии вибрации по линейной шкале времени за период записи. Каждый дыхательный цикл представлен, как правило, 2 пиками — вдоха и выдоха (рис. 5). При анализе графика значение имеют продолжительность дыхательного цикла в целом, взаимоотношение фазы вдоха и выдоха, общий уровень интенсивности сигнала, уровень интенсивности на вдохе и выдохе и форма графика. Кроме того, система позволяет анализировать кривую, являющуюся энергетической огибающей записанного сигнала (EVP). Для анализа используются средние величины EVP сигналов (рис. 6), полученных от левой (EVP_{left}) и правой (EVP_{right}) матриц.

Количественная региональная оценка

Область каждого легкого делится на 3 региона в соответствии с группами микрофонов: 2 верхних ряда микрофонов составляют верхний, 2 средних — средний и 2 нижних — нижний регион. Система позволяет определить относительную величину интенсивности вибрации каждого региона легких к суммарной интенсивности всех сигналов (100 %) в процентном соотношении. После получения данных алгоритм выделяет относительный уровень энергии каждого региона из общего уровня вибрационной энергии. Информация по региональному распределению ин-

тенсивности энергии вибрации представлена в виде таблицы процентных соотношений, схожей с таблицей количественных результатов вентилиционно-перфузионной скintiграфии. Эти данные определяются как *quantitative lung data*, или QLD (таблица).

Обнаружение влажных и сухих хрипов

Влажные хрипы акустически представляют собой короткие прерывистые звуки, характеризующиеся графически внезапным резким подъемом интенсивности записанного сигнала с последующим более плавным снижением [1]. VRI не делает различия между разными типами влажных хрипов и выявляет их на графике сигнала как максимальные пики, соответствующие морфологическим параметрам, описанным *N.Gavriely* [7]

Сухие хрипы характеризуются акустически синусоидальной формой сигнала и плавным изменением несущей частоты в направлении высоких частот [1]. Алгоритм распознавания сухих хрипов в VRI обрабатывает записанный сигнал посредством метода дигитального разложения Фурье. Максимальные пики в диапазоне частот 100–700 Гц оцениваются в соответствии с эмпирическими спектральными критериями, сформулированными *N.Gavriely* [7].

Повторяемость результатов

Повторяемость результатов является предварительным необходимым условием разработки клинического метода визуализации дыхательных звуков. *N.Gavriely* и *M.Mahaghan* [8] показали, что при повторных записях спектральные характеристики звуков дыхания на вдохе и выдохе существенно не различаются. В свою очередь, *T.M.Maher et al.* [9] посредством технологии VRI обнаружили, что у здоровых индивидуумов с течением времени количественные показатели дыхания (включая интенсивность сигналов, отраженных графически) также значительно не изменяются. Анализ был проведен при 1-сторонней и перекрестной оценке записей, полученных через различные промежутки времени. *M.Yigla et al.* [10] выявили отличительные и предсказуемые особенности, присущие визуальной динамической картине дыхания здоровых индивидуумов и подтвержденные количественными данными. Эти характерные особенности составляют стандартную динамическую картину VRI, используемую для сравнения с динамической картиной при различных легочных патологиях.

Обзор литературы

Вслед за работами, подтверждающими повторяемость VRI картины у здоровых пациентов, были проведены исследования, целью которых было выявить возможности системы при различных легочных заболеваниях. *R.Mor et al.* [11] использовали визуализацию распространения дыхательных звуков как конкретный и чувствительный метод дифференциации

Таблица
Данные QLD

	Right, %	Left, %
Upper	12	17
Middle	15	19
Lower	18	19
TOTAL	45	55

между здоровыми легкими и легкими при пневмонии и плевральном выпоте. Клинические исследования *D. Anantham et al.* [12] демонстрируют высокую степень соответствия данных VRI и рентгенографии в определении плеврального выпота.

При анализе динамической картины и графика изменения энергии вибрации дыхательных звуков пациентов с острым приступом бронхиальной астмы (БА), по сравнению со здоровыми, *R. P. Dellinger et al.* [13] выявили, что сужение дыхательных путей сопровождается снижением интенсивности дыхательных звуков на вдохе и повышением — на выдохе. Использование VRI при остром приступе БА демонстрирует также значительную асинхронность в распространении дыхательных звуков между правым и левым легкими, подтвержденную как динамической картиной, так и при сравнении кривых EVP. После применения бронхолитиков асинхронность значительно снижается на фоне улучшения клинического состояния [14]. В работе *K. K. Guntupalli et al.* [15] выявлены возможности применения VRI для дифференциальной диагностики между БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с точностью 85 %, по сравнению с клинической диагностикой. Качественные и количественные (региональная оценка) данные, полученные с помощью этой методики, позволяют определить более четкие различия между этими заболеваниями и применять VRI для оптимизации и прогнозирования результатов лечения.

Снижение интенсивности легочных звуков является устойчивым индикатором обструктивной болезни и обструкции воздушных путей инородным телом при 1-стороннем проявлении или в сочетании с наличием сухих хрипов и кашля [16]. *H. D. Becker et al.* [17] изучали возможность использования технологии VRI при обструкции центральных дыхательных путей и для оценки результатов оперативной бронхоскопии. Было показано, что локализация источника обструкции центральных дыхательных путей оказывает влияние на расположение области снижения энергии вибрации. Исследования, проведенные *L. Bentur et al.* [18], продемонстрировали возможности системы VRI при подозрении на аспирацию инородного тела в педиатрической практике. В работе *M. Blanco et al.* [19] демонстрируется использование динамической картины VRI для пневмоторакса, при котором она характеризуется снижением интенсивности энергии вибрации в пораженной области легкого в течении всего дыхательного цикла.

S. Jean et al. [20] описали влияние ошибочной 1-сторонней интубации легких на распределение интенсивности дыхательных звуков. Результаты работы демонстрируют значительную диспропорцию между вентилируемым и невентилируемым легким, что позволяет рассматривать VRI как дополнительный быстрый и эффективный метод подтверждения правильного размещения эндотрахеальной трубки. *I. Cinel et al.* [21] описали возможности применения данной методики при ошибочной интубации пищевода.

Определение показаний к резекции легких, особенно при наличии опухоли, зависит от прогнозиро-

вания их послеоперационной функциональности, т. к. хроническая обструкция воздушного потока часто сопутствует раку легких. В таких случаях рекомендуется перфузионная сцинтиграфия. Недавнее исследование *R. C. Morice et al.* [22] показало отсутствие значительной разницы между методикой VRI и сцинтиграфией для прогноза функциональности легких после хирургического лечения. Высокая степень корреляции между VRI и сцинтиграфией также была продемонстрирована при проведении сравнительной оценки состояния пересаженного легкого до и после 1-сторонней трансплантации легких [23].

Аспекты практического применения

Суммируя результаты вышеупомянутых исследований, следует остановиться на аспектах применения VRI в практической медицине.

1. **Аспект массовости.** Методика дает возможность производить скрининг больших групп населения благодаря быстрой и простой процедуре записи пациента.
2. **Экономический аспект.** Отсутствие необходимости в специальном помещении и расходных материалах, связанных с эксплуатацией прибора, а также его мобильность позволяют использовать аппаратуру почти повсеместно со значительным экономическим эффектом по сравнению с другими визуальными методами обследования.
3. **Аспект безопасности.** Методика не подразумевает применения рентгеновского или какого-либо другого излучения, а использует вибрацию, возникающую естественным путем. Правомочно говорить о полной безопасности данной методики как для пациентов, так и для медицинского персонала. Процедура записи может быть повторена многократно в течение различных промежутков времени. Думается, вибрационная диагностика с динамической визуализацией легких является единственным визуальным методом обследования легких беременных женщин, безопасным для плода.
4. **Клинический аспект.** На основании проведенных исследований и накопленного опыта в настоящее время методика может применяться в практической медицине в нескольких направлениях:
 - дополнительная методика диагностики легочных заболеваний;
 - легкий и дешевый способ мониторинга эффективности терапии при острых и хронических состояниях (БА, ХОБЛ, пневмония, плевральный выпот, пневмоторакс);
 - контроль эффективности и диагностика осложнений при бронхоскопии и интервенционных бронхоскопических процедурах;
 - оценка функциональности при операциях на легких, включая трансплантацию;
 - диагностика инородных тел дыхательных путей, не визуализируемых другими методами;
 - оценка состояния легких курящих пациентов.

Заключение

Являясь новейшей методикой визуализации и количественной оценки легочных звуков, VRI объединяет в себе новейшие достижения компьютерных технологий и известные принципы обследования легких. Отсутствие облучения и неинвазивность технологии в сочетании с удобством и простотой применения системы VRIxр дают дополнительный качественный инструмент для выявления, диагностики, мониторинга и изучения легочных заболеваний.

Авторы благодарят компанию "Росслин Медикал" за помощь в подготовке статьи. Компания "Росслин Медикал" (www.rosslynmedical.com) является эксклюзивным дистрибьютором системы VRIxр в России и странах СНГ.

Литература

1. Postercamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. *Advances beyond the stethoscope*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (3): 974–987.
2. Abella M., Formolo J., Penney D.G. Comparison of the acoustic properties of six popular stethoscopes. *J. Acoust. Soc. Am.* 1992; 91: 2224–2228.
3. Loudon R.G. The lung exam. *Clin. Chest Med.* 1987; 8 (2): 265–272.
4. Wipf J.E., Lipsky B.A., Hirschman J.V. et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (10): 1082–1087.
5. Kompis M., Postercamp H., Wodicka G.R. Acoustic imaging of the human chest. *Chest* 2001; 120: 1309–1321.
6. Sovijarvi A.R.A., Malmberg L.P., Charbonneau G. et al. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10: 591–596.
7. Gavriely N., Cagell D.W. *Breath sounds methodology*. Los Angeles: CRC Press; 1995. 18–21.
8. Mahaghan M., Gavriely N. Repeatability of measurements of normal lung sounds. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 477–481.
9. Maher T.M., Gat M., Allen D. et al. Reproducibility of dynamically represented acoustic lung images from healthy individuals. *Thorax* 2008; 63: 542–548.
10. Yigla M., Gat M., Meyer J.-J. et al. Vibration Response Imaging technology in healthy subjects. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 845–852.
11. Mor R., Kushnir I., Meyer J.J. et al. Breathe sound distribution images of patients with pneumonia and pleural effusion. *Respir. Care* 2007; 52: 1753–1760.
12. Anantham D., Herth F., Majid A. et al. Vibration Response Imaging in the diagnostic evaluation of pleural effusions: A feasibility study. *Respiration* 2008, DOI: 10.1159/000168784.
13. Dellinger R.P., Parillo J.E., Kushnir A. et al. Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: A case series. *Respiration* 2008; 75 (1): 60–72.
14. Wang Z., Bartter T., Baumann B.M. et al. Asynchrony between left and right lungs in acute asthma. *J. Asthma* 2008; 45 (7): 575–578.
15. Guntupalli K.K., Alapat P.M., Bandi V.D. et al. Evaluation of obstructive lung disease with Vibration Response Imaging. *J. Asthma* 2008; 45 (10): 923–930.
16. Tomanske M., Gerber A.C., Stocker S. et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in children – diagnostic value of symptoms and signs. *Swiss Med. Wkly* 2006; 136: 533–538.
17. Becker H.D., Slawik M., Miyazawa T., Gat M. Vibration Response Imaging (VRI) as a new tool for outcome assessment of interventional bronchoscopy: A prospective pilot study. *Respiration* 2008, DOI: 10.1159/000182972.
18. Bentur L., Livnat G., Hussein D. et al. Dynamic visualization of breath sound distribution in suspected foreign body aspiration: A pediatric case series. *J. Bronchol.* 2007; 14: 156–161.
19. Blanco M., Mor R., Fraticelli A. et al. Breath sound distribution images of patients with pneumothorax and of healthy subjects: Diagnostic yield of Vibration Response Imaging technology. *Respiration* 2008, DOI: 10.1159/000181166.
20. Jean S., Cinel I., Gratz I. et al. Image-based monitoring of one-lung ventilation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 20: 1–7.
21. Cinel I., Jean S., Tay C. et al. Case report: Vibration Response Imaging findings following inadvertent esophageal intubation. *Can. J. Anaesth.* 2008; 3: 172–176.
22. Morice R.C., Jimenez C.A., Eapen G.A. et al. Vibration Response Imaging for the prediction of post operative lung function. *Chest* 2007; 132 (4): 486.
23. Kramer M.R., Raviv Y., Hardoff R. et al. Regional breath sound distribution analysis in single lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1149–1154.

Информация об авторах

Виншток Юрий Львович – клинический консультант компании Deep Breeze; тел.: +972-54-780-0279; e-mail: yuri.vinshtok@deepbreeze.com
 Гулицкий Константин Эдуардович – д. т. н., разработчик алгоритмов компании Deep Breeze; тел.: +972-52-361-0486; e-mail: konstantin.golitski@deepbreeze.com
 Зеленин Герман Борисович – руководитель по новым медицинским технологиям компании "Росслин Медикал" (эксклюзивный представитель Deep Breeze); тел.: (495) 258-15-09; e-mail: zelenin@rosslynmedical.com

Поступила 24.02.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-073



Вибрационный монитор легких VRI-XP™



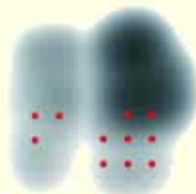
- Регистрация возникающих при дыхании вибраций одновременно в 40 точках грудной клетки
- Компьютерная обработка полученных данных и построение изображений
- Динамическая визуализация легких (режим кинопетли)
- Автоматическое распознавание и локализация хрипов
- Количественная региональная оценка дыхания в легких
- Диагностика пневмонии, астмы, эмфиземы, обструкций, стенозов и инородных тел дыхательных путей, плеврального выпота
- Выявление бессимптомных форм астмы и ХОБЛ
- Контроль после бронхоскопии и операций на легких
- Мониторинг эффективности проводимого лечения



Стандартная картина здоровых легких



ХОБЛ



Бронхиальная астма (красными точками отмечены сухие свистящие хрипы)



Мониторинг терапии астмы (тот же пациент после приема бронхолитиков)



Пневмония (синими точками отмечены влажные хрипы)



Инородное тело в левом легком (пациент - ребенок 8 лет)



Плевральный выпот справа



Тот же пациент после дренирования плевральной полости

Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин

ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

S.I.Ovcharenko, V.A.Kapustina

Chronic obstructive pulmonary disease: particularities in women

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gender differences, susceptibility, women.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гендерные различия, предрасположенность, женщины.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смерти во всем мире [1]. Как известно, ХОБЛ — это хроническое воспалительное заболевание, возникающее под воздействием различных факторов риска, главным из которых является табакокурение, и протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких и с формированием эмфиземы. Она характеризуется частично обратимым или, с течением времени, необратимым ограничением скорости воздушного потока, индуцированным воспалительной реакцией, и проявляется кашлем, продукцией мокроты и нарастающей одышкой. ХОБЛ развивается у предрасположенных лиц и отличается неуклонным прогрессированием, в результате чего развивается хроническая дыхательная недостаточность [2].

Хотя заболевание в первую очередь поражает легкие, для него характерны и значимые системные проявления [3]. В их основе лежат разнообразные механизмы, пока недостаточно изученные. Среди причин развития системных проявлений, помимо гипоксемии, курения, малоподвижного образа жизни, важное место занимает системное воспаление, вовлекающее в процесс различные органы и системы. К основным внелегочным проявлениям ХОБЛ относятся снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия, сердечно-сосудистые эффекты, а также нервно-психические расстройства, проявляющиеся нарушениями памяти и сна, депрессией, возникновением страхов.

До недавнего времени большинство врачей типичным пациентом с ХОБЛ считали пожилого мужчину, страдающего кашлем и одышкой после долгих лет курения, регулярно переносящего сезонные обострения бронхита. Однако клиническая практика последних лет показывает, что контингент пополнили курящие женщины среднего возраста, а в ряде стран, таких как Китай, Индонезия, Южная Азия, — и некурящие женщины, контактирующие с органи-

ческим топливом и продуктами его сгорания. В соответствии со сложившимся стереотипом, когда на прием к терапевту или пульмонологу приходит курящий мужчина с респираторными симптомами, в первую очередь возникает мысль о ХОБЛ, в то время как при консультации женщины со значительным стажем курения и жалобами на состояние органов дыхания наличие этого заболевания, к сожалению, подозревают не сразу.

Как и исследователи сердечно-сосудистой патологии, научное сообщество, занимающееся изучением болезней органов дыхания, в последнее время все больше внимания уделяет влиянию пола пациента на диагностику и лечение ХОБЛ. Используемый в иностранной медицинской литературе термин "род" (*gender*) и применяемый в отечественной — "пол" (*sex*) не являются тождественными. Понятие "пол" применимо к первичным и вторичным половым признакам мужчин и женщин, но часто используется, чтобы охватить все анатомические и физиологические особенности, которые могут у них различаться. Род представляет собой результат социальных, экологических, культурных и физиологических признаков, которые можно назвать мужскими ("маскулинными") и женскими ("фемининными") и которые позволяют человеку идентифицировать себя как мужчину или женщину [4]. В дальнейшем речь пойдет о гендерных различиях, хотя надо понимать, что в основе многих из них могут лежать генетические и биологические особенности рода человека.

Эпидемиология ХОБЛ и гендерные различия

Распространенность, заболеваемость и смертность от ХОБЛ во всех странах недооцениваются. Хотя распространенность является одним из основных показателей эпидемиологии, проблемы ХОБЛ в этой области решены далеко не полностью. В нашей стране, по усредненным данным Минздравсоцразвития РФ, распространенность ХОБЛ в 2002 г. составила 1 610,8 на 100 000 населения (1,6 %) [5]. При этом

размах колебаний показателей очень велик: от 996,5 на 100 000 населения (~1 %) до 6 249,4 на 100 000 населения (6,2 %), что, скорее всего, свидетельствует не об истинных различиях в распространенности заболевания, а об уровне его диагностики в разных регионах страны. Трудность интерпретации этих показателей в значительной степени связана с недостаточным проведением в России современных многоцентровых стандартизованных эпидемиологических исследований.

Исторически распространенность ХОБЛ была значительно выше среди мужчин, по сравнению с женщинами. Это можно объяснить различной экспозицией факторов риска, в частности табакокурения. Вместе с тем в настоящее время отмечается рост заболеваемости среди женщин, у которого есть несколько причин.

По данным исследований, проведенных в США, с 1982 по 1996 гг. заболеваемость хроническим бронхитом возросла как среди мужчин, так и среди женщин. Среди женщин распространенность увеличилась на 65 %, а за тот же период среди мужчин — только на 50 % [6]. Сходная эпидемиологическая ситуация сложилась в Великобритании. С 1990 по 1997 гг. распространенность ХОБЛ возросла на 25 % среди мужчин и на 69 % среди женщин [7]. Каждый год количество новых случаев ХОБЛ среди лиц женского пола растет приблизительно в 3 раза быстрее, чем среди мужчин. По прогнозам специалистов распространенность ХОБЛ за 20 лет (с 1994 к 2015 гг.) среди мужчин увеличится на 43 %, а среди женщин — на 142 % [8].

Помимо широкой распространенности чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что приносит социально-экономический ущерб не только самим больным, членам их семей, но и обществу в целом. Бремя государственных экономических затрат, связанных с ХОБЛ, очень велико. Так, например, только в США в 2002 г. расходы, обусловленные этим заболеванием, составили 32,1 млрд долларов [9].

Другим важным эпидемиологическим показателем, который неуклонно продолжает расти, когда речь идет о ХОБЛ, является смертность. Занимая в начале нашего столетия 4–5-е место среди причин смертности в возрастной группе старше 45 лет и унося жизни около 3 млн человек в год, ХОБЛ остается единственным заболеванием, уровень летальности вследствие которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться. По неутешительному прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. ХОБЛ войдет в 1-ю тройку заболеваний, лидирующих по показателям летальности, обуславливая около 4,7 млн смертей в год [1, 2].

По данным ВОЗ, летальность при ХОБЛ в РФ составляет 16,2 на 100 000 населения, что сопоставимо с большинством европейских стран. Вместе с тем, согласно официальной статистике Минздравсоцразвития РФ, диапазон колебаний показателя смертности при хронических болезнях нижних дыхатель-

ных путей весьма значителен — от 13,1 в Дальневосточном федеральном округе до 86,6 в Курской обл. на 100 000 населения [5].

В наблюдении, охватывающем период с 1970 по 2002 гг., среди жителей США отмечается рост смертности от ХОБЛ, в то время как показатели летальности от других основных причин снижаются [10]. Как указывают *K.M. Brett* и *S.G. Hayes* [11] в настоящее время ХОБЛ вызывает большинство смертей среди лиц женского пола. По статистике, во всем мире от ХОБЛ умирает женщин больше, чем от рака молочной железы и рака легких вместе взятых [12]. В Канаде рост летальности вследствие ХОБЛ среди женщин наиболее заметен после 1990 г.; при этом прогнозируется, что в ближайшие годы этот показатель среди женщин будет увеличиваться значительно быстрее, чем среди мужчин [13]. В США рост летальности от ХОБЛ среди женщин зафиксирован после 1970 г., и к 2000 г. уровень смертности от данного заболевания в стране был выше среди женщин, чем среди мужчин [14]. По данным *J. Vestbo et al.*, за 10 лет летальность среди мужчин увеличилась на 17,1 % (с 96,3 до 112,8 на 100 000 человек), а среди женщин — на 126,1 % (с 24,5 до 55,4 на 100 000 человек) [15].

По прогнозам многих мировых исследователей уровень смертности от ХОБЛ среди женщин в ближайшее время будет продолжать расти и опередит показатели среди мужчин.

Факторы риска ХОБЛ и гендерные различия

Табакокурение — главный этиологический фактор развития ХОБЛ. В мире насчитывается порядка 1,3 млрд ежедневно курящих людей. Если потребление табака останется прежним, их количество к 2025 г. возрастет до 1,7 млрд [16], а около 1/2 из них, возможно, умрут от заболевания, ассоциированного с табакокурением [17]. По статистике, число курящих среди мужчин незначительно снижается, однако среди женщин — существенно возрастает. Как ожидается, к 2025 г. > 500 млн женщин будут курить, что составит порядка 20 % женского населения планеты (по сравнению с нынешними 12 %) [18, 19].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность табакокурения среди населения Российской Федерации достаточно высока. Количество курящих женщин в течение многих лет было небольшим, но значительный его рост стал отмечаться в последние 15 лет. В середине 80-х гг. XX в. распространенность табакокурения составляла 3–5 %, а в начале XXI в. — уже 20–30 %. В различных регионах число курящих женщин колеблется от 10 до 50 %. Каждая 3-я женщина в возрасте 18–19 лет курит [20]. При этом активность курения изменяется в зависимости от социально-экономического статуса. Эпидемиологическое исследование, проведенное среди жителей Москвы, показало, что у работающих женщин с высшим образованием его распространенность составляет 33,7 %, в то время как среди женщин без специального образования — 50 % [21].

Данные о высокой предрасположенности женщин к курению неоднозначны. Так, большинство исследователей считают, что женщины более подвержены развитию ХОБЛ вследствие особенностей метаболизма табачного дыма. В основе могут лежать несколько биологических механизмов: увеличение осаждения токсических веществ в легочной ткани у женщин, ухудшение клиренса и усиление ответной реакции на токсические вещества. Сила ответной реакции может быть обусловлена трансформацией ксенобиотиков в более токсичные метаболиты либо снижением их конъюгации и экскреции. Показано, что у курящих женщин, в отличие от мужчин, в легочной ткани экспрессируется большее количество цитохрома P450, являющегося медиатором в окислении ксенобиотиков [22]. Известно, что регуляторами экспрессии и активности цитохрома P450 являются половые гормоны. Так, стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усилению выработки этого фермента и метаболизма сигаретного дыма, в ходе которого синтезируются оксиданты. В связи с тем, что эстрогены не влияют на экспрессию и активность ферментов, принимающих участие в детоксикации ксенобиотиков (глутатион), оксидативный стресс, приводящий к повреждениям легочной ткани, больше выражен у курящих женщин, чем у мужчин [23]. Этим гормональным воздействием можно объяснить усиленный метаболизм никотина и других веществ, содержащихся в табачном дыме, у женщин [24].

В Пекинском респираторном исследовании здоровья [25], в котором участвовали 1 618 мужчин и 1 669 женщин в возрасте 40–69 лет, процент курящих был выше среди мужчин (78 % vs 35 %). Несмотря на то, что основные показатели легочной функции были лучше у никогда не куривших женщин по сравнению с никогда не курившими мужчинами, эти же показатели оказались хуже у курящих женщин, нежели у курящих мужчин. Исследователи предполагают, что неблагоприятное влияние табачного дыма на легочную функцию более выражено у лиц женского пола, но не является следствием гендерных различий в распространенности курения. В другом исследовании, проведенном в Китае и посвященном падению объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на фоне курения в зависимости от пола больного, в котором принимали участие > 4 500 человек, наблюдавшихся в течение 24 лет, показано более значимое негативное воздействие табакокурения на легочную функцию у женщин [26].

E. Prescott et al. [27] сравнили результаты 2 крупных европейских поперечных исследований, посвященных курению и снижению легочной функции. В Копенгагенском городском исследовании сердца CCHS, включавшем 13 897 человек, и Национальных исследованиях Глострап (GPS) с участием 4 816 пациентов уровень избыточного падения легочной функции из расчета на каждую выкуренную за год пачку сигарет составил, по данным CCHS, 7,4 мл у женщин и 6,3 мл у мужчин. По результатам GPS, тот же показатель оказался несколько выше, но падение легочной

функции происходило интенсивнее у женщин, чем у мужчин: 10,5 мл и 8,4 мл соответственно.

R. Carter et al. [28] в своем исследовании пришли к схожим выводам. При одном и том же уровне потребления табака степень развивающейся бронхиальной обструкции (тяжесть ХОБЛ) была всегда выше у женщин по сравнению с мужчинами.

В то же время не все исследователи разделяют мнение о большей предрасположенности женщин к развитию бронхообструкции, полагая, что мужской пол сам по себе является фактором риска ХОБЛ. В 3 продольных исследованиях, проведенных среди курильщиков в США [29], Австралии [30], а также в рамках Исследования здоровья легких LHS [31] не доказано столь же негативное воздействие табачного дыма на показатели легочной функции у женщин, как у мужчин. По результатам исследования, проведенного в Испании [32], из 795 курильщиков у 26 % выявлена ХОБЛ (30,5 % мужчин и 22,3 % женщин со схожей степенью бронхообструкции). У лиц старше 50 лет заболевание в 2 раза чаще встречалось среди мужчин (34 % vs 17 %). При анализе частоты заболевания в зависимости от стажа и интенсивности курения распространенность ХОБЛ оказалась ниже среди женщин, что позволяет судить об их меньшей предрасположенности к развитию бронхиальной обструкции.

Согласно эпидемиологическим данным, среди пациентов с ХОБЛ не курят всего 5–12 %. Группа ученых из Великобритании [33] попыталась выявить клинические, рентгенологические и патофизиологические особенности заболевания среди пациентов без анамнеза курения либо с индексом курения < 5 пачек / лет. В изучаемой когорте преобладали женщины (86 %). Особенности, выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения, оказались неспецифическими и были присущи всем больным ХОБЛ. Существенными оказались изменения, обнаруженные в ходе цитологического анализа мокроты, а именно увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов, что позволило разделить обследуемых на 2 подгруппы. Так, в подгруппе больных ХОБЛ с повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте чаще встречались аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит. Значимость такого наблюдения пока сложно оценить, однако убедительным кажется тот факт, что некоторые случаи ХОБЛ, особенно у некурящих, развиваются в результате нарушения иммунной регуляции, которое чаще происходит у женщин.

Хотя тенденция к увеличению потребления табака является одной из основных причин роста заболеваемости ХОБЛ среди женщин, нельзя исключать влияние других факторов риска. Например, в Китае курят < 10 % женщин, однако в 2000 г. в этой стране ХОБЛ стала 2-й среди ведущих причин смертности у женщин старше 65 лет [34]. Наряду с табакокурением не менее важную роль в заболеваемости ХОБЛ, особенно в развивающихся странах, играет состояние окружающей среды [35]. По данным исследований, проведенных в Индии [36], Китае [37], Непале [38],

Иране [39], Саудовской Аравии [40] и Мексике [41], загрязнение воздуха продуктами сгорания биоорганического топлива при приготовлении пищи в плохо вентилируемых помещениях приводит к повышению распространенности хронических респираторных заболеваний у женщин и ежегодно служит причиной смерти ~ 2 млн женщин и детей. Очевидно, что, какими бы ни были причины развития обструктивных нарушений, женщины находятся в группе повышенного риска [42].

Заслуживают внимания данные о роли гиперреактивности бронхов в формировании ХОБЛ. Известно, что гиперреактивность бронхов ассоциирована с высоким риском прогрессирования и смертности от ХОБЛ. Приблизительно у 87 % курящих женщин с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести выявляется высокая бронхиальная обратимость, тогда как у курящих мужчин — лишь в 63 % случаев [43]. У мужчин основными факторами риска развития гиперреактивности бронхов являются атопия и бронхиальная астма (БА), в то время как у женщин единственный наиболее значимый фактор риска — табакокурение [44].

Накопленные данные позволяют говорить о более выраженной обратимости бронхиальных нарушений у лиц женского пола. Предполагают, что высокая гиперреактивность бронхов у женщин может быть связана с исходно меньшим калибром бронхиального дерева, по сравнению с мужчинами [45, 46]. При меньшем просвете бронхов ожидается большее снижение ОФВ₁ во время бронхопровокационного теста, поскольку сокращение кольцевых гладкомышечных волокон бронхов ведет к более сильному нарастанию резистентности в узких просветах бронхов, по сравнению с широкими.

Исходное значение ОФВ₁ часто используют для оценки просвета бронхов. Но в связи с тем, что значение этого показателя у мужчин физиологически выше, сравнение мужчин и женщин со сходным уровнем ОФВ₁ эквивалентно сопоставлению мужчин с высоким риском гиперреактивности бронхов с женщинами, у которых риск гиперреактивности бронхов невысок.

Другим гипотетическим объяснением гендерных различий в предрасположенности к респираторным заболеваниям может быть особый гормональный фон женщин, хотя его влияние до сих пор дискутируется. Полагают, что эстрадиол влияет на концентрацию ацетилхолина, характер секретируемой бронхиальной слизи, продукцию простагландинов и плотность β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов в легочной ткани [47]. В течение репродуктивного периода у женщин происходят циклические изменения в респираторном тракте, которые проявляются большей распространенностью гиперреактивности бронхов по сравнению с мужчинами.

Более того, в связи с циклической гормональной активностью у женщин исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина-8 (IL-8), по сравнению с мужчинами [48]. Данный цитокин рассматривается в качестве специфического биологического маркера ХОБЛ и является

хемоаттрактантом для нейтрофилов, привлекая их в легочную ткань. Курение способствует нарастанию уровня IL-8, что приводит к еще большему увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях [49]. Поэтому лица женского пола особенно чувствительны к патологическому воздействию табачного дыма [50].

Сами по себе внешние факторы, такие как загрязнение окружающей среды, не вызывают развития ХОБЛ. Их влияние реализуется при наличии генетической предрасположенности. Помимо наиболее известного эндогенного фактора риска, предрасполагающего к развитию эмфиземы, — дефицита фермента α_1 -антитрипсина, стоит упомянуть о таких диффузных болезнях соединительной ткани, при которых эмфизема встречается примерно у каждого 10-го больного (синдром Марфана, синдром Элерса—Данлоса) [51].

Продолжают изучать семейную предрасположенность к развитию ХОБЛ. *E.K.Silverman et al.* [52] наблюдали 44 семьи, где встречалось данное заболевание с ранним началом, тяжелым течением, без дефицита α_1 -антитрипсина. Женщин в изучаемой группе было довольно много (79,6 %). У обследуемых 1-й степени родства, по сравнению с контрольной группой, показатели ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) были снижены, несмотря на одинаковый индекс курения. У некурящих показатели не были снижены, гендерные различия не выявлены. Однофакторный анализ среди родственников 1-й степени, бросивших или продолжающих курить, показал, что у женщин, по сравнению с мужчинами, соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ было значительно ниже (81,4 % vs 87,0 %), а бронходилатационный ответ — существенно выше (прирост ОФВ₁ от исходного значения — 7,7 % vs 4,1 %). Более того, по результатам многофакторного анализа, женщины оказались более склонны к снижению показателя ОФВ₁ < 40 %_{долж.} и развитию гиперреактивности бронхов, нежели мужчины [53]. Эти данные подтверждают влияние генетической предрасположенности женщин к развитию ХОБЛ.

Помимо генетической предрасположенности, среди факторов риска развития ХОБЛ стоит упомянуть питание и социоэкономический статус. Хотя до конца не ясно, является ли питание независимым фактором риска развития обструктивных нарушений, известно, что дефицит питательных веществ и недостаточная масса тела могут приводить к снижению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, главным образом за счет потери массы респираторных мышц и снижения силы мышечных волокон [54]. Повсеместно женщины подвергаются большему риску недоедания и дефицита питательных веществ. По ориентировочным оценкам, порядка 20—45 % женщин детородного возраста не получают рекомендованной ВОЗ нормы суточной калорийности. Порочный круг замыкается, когда у плохо питающихся женщин рождаются дети с низкой массой тела.

Можно не согласиться с тем, что социоэкономический статус относится только к эндогенным факторам, и продолжать рассматривать его в качестве фактора окружающей среды, однако есть основания полагать, что риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от уровня жизни человека. Известно, что ХОБЛ превалирует у лиц с низким социоэкономическим статусом. Неясно, какие его признаки являются наиболее существенными, но в бедности или нужде пребывают 70 % женщин, по сравнению с 30 % мужчин [55].

Итак, к основным факторам риска развития и прогрессирования ХОБЛ можно отнести курение, загрязнение окружающей среды, эндогенные факторы, включая генетические особенности и аномалии, гиперреактивность бронхов и гормональный фон.

Прежде чем перейти к обсуждению гендерных особенностей в клинической картине и течении заболевания, не лишним будет обратить внимание на особенности анатомии и физиологии дыхательных путей у женщин.

Еще во время внутриутробного развития созревание легочной ткани, включая образование сурфактант-фосфолипидной системы, у девочек начинается на 10 дней раньше и происходит быстрее [56, 57], в связи с чем после рождения они менее подвержены развитию респираторного дистресс-синдрома и переходящего тахипноэ, чем мальчики. При рождении легкие девочек в среднем меньше и шире, чем у мальчиков и могут содержать меньшее количество респираторных бронхиол [58]. В течение жизни у женщин отмечается пропорциональный рост респираторного тракта и легочной паренхимы, в то время как у мужчин рост легочной паренхимы опережает рост дыхательных путей [47].

Несмотря на меньший размер легких, абсолютные и соответствующие диаметру значения форсированных экспираторных потоков, а также соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ оказываются выше у женщин, чем у мужчин, на протяжении всей жизни [59–61]. Эти различия наиболее существенны в раннем детстве и несколько уменьшаются с возрастом, тогда как отношение остаточного объема легких к общей жизненной емкости легких увеличивается у девочек, но не у мальчиков. После 30 лет происходят процессы возрастного изменения легких, такие как уменьшение эластичности, снижение максимальных экспираторных потоков, нарастание остаточных объемов. Однако у женщин они начинаются несколько позже и прогрессируют медленнее, чем у мужчин.

Полагают, что основной причиной столь выраженных различий в анатомии и физиологии респираторного тракта является гормональное воздействие. Известно, что эстрогены и пролактин стимулируют развитие легких, а тестостерон замедляет его.

Диагностика ХОБЛ и гендерные различия

При наличии хронического кашля с продукцией мокроты или без нее, с упорно продолжающейся или прогрессирующей одышкой при указаниях в анам-

незе на воздействие факторов риска заболевания в круг дифференциально-диагностического поиска обязательно должна включаться ХОБЛ [2]. Однако диагностика ХОБЛ остается недостаточной и ошибочной — зачастую определяется другое заболевание, особенно у женщин.

K.R.Chapman et al. [62] провели исследование в США и Канаде, в котором проанализировали работу врачей первичного звена, и обнаружили, что ХОБЛ чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. Врачам представляли сценарии гипотетических случаев. Одной их половине говорили, что гипотетический пациент женского пола, другой — что пациент мужского пола. Врачей просили поставить наиболее вероятный диагноз, если известно, что пациент — курильщик, страдает от одышки и кашля. После опроса и физикального обследования больных ХОБЛ была заподозрена у 64,6 % мужчин и 49 % женщин. После предоставления объективной информации — данных спирометрии — это заболевание было диагностировано уже у 74 % мужчин и 64,6 % женщин (разница статистически незначима). На следующем этапе исследования врачам сообщали о том, что гипотетический пациент прошел 2-недельный курс лечения пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) без эффекта, после чего гендерная погрешность нивелировалась: ХОБЛ была распознана у 85,4 % мужчин и 78,1 % женщин. Исследование показало, что проведение спирометрии снижает риск гиподиагностики заболевания, особенно у женщин.

Спирометрия является золотым стандартом диагностики ХОБЛ и мониторингирования прогрессирования заболевания, однако на практике ее проводят недостаточно часто. В вышеописанном исследовании *K.R.Chapman et al.* [62] только 22 % врачей первичного звена назначили исследование легочной функции.

N.R.Anthonisen et al. [63] оценили частоту назначения спирометрии пациентам с обструктивными болезнями легких старше 35 лет: она варьировалась от 27 % у больных, посещавших врача 1 раз в год, до 53 % среди пациентов, у которых число визитов к врачу в год превышало 19. При расчете гендерной погрешности оказывается, что женщинам с меньшей вероятностью назначают спирометрию: отношение шансов составляет 0,84 для женщин по сравнению с мужчинами (95%-ный доверительный интервал — 0,72–0,98) [64]. Без спирометрии женщинам с симптомами ХОБЛ вместо этого может быть поставлен диагноз БА.

Клиническая картина ХОБЛ и гендерные различия

Особенность клинической картины ХОБЛ — в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений, и это затрудняет своевременную постановку диагноза.

Для большинства пациентов диагностика ХОБЛ начинается с сообщения лечащему врачу о проявлениях, связанных с системой органов дыхания, — одышке, кашле, выделении мокроты, хрипах, ощуще-

нии стеснения в грудной клетке, а также о сопутствующих состояниях — беспокойстве, депрессии, потере в весе.

В серии исследований изучались гендерные различия симптомов (таблица) [65]. Отмечено, что женщины, страдающие ХОБЛ, с той же степенью бронхиальной обструкции, что и у мужчин, чаще сообщают об одышке [64, 66], но реже — о выделении мокроты [64, 68]. Кроме того, женщины с ХОБЛ чаще испытывают депрессию, беспокойство, усталость по сравнению с мужчинами, даже после сопоставления по показателям функции легких [67, 69]. Данные относительно гендерных различий связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) оказались менее последовательны. В одних исследованиях СЗКЖ было хуже у женщин [66, 71, 72], в других — в течение длительного времени сильнее снижалось у мужчин [72], либо гендерные различия СЗКЖ вообще отсутствовали [74].

Описано 2 основных фенотипа заболевания: эмфизематозный и бронхитический. Опираясь на данные Национального испытания по лечению эмфиземы NETT, собравшего > 1 500 больных, направленных на хирургическую операцию резекции объема легких, *F.J. Martinez et al.* пришли к выводу, что среди женщин преобладает 2-й фенотипический вариант ХОБЛ [46]. В ходе анализа компьютерных томограмм грудной клетки и гистологического исследования ткани легкого обнаружено, что у женщин, страдающих ХОБЛ тяжелого течения, анатомически меньшие просветы дыхательных путей сочетаются с непропорционально более выраженным утолщением стенок мелких бронхов, по

сравнению с мужчинами. Кроме того, эмфизема у них менее обширная, характеризуется меньшим размером отверстий и меньшим периферическим участием.

Тяжесть заболевания можно оценивать не только по клиническим симптомам, но и по частоте госпитализаций. Показано, что риск госпитализации по поводу ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин: в 1,5 раза (относительный риск (ОР) — 1,5–2,1), по данным исследования CCHS, и в 3,6 раза (ОР — 1,4–9,0), по данным GPS [27]. Более тяжелое течение заболевания у женщин согласуется с данными о большей их предрасположенности к развитию ХОБЛ и возникновением его в более раннем возрасте, по сравнению с мужчинами. Однако высокая внутрибольничная смертность среди женщин, страдающих ХОБЛ, не выявлена.

Развитие осложнений также усугубляет течение ХОБЛ. Одним из наиболее распространенных из них, встречающимся преимущественно у женщин, является остеопороз. Хорошо известно, что его частота довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные ГКС и большие дозы ингаляционных ГКС [75, 76]. Однако даже у больных ХОБЛ, не использовавших эти препараты, частота развития остеопороза составила ~50 %, что вдвое выше, чем среди лиц той же возрастной категории, но не страдающих ХОБЛ [77].

Лечение ХОБЛ и гендерные различия

Одной из главных целей терапии ХОБЛ является предотвращение дальнейшего ухудшения легочной

Таблица
Гендерные различия симптомов ХОБЛ

Симптомы	Исследование	Дизайн и проект исследования	Гендерные различия симптоматики
Одышка	<i>J.P. de Torres et al.</i> [66]	Перекрестное; 53 мужчины и женщины с ХОБЛ, набранные по показателям функции легких из клиники болезней легких	Женщины с ХОБЛ сообщают об одышке (по шкале MMRC) чаще, чем мужчины; $p = 0,003$
	<i>L. Watson et al.</i> [64]	Перекрестное; телефонный опрос населения методом случайной выборки; самоотчет о диагнозе ХОБЛ	Женщины сообщают о тяжелой одышке (по шкале MRC) чаще, чем мужчины; $p < 0,05$
	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у больных ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Женщины с ХОБЛ сообщают об одышке (по шкале MRC) чаще, чем мужчины; $p = 0,003$
Хронический кашель	<i>L. Watson et al.</i> [68]	Длительное рандомизированное клиническое исследование применения будесонида, ветвь плацебо	Более высокая распространенность "разбухших приступов кашля" ($p < 0,001$) и "хронического кашля зимой" ($p = 0,03$) среди женщин, по сравнению с мужчинами
Выделение мокроты	<i>R.K. Cydulka et al.</i> [69]	Вторичный анализ проспективной когорты пациентов, поступающих в отделение скорой помощи с внезапным обострением ХОБЛ	Мужчины чаще, чем женщины, сообщают о кашле на протяжении большого количества дней; $p = 0,02$
	<i>L. Watson et al.</i> [64]	Перекрестное; телефонный опрос населения методом случайной выборки; самоотчет о диагнозе ХОБЛ	Мужчины и женщины одинаково часто сообщают о мокроте
Депрессия	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у пациентов с ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Высокая распространенность депрессии по сравнению с контрольной группой; у женщин выше уровень депрессии и хуже качество жизни, связанное с симптомами, чем у мужчин
Беспокойство и усталость	<i>F.Di Marco et al.</i> [67]	Метод случай–контроль; распространенность симптомов у пациентов с ХОБЛ, посещающих клинику болезней легких, в сравнении с пациентами без ХОБЛ	Высокая распространенность беспокойства по сравнению с контрольной группой; у женщин уровень беспокойства выше, по сравнению с мужчинами
	<i>A.G. Gift, C.E. Shepard</i> [70]	Перекрестное; исследование пациентов, посещающих клинику болезней легких	Психологические симптомы сходны у пациентов обоего пола, за исключением беспокойства, уровень которого выше у женщин. Женщины сообщают о более выраженной усталости

функции. Здесь существуют несколько направлений, основными из них являются снижение влияния факторов риска, проведение образовательных программ, медикаментозное и немедикаментозное лечение.

Борьба с табакокурением как основным фактором риска развития ХОБЛ относится к важнейшим задачам. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим не только сократить риск развития заболевания, но и предотвратить его прогрессирование [2, 78]. К настоящему времени доказанной эффективностью обладают только 2 метода — никотинозаместительная терапия и консультирование больного врачами и средним медперсоналом (беседы).

Анализ 2 продольных исследований показал, что отказ от курения приводит к 50%-ному снижению хронического кашля, выделения мокроты и приступов одышки. Как у мужчин, так и у женщин употребление большего количества сигарет в сутки и начало курения в ранние годы увеличивает риск сохранения этих симптомов на протяжении еще нескольких лет после прекращения курения [79].

Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование здоровья легких LHS показало, что отказ от табакокурения при наличии ранних симптомов бронхиальной обструкции и сниженных экспираторных потоках ведет к прекращению падения ОФВ₁ [80]. В конце 1-го года в группе пациентов, получавших никотинозаместительную терапию с использованием никотиносодержащей жевательной резинки, ОФВ₁ увеличивался (в среднем на 47 мл, или 2 %_{долж.}), в то время как в контрольной группе он продолжал падать. Причем у женщин, страдающих ХОБЛ и бросивших курить, за 1-й год достигнуто улучшение ОФВ₁, в 2,3 раза превышающее таковое у мужчин (3,7 %_{долж.} vs 1,6 %_{долж.} соответственно). Однако при продолжении табакокурения ежегодное падение ОФВ₁ оказалось достоверно больше у женщин по сравнению с мужчинами [81].

Несмотря на известное больным значение отказа от курения, доля пациентов обоего пола, прекративших курить, остается небольшой. Более того, среди женщин этот процент еще ниже [82–84]. Причин этому много, но до конца они так и не выяснены. К физиологическим факторам, предрасполагающим женщин реже отказываться от курения, относят измененную чувствительность и толерантность к никотину, что ведет к меньшей эффективности никотинозамещающей терапии, а также более выраженные, чем у мужчин-курильщиков, симптомы отмены и негативное влияние менструального цикла на попытки отказа от курения [85]. Среди поведенческих и психологических причин выделяют боязнь прибавки в весе, слабую поддержку окружающих и больший, чем у мужчин, соблазн покурить с друзьями, повышенную дисфорию и развитие депрессии при отказе от курения. Все эти факторы в совокупности приводят к тому, что женщинам труднее, чем мужчинам, длительно воздерживаться от табака.

Прибавка в весе — одно из самых распространенных последствий при отказе от курения. В исследовании LHS показано, что в 1-й год после прекращения курения женщины прибавляют в весе в среднем 5,2 кг, в то время как мужчины — 4,9 кг. А к концу периода наблюдения 19,1 % женщин и 7,6 % мужчин весят как минимум на 20 % больше, чем исходно [86]. Впоследствии влияние на показатели легочной функции каждого набранного килограмма после отказа от курения более выражено у мужчин, чем у женщин (за 5 лет падение ОФВ₁ — на 11,1 мл/кг vs 5,6 мл/кг, падение ЖЕЛ — на 17,4 мл/кг vs 10,6 мл/кг у мужчин и женщин соответственно) [87]. Однако по сравнению с положительным влиянием на легочную функцию прибавка в весе после прекращения курения не столь значима.

По всем аспектам лечения заболевания проводится обучение, которое может осуществляться в разных формах: консультации врача или других медицинских работников, домашние программы, занятия вне дома, полноценные программы легочной реабилитации.

В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ [2, 78], медикаментозное лечение больных с ХОБЛ определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями. В нескольких исследованиях изучались особенности терапии в зависимости от его пола. Было отмечено, что на лечении находилось вдвое больше женщин с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, по сравнению с мужчинами. Однако в схемах медикаментозной терапии у больных с ХОБЛ тяжелого течения гендерные различия не выявлены [88].

К основным лекарственным средствам, применяемым при ХОБЛ, относят бронходилататоры (β_2 -адренергические, антихолинергические препараты и теофиллины) и ГКС. Большинство из них рекомендуется принимать посредством дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), имеющих неоспоримые преимущества. Однако у больных ХОБЛ часто встречается неправильная техника ингаляций — проблема, приводящая к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту применения ингаляторов. Так, меньше 80 % пациентов могут эффективно использовать ДАИ даже после инструкции медицинских работников, хотя эти ингаляторы назначаются чаще всего [89]. По мнению *D.E. Goodman et al.* [90], у женщин ошибки в технике ингаляции встречаются чаще, чем у мужчин, однако причины этого неясны. В данном исследовании лишь 43 % мужчин и 4 % женщин смогли корректно применить ДАИ при электронном контроле потоков, скорости и временных интервалов, свойственных правильному ингаляционному маневру.

Накоплено относительно немного информации о гендерных различиях ответа на терапию. В 2 разных исследованиях воздействие комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом

или тиотропиума бромидом на функцию легких, симптомы и качество жизни было схожим у мужчин и женщин [91, 92]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалось влияние флутиказона пропионата на реактивность бронхов, после 6-недельного курса лечения оказалось, что наиболее значимый эффект ГКС был достигнут у мужчин, а не у женщин, и он не зависел от стажа курения, возраста или ОФВ₁ [93].

В последние 5 лет активно проводятся клинические исследования лекарственных средств со сверхдлительным действием, эффективность которых сохраняется в течение 24 ч после 1-кратного применения (тиотропий, индакатерол и другие). В октябре 2008 г. на XVIII Конгрессе Европейского респираторного общества были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) [94]. UPLIFT является одним из самых крупных из когда-либо предпринятых исследований ХОБЛ. Оно проводилось в 37 странах мира в течение 4 лет, и в нем приняли участие 5 993 пациента. Главной его целью стало определение влияния тиотропия бромида на замедление падения ОФВ₁. Больных рандомизировали на 2 группы: 1-й группе в дополнение к основной терапии назначили тиотропий в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, пациенты 2-й группы получали плацебо. Всем больным не разрешался прием короткодействующих ингаляционных антихолинэргических препаратов. Средний возраст пациентов составил 65 ± 8 лет, 30 % были активными курильщиками, среди участников было 1 498 женщин (25 %).

В ходе исследования тиотропий продемонстрировал очень хорошие отдаленные результаты: он уменьшает падение ОФВ₁, снижает риск обострений, ведущих к госпитализации (риск по отношению к контрольной группе — 0,86; $p < 0,001$) и количество обострений в расчете на пациента в год (14 %; $p < 0,001$), значительно увеличивает время до наступления 1-го обострения ХОБЛ (в среднем на 4,1 мес.; $p < 0,001$), улучшает качество жизни пациентов, согласно респираторному опроснику Госпиталя св. Георгия ($p < 0,001$). Кроме того, в группе тиотропия отмечалось статистически значимое снижение смертности от всех причин на 16 % ($p = 0,016$), улучшение функции легких после 4 лет лечения ($p < 0,001$), сокращение летальности от респираторных ($p < 0,05$) и сердечно-сосудистых ($p < 0,05$) причин [95]. К сожалению, выборочная оценка влияния тиотропия отдельно на мужчин и женщин не проводилась. По словам *M. Decramer*, ведущего исследователя UPLIFT и профессора медицины госпиталя Католического университета Левена (Бельгия), благодаря результатам исследования возрастает понимание того, "как лечение может повлиять на клиническое течение ХОБЛ. Это позволит врачам раньше и с большей уверенностью начинать длительную поддерживающую терапию ХОБЛ".

Изучается эффективность и безопасность индакатерола (β_2 -агонист с длительностью действия 24 ч)

при хронических обструктивных заболеваниях. Уже проведено 26 исследований (из них 19 рандомизированных плацебо-контролируемых), и еще 8 — продолжаются. В рамках завершившихся исследований индакатерол в дозе от 23 до 3 000 мкг в сутки получали 1 002 больных БА и 853 пациента с ХОБЛ. По обобщенным данным всех работ, доля женщин составила 24–41 % за первые 3 мес., 24–37 % — за 6 мес. и 18–23 % — за 12 мес. исследований. Однако о результатах влияния данного препарата на пациентов женского пола не сообщается.

К немедикаментозным методам терапии относят хирургическое лечение и реабилитацию больных. Хирургическое лечение ХОБЛ, получившее широкое распространение за последние 10-летия в различных странах мира, является одним из новых и важных направлений в хирургии болезней органов дыхания. Поскольку число больных ХОБЛ превышает реальные возможности трансплантологии, в 1995 г. *J.D. Cooper et al.* [96] начали выполнять 2-сторонние краевые резекции легких у пациентов с тяжелой эмфиземой, ожидающих операции по трансплантации легких. Этот вид вмешательств называли хирургической редукцией объема легкого (ХРОЛ). Поскольку диффузная эмфизема — прогрессирующее заболевание, послеоперационное улучшение носит временный характер. Достигая своего пика через 12 мес. после операции, показатели внешнего дыхания, бодиплетизмографии и одышки постепенно начинают возвращаться к исходным значениям. Поэтому оперативную коррекцию легочного объема относят к паллиативным хирургическим вмешательствам.

Исследовательская группа Национального испытания по лечению эмфиземы NETT [97] проанализировала когорту рандомизированных из 14 американских центров пациентов, которым была предписана ХРОЛ. Исследуемая группа включала в себя 1 053 больных, среди которых было 38,8 % женщин. Целью исследования стало выявление гендерных различий при тяжелой эмфиземе легких. Оказалось, что, по сравнению с мужчинами, женщины, направленные на ХРОЛ, были немного моложе, сообщали о значительно более короткой продолжительности курения и более старшем возрасте ко времени его начала. У них были ниже индекс массы тела и толерантность к физической нагрузке, а обструкция дыхательных путей — более выражена. Для определенного должного значения ОФВ₁, возраста, индекса курения, выраженности эмфиземы женщины имели более высокий модифицированный показатель BODE (индекс массы тела, обструкция, диспноэ, физическая нагрузка), в большей степени испытывали одышку и депрессию. При анализе результатов опросника SF-36 у женщин выявлены более низкие показатели самочувствия и умственной способности, по сравнению с мужчинами [46].

При ХОБЛ всех стадий высокоэффективной оказывается терапевтическая программа, включающая в себя курсы физических тренировок, коррекцию массы тела, обучение и психосоциальную поддержку. Легочная реабилитация приводит к уменьшению

степени одышки, улучшению легочной функции, СЗКЖ, сокращению частоты госпитализаций, снижению беспокойства и депрессии. Так как большинство исследований в этой области проводится среди пациентов мужского пола, о воздействии легочной реабилитации на женщин информации немного.

М.С. Haggerty et al. [98] оценивали улучшение различных показателей на фоне легочной реабилитации у 164 больных ХОБЛ, среди которых было 54 % женщин. Оказалось, что у них регистрировались более выраженные улучшения в блоке "Влияние и эмоции" в Опроснике по хроническим респираторным заболеваниям (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*, CRDQ) и психологическом блоке Шкалы состояния функции легких (*Pulmonary Function Status Scale*, PFSS), по сравнению с мужчинами. Но остальные показатели CRDQ и PFSS, а также пройденное расстояние в 6-минутном шаговом тесте были одинаковыми у участников исследования обоих полов. Учитывая, что реабилитационные программы были всесторонними, неясно, какой аспект внес больший вклад.

C.G. Foy et al. обнаружили, что после короткой 3-месячной программы физических упражнений качество жизни стало выше как у женщин, так и у мужчин [99]. При продлении тренировок до 18 мес. у мужчин продолжало улучшаться СЗКЖ, тогда как у женщин дополнительного положительного воздействия не было.

Заключение

На сегодняшний день ХОБЛ, наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, входит в группу хронических заболеваний, на долю которых приходится около 1/3 среди всех других форм патологии человека. По прогнозам мировых исследователей, уровень заболеваемости ХОБЛ будет продолжать расти, и особенно заметно — среди женщин. В связи с этим в будущем следует обращать больше внимания на особенности диагностики, клинического течения и лечения женщин, страдающих ХОБЛ, и углубить научные исследования в этом направлении.

Литература

1. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future Trends. *Lancet* 2007; 370: 765–773.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007 (www.goldcopd.com).
3. Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
4. A report of the task force on the NIH's women's health research agenda for the twenty-first century. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1999. NIH Publication No. 99–4385.
5. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М.; 2003.
6. http://nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.htm
7. Soriano J.R., Maier W.C., Egger P. et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789–794.
8. Feenstra T.L., van Genugten M.L., Hoogenveen R.T. et al. The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 590–596.
9. Miller J.D., Foster T., Boulanger L. et al. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD* 2005; 2: 311–318.
10. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J. A. M. A.* 2005; 294: 1255–1259.
11. Brett K.M., Hayes S.G. Women's health and mortality chart-book. Washington, DC: DHHS Office on Women's Health; 2004.
12. Mathers D.M., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
13. Chapman K.R. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 331–341.
14. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
15. Vestbo J. Epidemiology. In: Voelkel N.F., MacNee W., eds. Chronic obstructive lung disease. Hamilton, Canada: BC Decker Inc.; 2002. 41–55.
16. Esson K., Leeder S.R. The millennium development goals and tobacco control: an opportunity for global partnership. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. World Health Organization. Gender, health, and tobacco. Geneva: World Health Organization; 2003.
18. Ernster V. Women and the tobacco epidemic: challenges for the 21st century. Geneva: World Health Organization; 2001.
19. Mackay J., Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–130.
20. The European tobacco control report 2007. Geneva: World Health Organization, 2007; 153.
21. Герасименко Н.Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М. Здоровье или табак. М.: Форум "Здоровье или табак"; 2007.
22. Mollerup S., Ryberg D., Hewer A. et al. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res.* 1999; 59: 3317–3320.
23. Han W., Pentecost B.T., Pietropaolo R.L. et al. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44: 202–211.
24. Benowitz N.L., Lessov-Schlaggar C.N., Swan G.E., Jacob P. III. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79: 480–488.
25. Xu X., Li B., Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 477–483.
26. Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Shouten J.P. Smoking, changes in smoking habits, and rates of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056–1061.
27. Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospi-

- talization for COPD: results from a Danish longitudinal study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (4): 822–827.
28. *Carter R., Nicotra B., Huber G.* Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. *Chest* 1994; 106 (6): 1730–1739.
 29. *Camilli A.E., Burrows B., Knudson R.J. et al.* Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 794–799.
 30. *Peat J.K., Woolcock A.J., Cullen K.* Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of smokers and non-smokers in Busselton, Western Australia. *Thorax* 1990; 45: 32–37.
 31. *Anthonisen N.R., Connet J.E., Murray R.P.* for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
 32. *de Torres J., Campo A., Casanova C. et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers. *Respiration* 2006; 73: 306–310.
 33. *Birring S.S., Brightling C.E., Bradding P. et al.* Clinical, radiological, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1078–1083.
 34. *He J., Gu D., Wu X. et al.* Major causes of death among men and women in China. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1124–1134.
 35. *Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al.* Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 393–397.
 36. *Dockery D.W., Pope C.A., Xu X. et al.* An association between air pollution and mortality in six US cities. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1753–1759.
 37. *Tao X., Hong C.J., Yu S. et al.* Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci. Total Environ.* 1992; 127: 57–67.
 38. *Pandey M.R.* Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 337–339.
 39. *Amoli K.* Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 659–663.
 40. *Dossing M., Khan J., al-Rabiah F.* Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respir. Med.* 1994; 88: 519–522.
 41. *Perez-Padilla R., Regalado U., Vedral S. et al.* Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 701–706.
 42. *Gan W.Q., Man S.F., Postma D.S. et al.* Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2006; 7: 52.
 43. *Kanner R.E., Connett J.E., Altose M.D. et al.* Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 956–961.
 44. *Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. et al.* Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1770–1777.
 45. *Rijcken B., Schouten J.P., Xu X. et al.* Airway hyperresponsiveness to histamine is associated with accelerated decline of FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1377–1382.
 46. *Martinez F.J., Curtis J.L., Sciurba F. et al.* Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 243–252.
 47. *Becklake M.R., Kauffmann F.* Gender differences in airway behaviour over a human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119–1138.
 48. *Kelly R.W., Illingworth P., Baldie G. et al.* Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 253–258.
 49. *Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al.* Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1304–1309.
 50. *Kauffmann T., Becklake M.R.* Sex and gender. *Eur. Respir. Mon.* 2000; 15: 288–304.
 51. *Lee P., Gildea T.R., Stoller J.K.* Emphysema in nonsmokers: alpha-1-antitrypsin deficiency and other causes. *Cleveland Clin. J. Med.* 2002; 69: 928–946.
 52. *Silverman E.K., Weiss S.T., Drazen J.M. et al.* Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1770–1778.
 53. *Silverman E.K., Weiss S.T., Drazen J.M. et al.* Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2152–2158.
 54. *Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C. et al.* Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435–1438.
 55. *Varkey A.* Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 98–103.
 56. *Torday J.S., Nielsen H.C.* The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp. Lung Res.* 1987; 1: 1–19.
 57. *Fleisher B., Kulovich M.V., Hallman M., Gluck L.* Lung profile: sex differences in normal pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1985; 66: 327–330.
 58. *Thurlbeck W.M.* Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982; 37: 564–571.
 59. *Quanjer P.H., Borsboom G.J., Brunekreff B. et al.* Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 135–142.
 60. *Clausen J.L., Coates A.L., Quanjer P.H.* Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS / ERS workshop. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1205–1206.
 61. *American Thoracic Society.* Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1202–1218.
 62. *Chapman K.R., Tachkin D.P., Pye D.J.* Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691–1695.
 63. *Anthonisen N.R., Wooldrage K., Manfreda J.* Use of spirometry and respiratory drugs in Manitobans over 35 years of age with obstructive lung diseases. *Can. Respir. J.* 2005; 12: 69–74.
 64. *Watson L., Vestbo J., Postma D.S. et al.* Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98: 1207–1203.
 65. *Camp P.G., Goring S.M.* Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 686–691.

66. de Torres J.P., Casanova C., Hernandez C. et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012–2016.
67. Di Marco F., Verga M., Reggente M. et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir. Med.* 2006; 100: 1767–1774.
68. Watson L., Vonk J.M., Lofdahl C.G. et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the EUROSCOP study. *Respir. Med.* 2006; 100: 746–753.
69. Cydulka R.K., Rowe B.H., Clark S. et al. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12: 1173–1179.
70. Gift A.G., Shepard C.E. Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do women and men differ? *J. Obstetr. Gynecol. Neonat. Nurs.* 1999; 28: 201–208.
71. Katzura H., Yamada K., Wakagayashi R., Kida K. Gender-associated differences in dyspnea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 427–432.
72. Low G., Gutman G. Examining the role of gender in health-related quality of life: perceptions of older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gerontol. Nurs.* 2006; 21: 42–49.
73. Hesselink A.E., van der Windt P.A., Penninx B.W. et al. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *J. Asthma* 2006; 43: 513–519.
74. Stahl E., Lindberg A., Jansson S.A. et al. Health-related quality of life is related to COPD severity. *HLth Qual. Life Outcomes* 2005; 3: 56.
75. Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H., Postma D.S. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
76. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
77. Katsura H., Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
78. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа): Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
79. Krzyzanowski M., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22: 666–673.
80. Anthonisen N., Connet J., Kiley J. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
81. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
82. Scharf D., Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analysis of clinical trials of bupropion SR. *Addiction.* 2004; 99: 1462–1469.
83. Gritz E.R., Nielsen I.R., Brooks L.A. Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological, and behavioral factors. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 276: 35–42.
84. Bjornson W., Rand C., Connett J.E. et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am. J. Publ. Hlth* 1995; 85: 223–230.
85. Panday S., Reddy S.P., Ruiter R. et al. Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. *J. Adolesc. Hlth* 2007; 40: 144–150.
86. O'Hara P., Connett J.E., Lee W.W. et al. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (9): 821–830.
87. Wise R.A., Enright P.L., Connett J.E. et al. Effect of weight gain on pulmonary function after smoking cessation in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3): 866–872.
88. Dales R.E., Mehdizadeh A., Aaron S.D. et al. Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 319–322.
89. Ленней Дж., Иннс Дж.А., Кромpton Дж.К. Неправильное использование ингаляторов: оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов при сравнении семи различных ингаляционных устройств. *Пульмонология* 2005; 4: 80–84.
90. Goodman D.E., Israel E., Rosenberg M. et al. The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered dose inhalers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1256–1261.
91. Vestbo J., Soriano J.B., Anderson J.A. et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir. Med.* 2004; 98: 1045–1050.
92. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
93. Convery R.P., Leitch D.N., Bromly C. et al. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naïve individuals—a lesser benefit in females. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 19–24.
94. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: The UPLIFT trial. *COPD* 2004; 1: 303–312.
95. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
96. Cooper J.D., Trulock E.P., Triantafyllou A.N. et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 106–119.
97. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1075–1082.
98. Haggerty M.C., Stockdale-Woolley R., Zuwallack R. Functional status in pulmonary rehabilitation participants. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1999; 19: 35–42.
99. Foy C.G., Rejeski W.J., Berry M.J. et al. Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. *Chest* 2001; 119: 70–76.

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "ММА им. И.М. Сеченова"; тел. / факс: (499) 248-56-67; e-mail: svettk@mail.ru
Капустина Валентина Андреевна – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "ММА им. И.М. Сеченова"; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: kapustina@pochta.ru

Поступила 29.12.08
© Овчаренко С.И., Капустина В.А., 2009
УДК 616.24-036.12-055.2

И.А.Климанов, С.К.Соодаева

Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

I.A.Klimanov, S.K.Soodaeva

Mechanisms of production of exhaled breath condensate and oxidative markers in respiratory diseases

Key words: exhaled breath condensate, oxidative stress, reactive oxygen species, inflammation markers.**Ключевые слова:** конденсат выдыхаемого воздуха, оксидативный стресс, активные формы кислорода, маркеры воспаления.

В настоящее время все большее внимание специалистов, занимающихся проблемами диагностики и мониторинга легочных заболеваний, привлекает изучение конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). В составе КВВ на сегодняшний день выявлены > 100 соединений, которые в той или иной степени являются маркерами различных патологических процессов, происходящих в различных отделах бронхолегочной системы [1]. С появлением новых методик и повышением их чувствительности число этих маркеров стремительно увеличивается. Исследование КВВ подразумевает использование неинвазивной методики сбора КВВ, которая необременительна как для пациента, так и для медицинского персонала.

КВВ представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха, который является неомогенной газовой фазой. С физической точки зрения он представляет собой аэрозоль или аэродисперсную систему, состоящую из газообразной дисперсионной среды и взвешенной в ней жидкой дисперсной фазы (аэрозольные частицы), — иначе говоря, это взвесь жидких частиц в газе (рис. 1). Об этом свидетельствуют многие исследования, в ходе которых в КВВ обнаруживались нелетучие компоненты, такие как белковые молекулы [2], анионы солей (нитраты, нитриты) [3, 4], катионы металлов (Na^+ , K^+ , Fe^{3+}) [5] и др. [1].

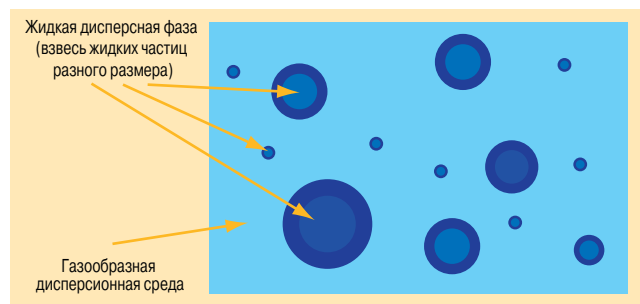


Рис. 1. Выдыхаемый воздух как аэродисперсная система (схема)

Физико-химические свойства КВВ

Физические параметры аэродисперсной системы выдыхаемого воздуха

Выделение 2 физических составляющих выдыхаемого воздуха позволяет понять механизмы формирования КВВ и условия, от которых зависят концентрации находящихся в конденсате соединений — как летучих, так и нелетучих.

Механизмы образования аэрозольных частиц в респираторном тракте и, соответственно, появление их в выдыхаемом воздухе подчиняются общим физическим закономерностям. Так, из молекулярной физики известны 2 способа образования аэродисперсных систем:

- 1) конденсационный — образование капель жидкости из молекул перенасыщенного пара, способ "от малого к большому" (рис. 2);
- 2) диспергационный — измельчение твердых и / или жидких тел в ходе различных процессов, способ "от большого к малому" (рис. 3) [6].

При конденсационном способе формирования аэрозоля молекулы ненасыщенного пара собираются на центрах конденсации, которыми могут служить и диспергационные частицы. Также крупные молекулярные конгломераты могут образовываться при изменении внешних параметров в системе, например при увеличении давления, снижении температуры и т. д. [6].

Диспергационный способ сводится к измельчению вещества путем его размалывания, разбрызгивания или распыления при помощи локального "взрыва" [6].

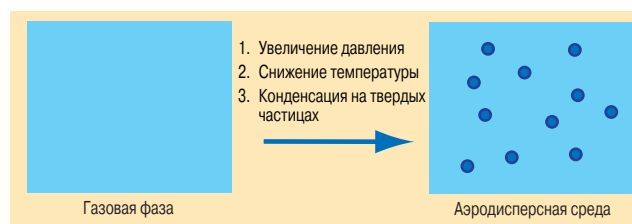


Рис. 2. Конденсационный способ формирования аэрозоля

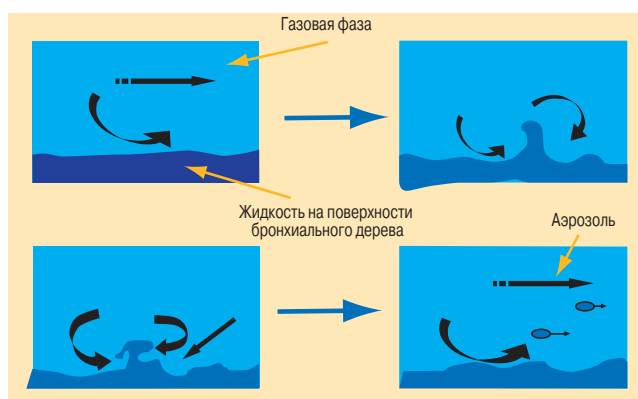


Рис. 3. Диспергационный способ формирования аэрозоля

В респираторном тракте при образовании аэрозольных частиц в ходе выдыхания воздуха, по всей вероятности, сочетаются конденсационный и диспергационный механизмы формирования аэродисперсной системы.

Как показано на рис. 3, при диспергационном механизме формирования аэрозольных частиц происходит распыление жидкости, покрывающей эпителий слизистой бронхов (ЖПЭБ), и, соответственно, она определяет состав и состояние образующихся частиц. Согласно общим законам физики, наиболее интенсивным процесс аэрозолирования ЖПЭБ является в зонах повышенной турбулентности, в которых происходит флуктуация давления воздушного потока. Основной количественной характеристикой турбулентности потока при движении газа по трубам является число Рейнольдса (Re) [7]:

$$Re = V \times D \times (\rho / \eta),$$

где V — средняя скорость воздушного потока, D — диаметр воздухопроводящих путей, ρ и η — плотность и вязкость воздуха соответственно.

Если проанализировать это уравнение, будет понятно, что значение Re возрастает в крупных бронхах, диаметр которых больше и скорость потока воздуха — выше. Таким образом, с большей вероятностью аэрозольные частицы формируются в крупных бронхах, а также в участках воздухоносных путей, в которых имеются препятствия свободному потоку воздуха (дихотомические деления бронхов, голосовая щель и т. д.; рис. 4). Концентрация в вы-

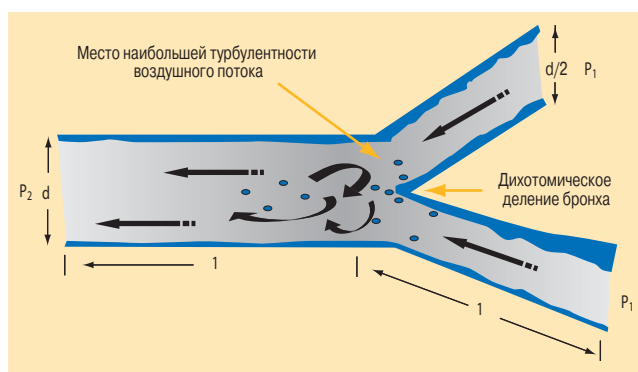


Рис. 4. Дихотомическое деление бронха — предпочтительное место формирования аэрозоля

дыхаемом воздухе аэрозольных частиц, выделяемых с поверхности крупных бронхов, выше по сравнению с содержанием частиц, образовавшихся в более мелких отделах дыхательных путей.

Однако состав КВВ определяется веществами не только с поверхности крупных бронхов, но и из выстилки альвеол. В нескольких работах показано, что в КВВ возможно определить компоненты сурфактанта [8, 9], причем Э.В.Бюль и соавт. [9] выявили прямую зависимость их содержания от глубины дыхания. Эти данные свидетельствуют о том, что в КВВ присутствуют частицы и из нижних отделов респираторного тракта, причем их концентрация находится в прямой зависимости от скорости выдоха.

Размеры образующихся в респираторном тракте выдыхаемых частиц, как и их концентрация, варьируются в довольно широких пределах. Так, диаметр измеряемых частиц колеблется от десятых долей микрона до десятков микрон, а их концентрация — от 0,1 до 4 частиц на 1см^3 . Эти параметры у здоровых людей зависят от выполнения ими того или иного дыхательного маневра (дыхания носом или ртом, чихания, разговора). Наибольшие размеры и концентрация выдыхаемых частиц наблюдаются при чихании (наибольшая скорость выдоха), а наименьшие — при спокойном носовом дыхании [10].

Химический состав аэрозольных частиц

Механизм образования конденсированных частиц в респираторном тракте влияет на их химический состав. Очевидно, они способны служить переносчиками многих летучих и нелетучих соединений посредством физического растворения в них молекул, согласно коэффициентам растворения и химического образования соответствующих соединений внутри частиц, уже после формирования аэрозоля (рис. 5).

Состав же диспергационных частиц идентичен той части респираторного тракта, в которой они образуются (рис. 6). Именно они, отражая физиологические и патологические процессы в стенке бронха, в основном и обуславливают исследовательский интерес к такой биологической среде, как КВВ.

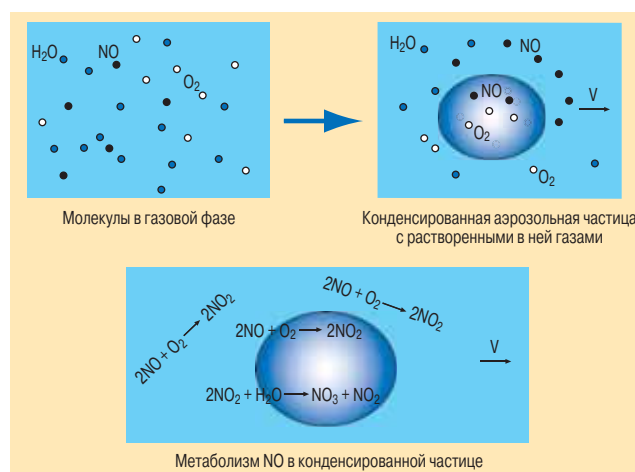


Рис. 5. Механизм переноса химических соединений конденсационными частицами [6]

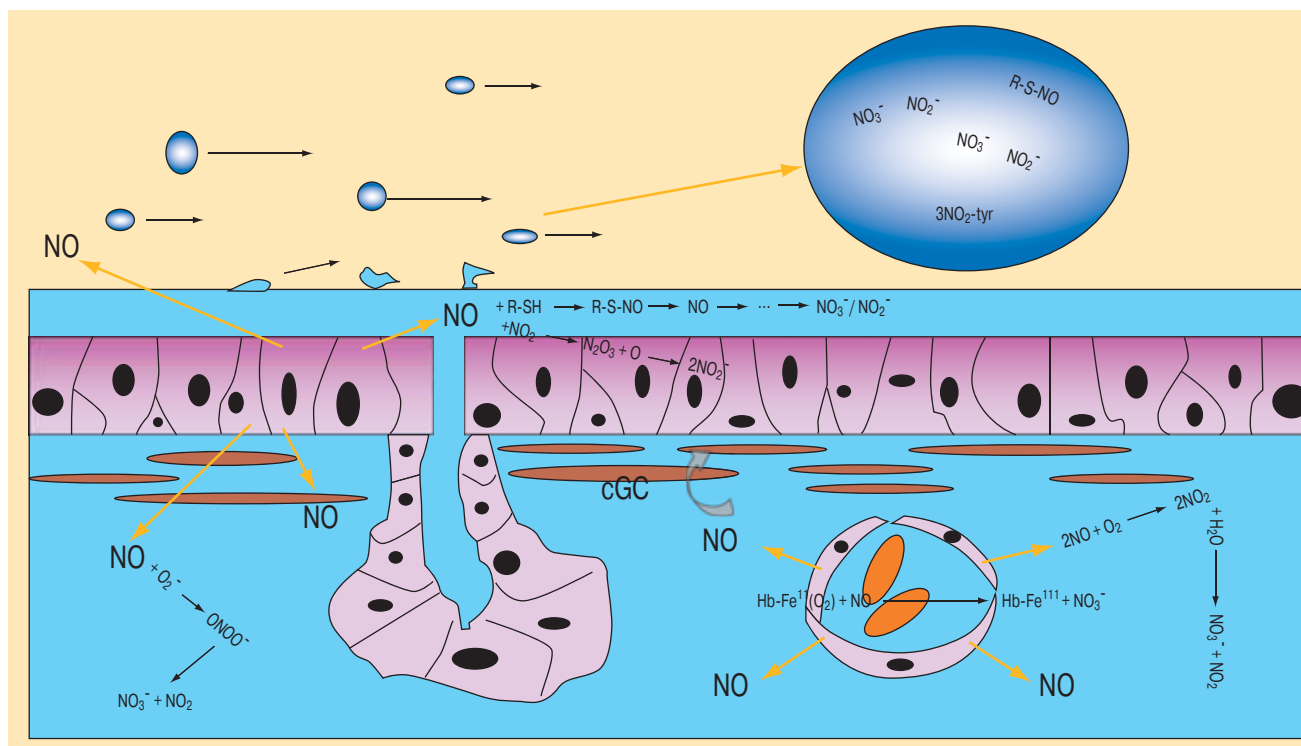


Рис. 6. Механизм переноса химических соединений диспергационными частицами

Важна и оценка газовой составляющей выдыхаемого воздуха, которая изучена достаточно хорошо. В первом приближении показано, что он состоит из кислорода, углекислого газа, паров воды, оксида азота (NO) и др.

Одним из значимых компонентов выдыхаемого воздуха являются пары воды. Так, в норме суммарное количество выделяемой воды составляет ~ 400 мл в сутки или 7 мл воды на 1 кг массы тела в сутки [11]. Ее концентрация в выдыхаемом воздухе — величина почти постоянная, мало зависящая от параметров окружающей среды [12]. Однако суммарный объем выделенной легкими из организма воды существенно варьируется в зависимости от окружающих условий — влажности вдыхаемого воздуха и индивидуального паттерна дыхания [13].

В работе *О.А.Яковлевой и др.* [14] была оценена гидробалластная функция легких по общему количеству КВВ, собранного у различных групп пациентов. Была показана зависимость измеряемого параметра от различных факторов:

- возраста (после 30 лет общая гидробалластная функция легких снижалась примерно на 20 % каждые 10 лет);
- физической нагрузки (потеря жидкости увеличивалась у здоровых и уменьшалась у практически здоровых с повышенной массой тела);
- наличия / отсутствия обструкции бронхов (при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) объем экспиратов снижался на 60 %, в то время как при остром бронхите, острой пневмонии — на 25–35 % в сравнении с контролем).

Выявленные различия можно объяснить изменением проницаемости аэрогематического барьера за

счет процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушения вентилиционно-перфузионных соотношений.

Состав КВВ как отражение состава выдыхаемого воздуха

Как уже упоминалось, КВВ получают путем охлаждения выдыхаемого воздуха, пропуская его через систему трубок. Охлаждение осуществляют обычно жидким или сухим льдом, реже жидким азотом (в зависимости от цели исследования) [15]. При температуре около 0 °С или небольшой отрицательной температуре из газовой фазы выдыхаемого воздуха конденсируются только пары воды, а аэрозольные частицы, попадая в них, сливаются и растворяются в образовавшейся жидкости. Соответственно, в КВВ находятся вещества, переносимые этими частицами, в том числе и нелетучие. При контакте образовавшейся жидкости с воздухом происходит растворение содержащихся в нем газов, согласно соответствующим коэффициентам растворения. Возможно и химическое взаимодействие реакционноспособных молекул в КВВ.

Ориентировочная скорость образования КВВ у здоровых людей составляет ~1 мл в 10 мин, однако общее его количество, помимо индивидуальных физиологических особенностей, связано и с эффективностью работы конденсирующего устройства. Так, у широко применяемого в настоящее время конденсора *EcoScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) коэффициент полезного действия составляет 20–40 % в зависимости от паттерна дыхания. Чем больше минутная вентиляция легких, тем меньше эффективность работы аппарата [15], что, очевидно, связано

с уменьшением контакта выдыхаемого воздуха с охлаждающей поверхностью конденсатора при увеличении скорости выдоха.

Клинико-биохимические корреляции при исследовании КВВ

Хотя определить концентрацию некоторых веществ в КВВ довольно трудно, в настоящее время все чаще становятся предметом изучения содержащиеся в нем молекулы, в той или иной степени вовлеченные в воспалительные реакции. Воспаление — важный компонент развития большинства легочных патологий, и исследование таких молекул позволяет неинвазивно оценить состояние слизистой оболочки бронхального дерева. Концентрации в КВВ всех воспалительных молекул колеблются от микро- до наномолярных, а это, в свою очередь, требует использования высокочувствительных методик определения. Несмотря на высокую вариабельность исследуемых параметров в группах, увеличение выборок позволяет добиться статистически значимых различий между группами при таких заболеваниях, как БА, ХОБЛ, муковисцидоз.

Среди наиболее активно исследуемых молекул особое место занимают маркеры окислительного стресса — активные формы кислорода (АФК) и азота. Однако, учитывая особенности сбора КВВ, а именно продолжительность процедуры (10–20 мин) и возможное в течение этого времени изменение концентрации определяемых молекул, наиболее перспективны для исследования стабильные метаболиты кислорода и азота.

Среди АФК наиболее стабильной и хорошо изученной формой является пероксид водорода (H_2O_2). В живом организме он является продуктом дисмутации супероксид-анионного радикала ($O_2^{\cdot-}$). В биологических системах источниками таких радикалов служат реакции с участием ксантиноксидазы, митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов. Особенно велика концентрация H_2O_2 в очагах воспаления, поэтому изменение его содержания в биологических жидкостях является одним из маркеров наличия и течения воспаления [16]. Однако конечная концентрация H_2O_2 в той или иной ткани зависит от многих параметров. Так, содержание в организме любого вещества в данный момент времени складывается из скорости синтеза и скорости распада этого соединения (рис. 7). При образовании H_2O_2 в реакции дисмутации супероксида с участием супероксиддисмутазы (СОД) константа скорости реакции ниже, чем при взаимодействии супероксида и оксида азота (NO), что свидетельствует о конкуренции NO и СОД [17]. Поэтому в присутствии NO (по данным многих исследований, его содержание в очаге воспаления повышается) концентрация H_2O_2 в ткани может снижаться. Так, в работе *P.Latzin et al.* [18] выявлена отрицательная достоверная корреляция между уровнем атмосферного NO (а по сути — вдыхаемого NO) и содержанием H_2O_2 в КВВ у 102 здоровых детей. Присутствие в среде ме-

таллов с переменными валентностями, таких как железо, медь и марганец, также может уменьшать содержание H_2O_2 даже при высокой скорости его образования. Это связано с высокой скоростью распада H_2O_2 в реакции Фентона с образованием чрезвычайно реакционноспособного гидроксильного радикала [17].

Изменения в концентрации H_2O_2 могут наблюдаться и при изменении антиоксидантного статуса, а именно содержания в ткани каталазы, пероксидазы, пероксиредоксинов и других ферментов, имеющих высокое сродство к пероксиду водорода. Такая высокая зависимость от концентрации других молекул, присутствующих в среде, вызывает необходимость измерять наряду с пероксидом водорода целый ряд параметров: концентрацию ионов переменной валентности (железо, медь, марганец), уровень синтеза оксида азота (NO), антиоксидантный статус организма.

В настоящее время показана динамика изменения H_2O_2 в КВВ при многих патологиях респираторного тракта. В частности, при БА любой степени тяжести содержание H_2O_2 в КВВ повышается, коррелируя с увеличением количества эозинофилов в мокроте и усилением бронхиальной обструкции (снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с), содержанием эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [19, 20]. Значительное повышение содержания H_2O_2 в КВВ при средней и тяжелой БА может служить наиболее информативным маркером степени воспаления, в отличие от уровня NO в выдыхаемом воздухе, который очень сильно зависит от проводимой терапии (в частности, приема глюкокортикостероидов) [20]. Подтверждена возможность мониторинга течения БА в ходе проводимой терапии по уровню H_2O_2 в КВВ. При других воспалительных заболеваниях респираторного тракта, таких как ХОБЛ [21–23] и бронхоэктазы [24], также увеличивается содержание H_2O_2 в КВВ. У пациентов с пневмонией также было зарегистрировано увеличение концентрации H_2O_2 в КВВ, которое снижалось после выздоровления. Отмечена положительная достоверная корреляция между уровнем H_2O_2 и содержанием ТБК-активных продуктов (ТБК — тиобарбитуровая кислота) в КВВ в 1-й и 3-й дни

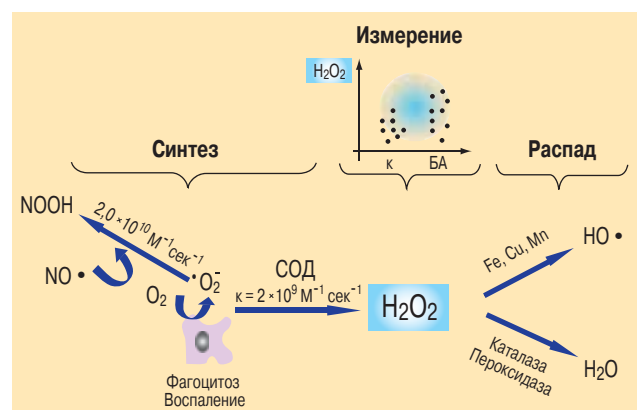


Рис. 7. Факторы, влияющие на концентрацию H_2O_2 в биологических жидкостях

течения болезни, а также между уровнем H_2O_2 в КВВ и концентрацией С-реактивного белка и уровнем лейкоцитов в крови на 1-й день. В ходе проводимой терапии выявлено снижение показателей окислительного стресса в КВВ [25].

Подобная динамика содержания H_2O_2 в КВВ при ряде указанных заболеваний может свидетельствовать об увеличении генерации супероксид-анионного радикала клетками, вовлеченными в процесс воспаления [26, 27], и / или о снижении антиоксидантной активности клеток и тканей при прогрессировании этих патологий. Однако в группе больных муковисцидозом в стадии ремиссии не обнаружено статистически значимого изменения указанного параметра в сравнении с группой практически здоровых [28].

Оксид азота (NO) — еще одна молекула, которая активно изучается в последнее десятилетие как специалистами в области фундаментальных наук, так и клиницистами. NO является радикалом и, как всякий радикал, проявляет высокую химическую активность. В настоящее время его содержание измеряется непосредственно в выдыхаемом воздухе в онлайн режиме [29] с помощью хемилюминесцентных газовых анализаторов.

В КВВ оценить продукцию NO в респираторном тракте возможно, определив его более стабильные метаболиты, такие как нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитрозотиолы. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из них. Процессы метаболизма NO и кислородных радикалов имеют сходные черты, оказывая взаимное влияние на концентрацию молекул. Поэтому одновременная оценка нескольких показателей молекулярного обмена в КВВ позволяет более объективно интерпретировать результаты.

Показано, что при БА любой степени тяжести общий уровень нитратов и нитритов в КВВ статистически значимо отличается от контроля. Отмечено возрастание уровня суммарной концентрации нитратов / нитритов в КВВ при обострении легкой БА, его снижение в ходе проводимой терапии и отсутствие статистически значимых различий между указанными параметрами у взрослых и детей [4].

Концентрация нитротирозина в КВВ увеличивается при легкой БА у пациентов, не получающих глюкокортикостероидов (ГКС), но снижается, по сравнению с контролем, при средней и тяжелой степенях заболевания в результате лечения ингаляционными ГКС. Уровень нитротирозина коррелирует с уровнем выдыхаемого NO только при легкой БА [30].

Уровень нитрозотиолов изучался у пациентов с БА легкой и средней тяжести. Отмечено его увеличение при БА средней степени тяжести, в сравнении с контролем, и легкой БА [31].

При ХОБЛ выявлено увеличение содержания в КВВ нитратов / нитритов и нитрозотиолов [1, 31].

При муковисцидозе в стадии ремиссии происходит повышение концентрации нитрит-аниона в КВВ [32], в отличие от содержания NO в выдыхаемом воздухе [33]. Так, в работе *W. Formanek et al.* [34]

показано увеличение содержания в мокроте больных муковисцидозом нитрат-аниона и нитротирозина при нормальном уровне NO в выдыхаемом воздухе. Отметим, что при усиленной продукции NO и супероксид-анионного радикала содержание NO в КВВ может не повышаться, т. к. константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с СОД [13].

Среди медиаторов воспаления в КВВ, в первую очередь, обнаруживаются продукты метаболизма арахидоновой кислоты — эйкозаноиды [1]. Арахидоновая кислота образуется из фосфолипидов клеточных мембран при активации фосфолипаз А и С. Процессы активации этих фосфолипаз наиболее интенсивны при развитии воспаления, в т. ч. и аллергического. Существуют 2 пути метаболизма арахидоновой кислоты с образованием 2 основных классов биологически активных эйкозаноидов: простагландинов (PG) и лейкотриенов (LT). Их общими свойствами являются воздействие на сосудистую стенку и гладкие мышцы и хемотаксический эффект [35].

Такие LT, как C4, D4 и E4, образуются и выделяются в среду в течение 5–10 мин после активации тучных клеток и базофилов. LTC4 присутствует в среде 3–5 мин, превращаясь затем в LTD4, который преобладает в среде следующие 15 мин, медленно метаболизируясь в LTE4. LT последней группы являются медиаторами аллергических процессов, в частности медленной фазы бронхоспазма при БА [35]. Отмечено возрастание концентрации LTE4 в индуцированной мокроте у больных в ходе позднего ответа на аллерген, а также увеличение LTC4, D4, E4 в КВВ при БА любой степени тяжести [1]. *Z. Csoma et al.* [36], исследуя популяцию детей, обнаружили увеличение уровня LTВ4 при легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА, в сравнении с контролем и легкой интермиттирующей БА.

Простагландины (PG) накапливаются в очаге воспаления позже LT, приблизительно через 6–24 ч после начала воспалительной реакции, и могут быть определены в КВВ. Существуют данные об увеличении PGE2 и PGF2-α в КВВ при ХОБЛ. При БА статистически значимое изменение уровней PG отсутствует, однако достоверно увеличивается концентрация тромбоксана B2 [1].

Также в КВВ обнаружен целый ряд маркеров ПОЛ. Показано увеличение при ХОБЛ и БА уровня ТБК-активных продуктов, возрастание в ходе обострения БА концентрации малонового диальдегида (МДА) в КВВ и одновременное снижение содержания глутатиона [37]. Помимо МДА в КВВ обнаружены и другие альдегиды — гекса-, гепта-, нональдегиды [38].

Заключение

Таким образом, КВВ представляет собой биосреду, которая позволяет судить о составе ЖПЭБ и процессах в слизистой оболочке бронхов. Подтверждена возможность наблюдения за динамикой этих процессов.

Однако в настоящее время не выявлено маркеров, специфически дифференцирующих различные нозологические формы легочных патологий. Возможности определения маркеров затруднены из-за недостаточной чувствительности аппаратуры и / или отсутствия стандартных методик сбора и оценки состава КВВ.

Следовательно, несмотря на простоту процедуры сбора КВВ и на растущее количество работ, посвященных изучению данной субстанции, остается множество вопросов по интерпретации получаемых результатов. КВВ является достаточно сложной системой, химический состав которой зависит от целого ряда взаимосвязанных факторов. Цель данного обзора – обратить внимание специалистов на такую биосреду, как КВВ, и обозначить неразрешенные до настоящего времени вопросы его использования в диагностике заболеваний респираторного тракта и их мониторинге.

Литература

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7 (1): 1–32.
2. Griese M., Noss J., von Bredow C. Protein pattern of exhaled breath condensate and saliva. *Proteomics* 2002; 2 (6): 690–696.
3. Ganas K., Loukides S., Papatheodorou G. et al. Total nitrite / nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (8): 649–654.
4. Запрудова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
5. Effros R.M., Peterson B., Casaburi R. et al. Epithelial lining fluid solute concentrations in chronic obstructive lung disease patients and normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99 (4): 1286–1292.
6. Райс П. Аэрозоли. М.: Мир: 1987.
7. Гриппи М.А. Патофизиология легких. 3-е изд. М.: Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 2001. 33.
8. Александров О.В., Добрынина О.В., Севрунова О.А. и др. О методе исследования легочного сурфактанта в конденсате паров выдыхаемого воздуха. *Тер. архив* 1992; 64 (10): 105–107.
9. Бюль Э.В., Фомищ Л.Г., Серебровская И.А. Зависимость поверхностно-активных свойств конденсата выдыхаемого воздуха от глубины дыхания. Л.; 1988. 73–74.
10. Fairchild C.I., Stampfer J.F. Particle concentration in exhaled breath. *Am. Industr. Hyg. Assoc. J.* 1987; 48 (11): 948–949.
11. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука; 1998. 169–179.
12. Человек. Медико-биологические данные. Пер. с англ. М.: Медицина; 1976.
13. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. *Thorax* 2004; 59: 694–698.
14. Яковлева О.А., Баяк Н.Ю., Зорин С.М. Патогенетическое значение конденсата выдыхаемого воздуха в патологии органов дыхания. В кн.: Нереспираторные функции легких: Сборник научных трудов ВНИИ пульмонологии. Л.; 1988. 67–70.
15. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). *Пульмонология* 2002; 2: 57–65.
16. Итоги науки и техники. Сер.: Биофизика. М.; 1991; т. 29.
17. Millar T.M., Kanczler J.M., Bodamyali T. et al. Nitric oxide. Its generation, reactions and role in physiology. In: Tomasi A., Özben T., Skulachev V.P., eds. *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects.* Amsterdam: IOS Press; 2003. 71–88.
18. Latzin P., Griese M. Exhaled hydrogen peroxide, nitrite and nitric oxide in healthy children: decrease of hydrogen peroxide by atmospheric nitric oxide. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7 (8): 353–358.
19. Emelyanov A., Fedoseev G., Abulimity A. et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120 (4): 1136–1139.
20. Horvath I., Donnelly L., Kiss A., Kharitonov S. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1042–1046.
21. Ferreira I.M., Hazari S.M., Gutierrez C. et al. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1012–1015.
22. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, pt. 1): 813–816.
23. van Beurden W.J., Dekhuijzen P.N., Harff G.A., Smeenk F.W. Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. *Respiration* 2002; 69 (3): 211–216.
24. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–994.
25. Majewska E., Kasielski M., Luczynski R. et al. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 669–676.
26. Szkudlarek U., Maria L., Kasielski M. et al. Exhaled hydrogen peroxide correlates with the release of reactive oxygen species by blood phagocytes in healthy subjects. *Respir. Med.* 2003; 97 (6): 718–725.
27. Antczak A., Nowak D., Bialasiewicz P., Kasielski M. Hydrogen peroxide in expired air condensate correlates positively with early steps of peripheral neutrophil activation in asthmatic patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1999; 47 (2): 119–126.
28. Ho L.P., Faccenda J., Innes J.A., Greening A.P. Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 103–106.
29. Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота – биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
30. Hanaazawa T., Kharitonov S., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4): 1273–1276.
31. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 854–858.
32. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 487–491.

33. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide Thorax 1998; 53: 680–684.
34. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. Eur. Respir. J. 2002; 19 (3): 487–489.
35. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
36. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B. et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (10): 1345–1349.
37. Corradi M., Folesani G., Andreoli R. et al. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (3): 395–399.
38. Corradi M., Rubinstein I., Andreoli R. et al. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (10): 1380–1386.

Информация об авторах

Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64

Поступила 22.12.08

© Климанов И.А., Соодаева С.К., 2009

УДК 616.2-07:616.24-008.7-074

Н.Е.Чернеховская¹, И.М.Мальцева¹, И.Ю.Коржева², А.В.Поваляев³, Г.И.Макарова⁴

Клинико-эндоскопическая диагностика инородных тел бронхов

1 – ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования": 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 7;

2 – ГКБ им. С.П.Боткина: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

3 – ГКБ № 52: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

4 – клиническая больница "Феофания" Государственного управления делами Президента Украины: 03680, Киев, ул. акад. Заболотного, 21

N.E. Chernekhovskaya, I.M. Maltseva, I. Yu. Korsheva, A.V. Povalyayev, G.I. Makarova

Clinical and endoscopic detection of foreign bodies in bronchi

Key words: bronchoscopy, foreign bodies.

Ключевые слова: бронхоскопия, инородные тела.

Удаление инородных тел из бронхов — старейшая проблема бронхопнеумологии. Именно для извлечения инородного тела из правого главного бронха в 1897 г. Г.Киллиан выполнил первую в мире бронхоскопию с помощью ригидного эзофагоскопа. Создание гибких бронхоскопов и видеобронхоскопов, а также наличие в арсенале врачей-эндоскопистов специальных экстракторов открывает широкие возможности для улучшения диагностики инородных тел бронхов [6, 7].

Бронхоскопия при аспирированных инородных телах является не только диагностической, но и лечебной процедурой [9]. Нередко при отсутствии рентгенологических данных и четких анамнестических указаний на возможность аспирации врачи отказываются от проведения бронхоскопии [8]. Многие авторы [2, 5, 10] указывали на то, что полная окклюзия бронха инородным телом является главной патогенетической причиной стеноза бронха и развития воспалительного процесса в супрастенотическом отделе легкого. Поэтому знание клинической картины позволяет выбрать правильную лечебную тактику и избежать тяжелых осложнений.

Цель работы — оценить данные клинико-рентгенологической симптоматики и эндоскопической картины инородных тел бронхов и разработать лечебную тактику в зависимости от длительности нахождения инородных тел в трахеобронхиальном дереве.

Материалы и методы

За 24 года при выполнении бронхоскопии инородные тела бронхов были обнаружены у 64 больных (0,5 % всех диагностических бронхоскопий). Среди обследуемых было 28 мужчин и 36 женщин в возрасте от 24 до 72 лет. Средний возраст составил 44,9 года.

Характер симптоматики зависит от вида инородного тела и длительности его присутствия в бронхах, которая, по нашим данным, может составлять от

нескольких часов до 27 лет. Пребывание инородного тела в бронхе > 24 ч следует считать длительным [1, 3, 4].

В первые часы после попадания в бронхи инородного тела у 9 больных кашель был постоянным, у 6 — приступообразным.

Наибольшие диагностические трудности возникают при давно аспирированных инородных телах, т. к. у больных отсутствуют характерные анамнестические данные. Указания на аспирацию инородного тела имелись лишь у 3 пациентов (6,1 %).

При длительном пребывании инородного тела в бронхах все больные (100 %) жаловались на постоянный кашель с мокротой. Одышка беспокоила 12 пациентов (24,5 %), кровохарканье — 38 (77,6 %), боли в груди были у 5 человек (10,2 %). С предположительным диагнозом инородного тела бронха поступили 3 больных, хронической пневмонии — 13, хронического бронхита — 8, кровохарканья неясной этиологии — 22, рака легкого — 2, бронхиальной астмы — 1 пациент.

Результаты собственных наблюдений

Всем больным при поступлении выполняли рентгенологическое обследование органов грудной полости, при котором инородные тела были выявлены у 17 (26,6 %) человек. Это были зубные протезы — 5 случаев, зубные коронки — 2, зуб — 1, зубной экстрактор — 2, колпачок от карманного ингалятора — 1, гвоздь — 2, болт — 1, кончик ножа — 1, монета — 1, инъекционная игла — 1.

У 47 больных инородные тела не обнаружены, т. к. они оказались нерентгеноконтрастными. При рентгенологическом обследовании нижнедолевая пневмония диагностирована у 19 (40,4 %), синдром средней доли — у 6 (12,7 %), абсцесс нижней доли правого легкого — у 2 (4,3 %), рак легкого — у 2 пациентов (4,3 %); патологии не выявлено в 18 случаях (42,6 %).

Было проведено бронхоскопическое исследование с помощью бронхофиброскопов (*Olympus* и *Fujinon*, Япония), а также видеобронхоскопов (*Olympus*, *Fujinon* и *Pentax*, Япония).

Всем больным 1-е эндоскопическое исследование выполняли в бронхоскопическом кабинете, в положении сидя, под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина с предварительным введением подкожно 1 мл 0,1%-ного раствора атропина сульфата. Во избежание травмы слизистой оболочки носа и потери извлекаемого предмета в полости ротоглотки эндоскоп вводили трансорально. Осложнений, связанных с диагностической и лечебной бронхоскопией, у больных с инородными телами не было.

Для удаления инородных тел использовали специальные экстракторы (*Olympus*, Япония; рис. 1). Во время бронхоскопии зубные протезы, инъекционную иглу, зубные экстракторы, гвоздь, болт извлекали с помощью металлической петли. Зубы и зубные коронки удаляли с помощью экстрактора типа "крысиный зуб", колпачок от карманного ингалятора — с помощью вилочкового захвата, монету — посредством захвата типа "крокодил".

Показанием к выполнению диагностической бронхоскопии у 27 больных с давно аспирированными инородными телами явился длительный, рецидивирующий нагноительный процесс в легких, не поддающийся традиционной терапии, у 2 пациентов — необходимость проведения дифференциального диагноза с центральным раком легкого. 18 больных, у которых на рентгенограммах патологии не выявлено, обратились к врачу в связи с длительным постоянным кашлем и кровохарканьем.

У всех пациентов во время 1-й диагностической бронхоскопии вокруг инородных тел имелся выраженный воспалительный вал, который резко суживал просвет бронха. Кроме того, инородные тела были полностью закрыты грануляциями, которые располагались на стенках главных бронхов у 5 больных, в верхнедолевом бронхе справа — у 1, в промежуточном бронхе справа — у 8, в нижнедолевом бронхе справа — у 10, слева — у 13, в среднедолевом бронхе — у 7, в сегменте В₆ слева — у 1 (рис. 2), в В₉ слева — у 1, в В₁₀ слева — у 1 пациента. Грануляции были серого цвета, дольчатые, тусклые, мягкие, лег-

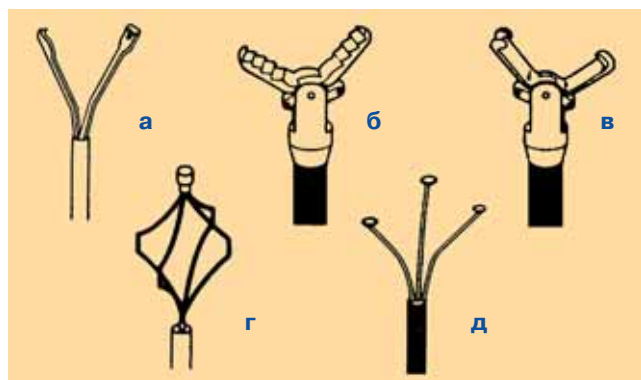


Рис. 1. Инструменты для извлечения инородных тел: а — вилочковый захват; б — экстрактор типа "крокодил"; в — экстрактор типа "крысиный зуб"; г — корзинка Дормия; д — трехногий захват



Рис. 2. Инородное тело (зуб) частично закрыто грануляцией

ко кровоточащие при инструментальной пальпации, по внешнему виду очень напоминали опухолевую ткань. При взятии биопсии из грануляций были обнаружены инородные тела.

Фасоль, семена яблока, апельсина, подсолнечника, куски мяса, печени при попадании в бронхи представляют особую опасность, так как, разбухая, obturirуют просвет бронха. Удаление их представляет значительные сложности: при фиксации инструмента такие инородные тела легко фрагментируются. Отечная слизистая оболочка бронха часто травмируется, что вызывает кровотечение во время извлечения и делает невозможным дальнейшее выполнение лечебного эндоскопического вмешательства.

Очень сложна дифференциальная диагностика между давно аспирированным инородным телом и бронхогенным раком.

Приводим наше наблюдение.

Больная Ж., 63 года, поступила с жалобами на кашель с мокротой. Считала себя больной в течение 5 лет. При рентгенологическом исследовании обнаружены уменьшение в объеме нижней доли левого легкого и ателектаз В₉. При линейной томографии диагностирован центральный рак нижней доли левого легкого с метастазами в лимфатические узлы. Во время бронхоскопии в левом главном бронхе обнаружено разрастание бугристой ткани серого цвета. Взял смыв на атипичные клетки и микобактерии туберкулеза, результаты биопсии отрицательные. Так как из-под ткани поступал в небольшом количестве гнойный секрет, проведены 3 санационные бронхоскопии, во время которых также выполнялась биопсия (все результаты были отрицательными). Во время 4-го исследования в просвете левого главного бронха обнаружено инородное тело — кость размером 2,0 × 0,5 см, которая была удалена с помощью вилочкового захвата. Были проведены еще 2 санационные бронхоскопии. Грануляции исчезли, просвет левого главного бронха восстановлен.

Общепринято мнение, что метод исследования капиллярного кровообращения является неспецифичным. Однако приводимое нами наблюдение в какой-то мере опровергает это положение.

Больная К., 57 лет, наблюдалась в поликлинике по месту жительства в течение 3 лет по поводу бронхиальной астмы и получала соответствующую терапию, которая не давала клинического эффекта. При рентгенологическом исследовании заподозрен стеноз промежуточного бронха справа. Было проведено комплексное радионуклидное исследование легких. После внутривенного введения макроагрегата альбумина (МАО), меченого ^{99m}Tc, получено изображение обоих легких с четкими неровными контурами. Вместо ожидаемой картины диффузного поражения органа (по клиническим данным), было выявлено локальное нарушение

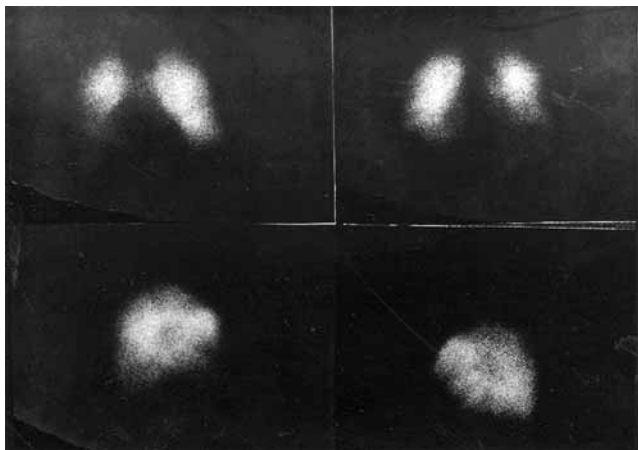


Рис. 3. Данные комплексного радионуклидного исследования легких с ^{99m}Tc МАА больной К. Локальное нарушение вентиляции, бронхиальной проходимости, диффузионной способности и капиллярного кровообращения в средней и нижней долях правого легкого.

вентиляции, бронхиальной проходимости, диффузионной способности и капиллярного кровообращения в средней и нижней долях правого легкого (рис. 3). Во время эндоскопического исследования в промежуточном бронхе справа обнаружено инородное тело (перепонка от грецкого ореха) с выраженным воспалительным валом вокруг, который почти полностью обтурировал просвет бронха. Инородное тело удалено с помощью биопсийных щипцов, проведен курс санационных бронхоскопий, проходимость бронха восстановлена.

У больных были извлечены следующие инородные тела: кости и куски мяса, кости рыбы, хрящ, семечки подсолнуха и яблок, фасоль, куски печени, дольки чеснока, лук, зелень, кусок перца, перепонка от грецкого ореха, веточка ели, фольга, куски стекла, кнопка, зубы и зубные коронки, пипетка. Размеры их варьировались от 0,5 до 2 см.

У 5 пациентов во время диагностической бронхоскопии обнаружены кончик ножа (1), гвоздь (1), шурупы (2), колпачок от шариковой ручки (1). Извлечь их под местной анестезией не удалось, т. к. они были замурованы очень плотными грануляциями. Всем больным произведена ригидная бронхоскопия в операционной под общим обезболиванием, во время которой выполняли лаваж для отмывания гноя и грануляций, вводя в бронхи от 500 до 1 000 мл раствора. В качестве антисептика использовали раствор фурацилина в разведении 1 : 5 000, раствор риванола, раствор диоксида и т. д. Под воздействием лаважной жидкости отек слизистой уменьшался, инородное тело постепенно освобождалось от грануляций и становилось доступным для захвата экстрактором. У 4 больных инородные тела были удалены.

Пациенту, у которого при рентгенологическом обследовании обнаружен кончик ножа, выполняли ригидную бронхоскопию, однако удалить инородное тело не удалось. Приводим наблюдение.

Больной М., 36 лет, поступил в больницу им. С.П.Боткина с диагнозом пневмония. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости в нижнедолевом бронхе слева было обнаружено инородное тело — кусок лезвия ножа длиной 4 см (рис. 4). Как удалось выяснить из анамнеза, 3 года назад, во время банкета в ресторане, у пациента развился приступ эпилепсии, во время которого ему ножом разжимали зубы, и никто не заметил, что кончик ножа отломился.

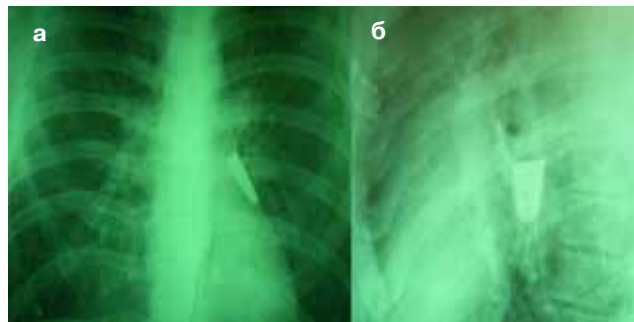


Рис. 4. Прямая (а) и левая боковая (б) обзорные рентгенограммы грудной клетки. В просвете нижнедолевого бронха левого легкого инородное тело — фрагмент лезвия столового ножа

Во время ригидной бронхоскопии под наркозом в левом главном бронхе виден проксимальный конец инородного тела, почти полностью скрытого мощными грануляциями. Произведен лаваж с введением до 1 л лаважной жидкости, однако даже с помощью мощных щипцов не удалось извлечь инородное тело — настолько плотно оно было зафиксировано в бронхе. Больному была выполнена операция; в ходе ее был обнаружен цирроз нижней зоны левого легкого, который был удален вместе с инородным телом.

После извлечения давно аспирированных инородных тел у всех больных сохранялись сужение и деформация бронха, грануляции на месте фиксации инородного тела. Впоследствии выполняли от 1 до 5 курсов санационных бронхоскопий. По окончании 1-го курса санационных бронхоскопий пациентам проводили бронхографию или КТ для оценки состояния бронхов длительно ателектазированного отдела легкого. У всех больных установлен диагноз деформирующего бронхита на основании следующих признаков. Мелкие бронхи, V–VII порядков, не суживались к периферии, а имели вид трубок одного калибра на всем протяжении. Контуры пораженных бронхов зазубрены, их очертания неровные. Просвет бронхов неравномерный: участки расширения чередовались с участками сужения бронха. Часть бронхов

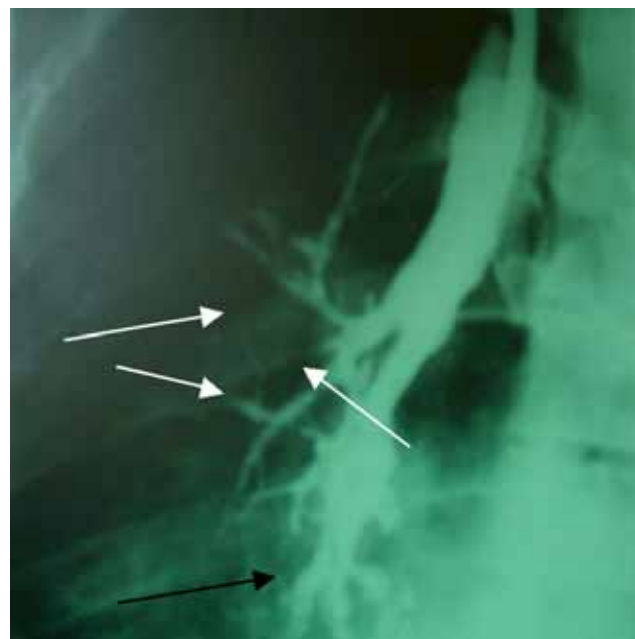


Рис. 5. Деформирующий бронхит. Мелкие бронхи нижней доли левого легкого деформированы, не суживаются к периферии, неравномерно заполнены контрастным веществом

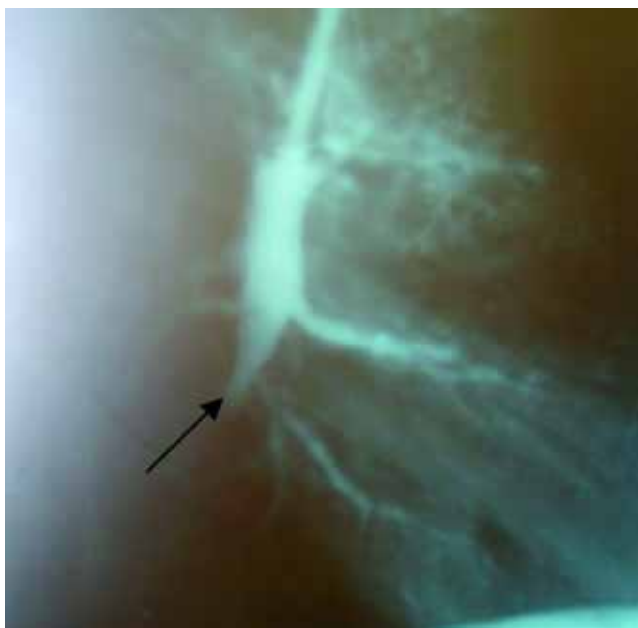


Рис. 6. Бронхограмма правого легкого (боковая проекция). "Куль-
тя" с неровным контуром общей ветви латеро-базального и перед-
не-базального бронхов нижней доли правого легкого

IV–VI порядков не контрастировалась, причем они выглядели как бы обрубленными. Наиболее постоянный и характерный признак деформирующего бронхита — отсутствие заполнения мелких бронхиальных ветвей контрастным веществом (рис. 5, 6).

Выводы

1. 73,4 % инородных тел бронхов нерентгеноконтрастны, поэтому при упорном течении хронического нагноительного процесса в легком и отрицательных данных рентгенологического обследования следует прибегать к диагностической бронхоскопии.
2. Большинство инородных тел бронхов различных размеров, формы и конфигурации можно удалять в амбулаторных условиях с помощью гибкого эндоскопа под местной анестезией.
3. Длительное пребывание инородного тела в бронхах ведет к развитию воспалительного процесса в легком, в частности деформирующего бронхита

и стеноза бронха, что является показанием к проведению лечебных бронхоскопий после удаления аспирированного предмета.

Литература

1. Сотников В.Н., Чернеховская Н.Е. Значение бронхоскопии в диагностике и лечении больных с инородными телами трахеи и бронхов. Клини. мед. 1990; 5: 49–52.
2. Чернеховская Н.Е., Выренкова Н.Ю. Диагностическая и лечебная бронхоскопия при длительном нахождении инородных тел в бронхах. Грудная хир. 1990; 2: 52–57.
3. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 110–119.
4. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 230–237.
5. Лукомский Г.И., Шулуто М.Я., Винер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопневмонология. М.: Медицина. 1982.
6. Ремовский В.М. Последствия длительного пребывания инородных тел в бронхах. Вестн. хир. 1976; 3: 29–32.
7. Tarkka M., Antilla S., Sutinen S. Bronchial stenosis after aspiration of an iron tablet. Chest 1988; 93: 439–441.
8. Левитин В.А. Случай обтурации левого нижнедолевого бронха выпавшим зубом с развитием ателектаза. Вестн. рентгенол. и радиол. 1987; 3: 86–87.
9. Матвеев В.А., Хасанов Л.Г., Темницкий Ю.М. Длительное пребывание инородного тела в трахее и правом бронхе. Вестн. хир. 1989; 4: 40.
10. Паращак П.В., Рыжих В.Н., Лазечко О.П. Редкие случаи инородных тел бронхов. Вестн. рентгенол. 1987; 4: 85–86.

Информация об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – проф. кафедры эндоскопии ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: chernekhovskaya@mail.ru
 Мальцева Ирина Михайловна – к. м. н., ассистент кафедры эндоскопии ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: irina-maltseva@mtu-net.ru
 Коржева Ирина Юрьевна – к. м. н., врач-эндоскопист ГКБ им. С.П.Боткина; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: korg@rambler.ru
 Поваляев Алексей Владимирович – врач-эндоскопист ГКБ № 52 Москвы; тел.: (499) 196-31-11; e-mail: povaляev.alexey@mail.ru
 Макарова Галина Викторовна – врач-пульмонолог клинической больницы "Феодания" Государственного управления делами президента Украины; тел.: (044) 259-68-87; e-mail: feofania@i.kiev.ua

Поступила 19.01.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.233-003.6-072.1

Клинико-морфологические особенности хламидийной пневмонии: анализ случая

1 – НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД": 195271, Санкт-Петербург, пр-т Мечникова, 27;

2 – ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова": 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47

N.F.Levin, I.M.Skipisky, V.G.Radchenko, G.P.Smulskaia, M.M.Kharchenkova

Clinical and morphological features of pneumonia caused by Chlamydia: case analysis

Key words: Chlamydia, pneumonia, pathomorphology, immune disorders, antibacterial therapy, immune therapy

Ключевые слова: хламидийная пневмония; патоморфология; иммунные нарушения; антибактериальная терапия; иммуномодулирующая терапия.

Chlamydomonas pneumoniae в качестве возбудителя острых инфекций дыхательных путей была впервые описана в 1986 г. J. T. Grayston et al. [1]. Хламидийная пневмония относится к атипичным вследствие особенностей дебюта заболевания [2], или, как говорят в последние годы, "атипичности" возбудителей [3]. В этом случае этиологическая диагностика посредством рутинных методов (бактериоскопии и посева мокроты) неинформативна, наиболее точный результат обеспечивает полимеразная цепная реакция (ПЦР) [4–6].

Этиотропная терапия пневмонии невозможна без точного этиологического диагноза, а неэффективность начальной (эмпирической) антибактериальной терапии, как правило, приводит к ее последующей излишней интенсивности, повышающей вероятность лекарственного повреждения легких [7–9], но не гарантирующей подавления возбудителя. Это противоречие отчетливо проявилось в наблюдаемом нами случае заболевания хламидийной пневмонией, завершившемся летальным исходом.

Пациент К., 54 года, госпитализирован 11.11.05. За 3 нед. до госпитализации был вакцинирован против гриппа, после чего появились слабость, ломота в теле. За 1 нед. до госпитализации появились одышка, покашливание и озноб, температура тела повысилась до 38,0 °С. Врачом поликлиники были назначены Антигриппин, Трависил и амоксициллин, прием которых самочувствия не улучшал. Флюорографически выявлена пневмония, в связи с чем пациент был госпитализирован.

В анамнезе: с 52 лет – аутоиммунный тиреоидит (АИТ), эутиреоз; эпидемиологический и аллергологический анамнезы не отягощены; больной не курил, алкоголем не злоупотреблял.

При поступлении состояние средней тяжести, пациент астенизирован, выражен гипергидроз. Цвет кожи и слизистых нормальный. Щитовидная железа диффузно умеренно увеличена (II степень), плотная. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс – 100 мин⁻¹, ритмичный; артериальное давление (АД) – 120 / 70 мм рт. ст. Частота дыхания – 18–20 мин⁻¹ в покое, 22–24 мин⁻¹ – при небольшой физической нагрузке. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, шумов нет. Грудная клетка обычной формы. Голосовое дрожание симметричное, усилено над нижними отделами легких, где укорочен перкуторный звук и выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Живот мягкий, без-

болезненный. Печень не увеличена. Селезенка и почки не пальпируются.

По результатам анализа крови получены следующие показатели: гемоглобин – 127 г/л, лейкоциты – $18,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1 %, миелоциты – 1 %; палочкоядерные нейтрофилы – 7 %; сегментоядерные нейтрофилы – 73 %; лимфоциты – 12 %; моноциты – 7 %; СОЭ – 32 мм/ч. Белок – 63 г/л; альбумин – 42,0 %, глобулин: α_1 – 7,7 %, α_2 – 17,0 %, β – 13,4 %, γ – 19,9 %; фибриноген 4,25 г/л, С-реактивный белок – 42 мг/л. Прочие биохимические показатели были в норме. При анализе мочи патология не выявлена. Анализ мокроты не производили, т. к. кашель был непродуктивным. Посредством электрокардиографии обнаружена синусовая тахикардия (109 мин⁻¹) и диффузные изменения в миокарде. По данным эхокардиографии, полости сердца не расширены, миокард не утолщен, глобальная сократительная способность сохранена. При рентгенографии грудной клетки выявлена интенсивная инфильтрация в нижних отделах легких с 2 сторон (рис. 1). Результат фибробронхоскопического исследования – умеренно выраженный 2-сторонний слизисто-гнойный эндобронхит.

Установлен следующий клинический диагноз:

- основной: 2-сторонняя пневмония (?), постпрививочный альвеолит (?);
- сопутствующий: АИТ, эутиреоз;
- осложнение: острая дыхательная недостаточность (ОДН) II степени.

Назначенное лечение (амоксициллин / клавулановая кислота – 1,2 г 2 раза в сутки внутривенно болюсно, гепарин – 5 000 Ед. 4 раза в сутки подкожно, кларитромицин – 250 мг 2 раза в сутки *per os*,



Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки пациента К. в день госпитализации



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки пациента К. на 9-й день стационарного лечения

преднизолон — 10 мг 2 раза в сутки *per os*, L-тироксин — 75 мкг в сутки *per os*) в течение 3 дней улучшения не принесло, в связи с чем на 4-е сут. стационарного лечения вместо амоксициллина и кларитромицина назначены ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки *per os*) и цефазолин (1,0 г 2 раза в сутки внутримышечно), что также не привело к улучшению. На 7-е сут. эти препараты были заменены на цефоперазон (2,0 г 2 раза в сутки внутривенно — инфузионно в 0,9%-ном растворе NaCl).

На 9-е сут. состояние пациента резко ухудшилось, усилилась одышка: дыхание частое и поверхностное, 28 мин⁻¹, временами — до 40 мин⁻¹. Появился диффузный цианоз с акроцианозом. Пульс — 110 мин⁻¹, АД — 110 / 70 мм рт. ст. Тоны сердца глухие. Аускультативно дыхание жесткое, в нижних отделах — крепитация.

Срочно выполненная рентгенограмма грудной клетки показала, что понижение прозрачности обоих легочных полей в средне-нижних отделах стало более интенсивным (рис. 2).

Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где его состояние, несмотря на интенсивную терапию, не улучшалось и было расценено как пограничное вследствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Начата респираторная аппаратная поддержка, обеспечившая сатурацию крови кислородом на уровне 75 %, но на этом фоне синусовый ритм сменился идиовентрикулярным с частотой сердечных сокращений 30 мин⁻¹ и последующими фибрилляцией желудочков и асистолией. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными. Констатирована биологическая смерть.

Заключительный (посмертный) клинический диагноз:

- основной: внегоспитальная 2-сторонняя вирусно-бактериальная пневмония;
- конкурирующий: бронхиолоальвеолярный рак в пневмониеподобной форме (?);
- осложнения: ОРДС, ОДН III степени;
- сопутствующий: АИТ, эутиреоз.

Поводом заподозрить бронхиолоальвеолярный рак, несмотря на непродуктивность кашля у пациента, послужило прогрессирующее течение заболевания на фоне интенсивной антибактериальной терапии.

Выписка из протокола патологоанатомического исследования: "Легкие увеличены в объеме, маловоздушные, на ощупь диффузно уплотнены, на разрезе зернистого вида, красновато-серые, с обильным полупрозрачным отделяемым, кусочки их тонут в растворе формалина".

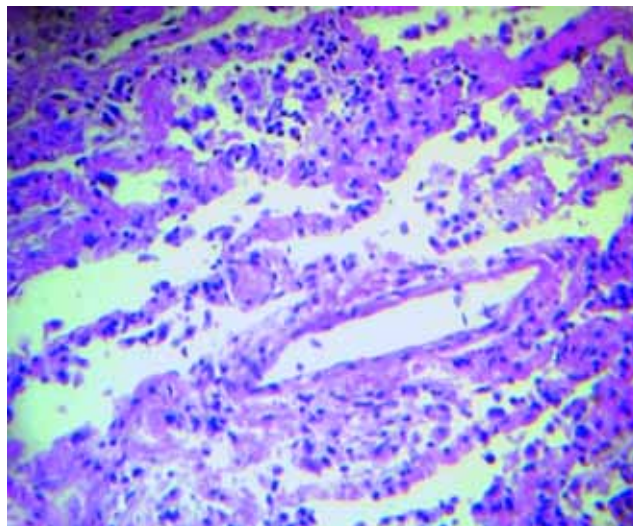


Рис. 3. Микрофото препарата легкого умершего пациента К. (описание в тексте). Окраска гематоксилином и эозином; × 150

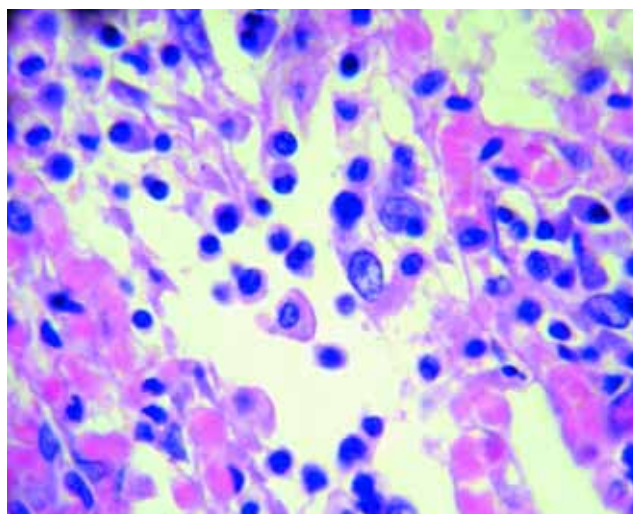


Рис. 4. Микрофото препарата легкого умершего пациента К. (описание в тексте). Окраска гематоксилином и эозином; × 400

Выписка из протокола гистологического исследования ткани легких: "Эпителий большинства бронхов десквамирован, слизистая оболочка с нерезко выраженной круглоклеточной инфильтрацией. В просвете практически всех альвеол — макрофагально-белковый экссудат, часто с наличием гиалиновых мембран — то узких, прерывистых, то достаточно крупных, сплошных. Резко выраженная пролиферация альвеолярного эпителия с гигантоклеточной метаплазией, выраженным ядерным полиморфизмом клеток (гиперхроматоз части ядер, матовость отдельных, вакуолизация части ядер, мелкая зернистость). Цитоплазма макрофагальных клеток зернисто-вакуольная, пенящаяся. Очаговые скопления плазматических клеток. Круглоклеточная инфильтрация части межальвеолярных перегородок. Участки отека" (рис. 3, 4).

Проведено исследование трупного материала. В крови (в сравнении со взятой прижизненно) титры антител против штаммов вирусов гриппа А1, А2, В, парагриппа I–III не выросли, антитела

Таблица
Результаты вирусологического исследования
(титры антител) сыворотки крови

Антиген	Грипп			Парагрипп			Аденовирус	Респираторно-синцициальный вирус
Штаммы	A1	A2	B	I	II	III	–	–
1-я сыворотка	160	80	160	40	40	40	0	0
2-я сыворотка	160	80	160	40	40	40	0	0

против аденовируса и респираторно-синцитиального вируса отсутствуют (таблица). Методом реакции иммунофлюоресценции в трахее и бронхах выявлены включения хламидий, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – ДНК *Chlamydia pneumoniae*. Возбудители орнитоза и SARS методом ПЦР не обнаружены.

Патологоанатомический диагноз:

- основное заболевание: 2-сторонняя тотальная хламидийная пневмония (возбудитель – *Ch. pneumoniae*);
- осложнения: ОРДС, прогрессирующая ОДН, паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек;
- сопутствующие заболевания: АИТ;
- причина смерти: ДН.

На основании анализа приведенного случая можно сделать следующие практические выводы:

1. Для хламидийной пневмонии характерно не гнойное, а преимущественно пролиферативно-метапластическое поражение бронхиального и альвеолярного эпителия, сочетающееся со слизисто-гнойным эндобронхитом.
2. Развитию и прогрессивному течению хламидийной пневмонии могут способствовать иммунные нарушения, в данном случае предшествовавшие АИТ, и иммунная перестройка после эффективной противогриппозной вакцинации (стабильно высокий титр антител против разных штаммов вируса гриппа и парагриппа).
3. Неэффективность 6 антибиотиков в течение 16 дней в данном случае является следствием нарушения режима терапии: при атипичных пневмониях лечение следует начинать с препаратов 1-го ряда – макролидов и тетрациклинов [2] – либо немедленно применять их, если другие антибиотики оказались неэффективными. Необходимо использовать ПЦР для уточнения возбудителя.
4. При хламидийной пневмонии, особенно при очевидном или вероятном иммунном дисбалансе, необходима иммуномодулирующая терапия, одним из вариантов которой может быть применение рекомбинантного интерлейкина-2 человека, высокоэффективного в подобных случаях [10].

Литература

1. Grayston J.T., Kuo C.C., Wang S.P. et al. A new *Chlamydia psittaci* strain called TWAR from acute respiratory tract infections. N. Engl. J. Med. 1986; 315 (3): 161–168.

2. Lynch J.P. III, Toews G.B. Community-acquired pneumonia. In: Khan M.G., ed. Cardiac and pulmonary management. London: Lea&Febiger; 1993. 618–635.
3. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: ООО "Медицинское информационное агентство"; 2006. 17–49.
4. Екимов А.Н. Детекция возбудителей атипичной пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: ООО "Медицинское информационное агентство"; 2006. 84–88.
5. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клини. микробиол. и анти-микроб. химиотер. 2000; 2: 60–68.
6. Murdoch D.R. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2003; 36: 1162–1170.
7. Данциг И.И., Скипский И.М., Смольская Г.П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика. Тер. арх. 1999; 71 (3): 32–35.
8. Хоигни Р., Хопф Б., Зоннтаг Р. Пенициллины, цефалоспорины и тетрациклины. В кн.: Дюкс М.Н.Г. (ред.). Побочные действия лекарственных средств: Пер. с англ. М.: Медицина; 1983. 274–303.
9. Steigel D., Bubendorf L., Oberholzer M. et al. Ciprofloxacin-induced acute interstitial pneumonitis. Eur. Respir. J. 2004; 23 (1): 172–175.
10. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Карзакова Л.М. и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ронколейкина при микоплазменной и хламидийной пневмонии. Пульмонология 2004; 3: 25–31.

Информация об авторах

Левин Николай Федорович – зав. патологоанатомическим отделением НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД", врач-патологоанатом высшей категории; тел.: (812) 543-30-13

Скипский Игорь Михайлович – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии факультета повышения квалификации ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова"; тел.: (812) 543-05-86

Радченко Валерий Григорьевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии факультета повышения квалификации ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова"; тел.: (812) 543-05-90

Смольская Галина Павловна – зав. пульмонологическим отделением НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД", врач-пульмонолог высшей категории; тел.: (812) 543-60-23

Харченко Марина Михайловна – ординатор пульмонологического отделения НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД", врач-пульмонолог высшей категории; тел.: (812) 543-60-23

Поступила 27.02.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-002:579.882

Евгений Иванович Чазов. К 80-летию со дня рождения

Evgeny I. Chazov. By the 80th birthday



Евгений Иванович Чазов родился 10 июня 1929 г. в Горьком (ныне — Нижний Новгород). В 1953 г. он с отличием окончил лечебный факультет Киевского медицинского института и поступил в ординатуру на кафедру госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института (ныне — Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова). В 1956 г. Е.И.Чазов защитил кандидатскую диссертацию. В 1957–1958 гг. он работал врачом в 1-й больнице IV Главного управления при Министерстве здравоохранения СССР.

В 1959 г. наставник Е.И.Чазова, выдающийся отечественный кардиолог и терапевт акад. *Александр Леонидович Мясников*, пригласил его в Институт терапии АМН СССР на должность младшего научного сотрудника. Продолжая врачебную деятельность, Е.И.Чазов приступил к изучению особенно острой тогда проблемы инфаркта миокарда. В 1961 г. он стал старшим научным сотрудником, а в 1963 г., защитив докторскую диссертацию, — заместителем директора Института терапии по науке.

В 1965 г. Евгению Ивановичу было присвоено звание профессора, в том же году скоропостижно ушел из жизни его учитель, и тогда, по решению президиума АМН, Е.И.Чазов возглавил Институт терапии АМН СССР. В 1967 г. он был назначен на должность начальника IV Главного управления при Министерстве здравоохранения СССР. В 1967 г. Е.И.Чазов был избран членом-корреспондентом АМН СССР,

в 1971 г. — ее действительным членом, а в 1976 г. — действительным членом Академии наук СССР.

Целью Е.И.Чазова было создание в Москве крупного кардиологического научно-клинического центра, в котором можно было бы объединить клиницистов (кардиологов, рентгенологов, радиологов) и экспериментаторов (физиологов, биохимиков, биофизиков и других специалистов). Первым этапом ее воплощения стало преобразование в 1975 г. Института кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР в Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, а уже в 1982 г. был открыт комплекс Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, в который также вошли Институт экспериментальной кардиологии и Институт профилактической кардиологии. В 1975–1987 гг. Е.И.Чазов был его директором.

С 1987 по 1990 гг. Е.И.Чазов возглавлял Минздрав СССР. Под его руководством началось внедрение программ по совершенствованию организации здравоохранения в стране: были созданы система диагностических центров, действующая и в настоящее время, и служба экстремальной медицины, разработаны меры по снижению детской смертности и борьбе с инфекционными заболеваниями (включая туберкулез и СПИД). В 1990 г. в качестве генерального директора он вернулся в Кардиологический научный центр (в 1996 г. — Российский кардиологический научно-производственный комплекс, объединяющий клиницистов, теоретиков и экспериментальный завод по производству новых препаратов).

С самого начала своей научной деятельности Е.И.Чазов сосредоточился на проблеме инфаркта миокарда, изучая роль нарушения противосвертывающих механизмов крови в возникновении внутрисосудистого тромбоза в зоне атеросклеротической бляшки и развития коронарогенного некроза миокарда. Результатом исследований стала разработка тромболитической терапии, введенной в практику в 1961 г. По инициативе Е.И.Чазова была создана специальная система помощи больным инфарктом миокарда, апробированная в Институте терапии и затем внедренная по всей стране: специализированная скорая помощь — палата интенсивного наблюдения (блок интенсивной терапии) — кардиологическое отделение — отделение реабилитации.

В 1974 г. Е.И.Чазов и его сотрудники первыми в мире выполнили внутрикоронарный тромболитизис. Под его руководством исследовались роль кальциевого насоса в регуляции сокращения миокарда, креатинфосфатный путь переноса энергии в мышце сердца, метаболизм сердца и сосудистой стенки, нарушения ритма сердца, роль нарушений функций

мозга в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, а также защитного и повреждающего действия стресса, были разработаны новые антиаритмические лекарственные средства и тромболитический препарат стрептодеказа.

Велика заслуга Е.И.Чазова в создании кардиологической службы в Советском Союзе. Благодаря его усилиям появились специализированные научно-исследовательские институты в Алма-Ате, Баку, Ереване, Кишиневе, Киеве, Ленинграде, Минске, Саратове, Ташкенте, Тбилиси, Томске, Фрунзе (Бишкеке). Открывались кардиологические отделения в областных центрах, кардиологические кабинеты в поликлиниках, диспансеры, реабилитационные отделения в санаториях, начали работать специализированные бригады скорой помощи. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в стране начала снижаться.

Сейчас под началом Е.И.Чазова разработана и реализуется государственная программа научных исследований по кардиологии. Российский кардиологический научно-производственный комплекс координирует проведение крупных международных и отечественных многоцентровых исследований. Изучаются механизмы регуляции функции сосудов и состояние их стенки при сердечно-сосудистых заболеваниях, роль вегетативной нервной системы в развитии патологии сердца и сосудов, роль воспаления сосудистой стенки как фактора риска развития атеросклероза, а также возможные пути его предупреждения и лечения, механизмы повреждающего действия депрессии и некоторых других факторов риска формирования сердечно-сосудистой патологии. По инициативе Е.И.Чазова было запрещено использование психиатрии в политических и корыстных целях, открыты первые в России хосписы.

Е.И.Чазов всегда уделял большое внимание научно-организационной деятельности. Он был президентом IX Всемирного конгресса кардиологов (1982) и I Международного конгресса по профилактической кардиологии (1984), явился создателем ассоциации кардиологов стран СНГ. В настоящее время он вице-президент Всемирной академии медицинских наук им. А.Швейцера, эксперт Всемирной организации здравоохранения, почетный президент ассоциации кардиологов стран СНГ. Научные и практические достижения Е.И.Чазова признаны международным медицинским сообществом. Он избран почетным членом зарубежных академий и специализированных объединений, среди которых Всемирная академия медицины им. А.Швейцера, академии наук Болгарии, Венгрии, Молдовы, Таджикистана, Сербская академия наук и искусств, Колумбийская академия медицинских наук, Мексиканская национальная академия, Польская академия медицины, Американская ассоциация сердца, Международная коллегия по высшей нервной деятельности (США), Научный совет Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария), Общество кардиологов Великобритании, Шведское научное медицинское общество.

Е.И.Чазов — почетный доктор Иенского университета (Германия), Карлова университета (Чехия),

Казахского национального медицинского университета, Кыргызской государственной медицинской академии, Краковского университета (Польша), Университета Куинс (Канада), Одесского медицинского университета (Украина), Университета медицины и фармации (Молдова), Московского государственного университета, Санкт-Петербургской военно-медицинской академии.

Е.И.Чазову присвоено звание Героя социалистического труда, он является лауреатом Ленинской премии, Государственной премии СССР, Государственной премии Российской Федерации. Е.И.Чазов удостоен многочисленных отечественных и зарубежных наград: ордена Ленина и "За заслуги перед отечеством" II степени, Большой золотой медали им. М.В.Ломоносова РАН, международных медалей им. С.П.Боткина и им. А.Л.Мясникова, бронзовой медали за выдающиеся заслуги в области общественной медицины фонда Леона Бернара, золотой медали им. Альберта Швейцера, орденом "Коммандора" (Бельгия), ордена "Академические пальмы" (Франция) и др.

Известен Е.И.Чазов и своей активной общественной деятельностью. В 1970—80-х гг. он был одним из организаторов, а в течение нескольких лет — сопредседателем международного движения "Врачи мира за предотвращение ядерной войны", которому в 1995 г. была присуждена Нобелевская премия мира. Эту награду Е.И.Чазов принимал вместе с американским кардиологом проф. *Б.Лауном*.

В настоящее время он активный участник Совета по науке и высоким технологиям при Президенте РФ, Бюро отделения биологических наук Российской академии наук, главный кардиолог и член экспертного совета Минздравсоцразвития РФ.

За годы своей научной деятельности Е.И.Чазов сформировал школу отечественных кардиологов. Его ученики стали академиками, профессорами, они работают не только в Москве, но и в других городах России, в Украине, Белоруссии, Казахстане, Киргизии, а некоторые — и в дальнем зарубежье.

Е.И.Чазов — автор более 500 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, 15 монографий. Под его редакцией вышли более 40 книг, в т. ч. "Болезнь сердца и сосудов", "Болезни органов кровообращения", "Болезни органов дыхания", "Ревматология", "Эндокринология", многотомное "Руководство по внутренним болезням", а также "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни", "Руководство по артериальной гипертензии", "Руководство по нарушениям ритма сердца", руководство для врачей "Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний". В 1978—1989 гг. он был главным редактором журнала "Бюллетень Всесоюзного кардиологического центра", а с 1972 г. стал главным редактором журнала "Терапевтический архив".

Редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляет юбиляра, желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в научной, клинической и общественной деятельности.