



**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 6-й номер журнала "Пульмонология", завершающий 2009 год – год прошедшего в Москве 19-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Сегодня можно утверждать, что регулярное его проведение стало крупнейшим событием не только для врачей, преподавателей, исследователей, работающих в области пульмонологии, но и представителей других смежных областей практической и научной медицины.

Выпуск открывает передовая статья акад. РАМН, проф. *А.Г.Чучалина* "Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века". В XX в. человечество трижды переносило пандемии гриппа – в 1918, 1957 и 1968 гг. В настоящее время генная структура каждой из них установлена. Геном возбудителя "испанки" – вируса гриппа А (H1N1) – удалось изучить с помощью молекулярно-биологических методов, используя образцы тканей жертвы этой эпидемии, похороненной на Аляске в ноябре 1918 г. в вечной мерзлоте. Новая тройная реассортация свиного гриппа произошла в 1998 г. на фермах Северной Америки и достигла уровня пандемии весной 2009 г. Генетический анализ этого вируса позволил обнаружить, что 5 сегментов вириона идентичны классическому североамериканскому свиному подтипу А (H1N1), гены полимеразы PA и PB2 произошли от птичьего гриппа, а полимеразы PB1 – от человеческого.

Значимым событием является публикация национальных клинических рекомендаций по нозокомиальной пневмонии у взрослых под редакцией акад. РАМН, проф. *А.Г.Чучалина* и члена-корр. РАМН, проф. *Б.Р.Гельфанда*. Примечательно, что этот документ разработан 6 различными медицинскими обществами: Российским респираторным обществом, Общероссийской общественной организацией "Федерация анестезиологов и реаниматологов", Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российским обществом патологоанатомов.

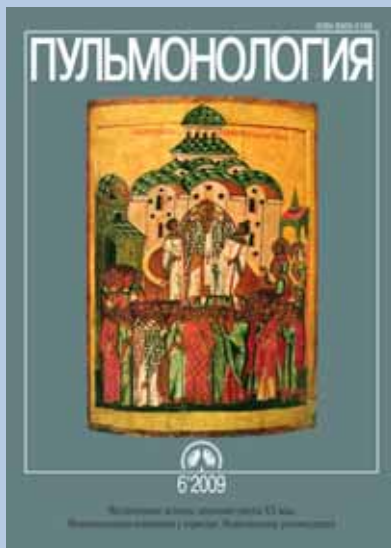
Большинство материалов этого номера посвящено актуальным аспектам хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Важной в практическом отношении теме посвящен обзор литературы *С.И.Овчаренко* и *И.В.Литвиновой* "Существует ли проблема применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и / или артериальной гипертензией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом?".

В разделе "Заметки из практики" представлены интересное сообщение *О.А.Цветковой и соавт.* "Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза" и работа *Е.А.Цеймаха и соавт.* "Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса".

Редакционная коллегия от имени всех читателей журнала "Пульмонология" сердечно поздравляет главного редактора издания, акад. РАМН, проф. *А.Г.Чучалина* с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в многогранной деятельности.

Зам. главного редактора

*Н.А.Дидковский*



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

### Воздвижение Креста Животворящего. XV в.

Воздвижение Креста – один из двенадцати православных праздников. В 313 г. римский император Константин издал Миланский эдикт, в котором христианство было признано одной из государственных религий. На его решение повлияли события войны с Максенцием. Перед решающим сражением Константин увидел на небе крест и надпись: "Сим победишь". Он повелел своим воинам начертать на щитах кресты и разгромил противника. Его верования разделяла и мать, императрица Елена. Будучи уже пожилой женщиной, в 326 г. она отправилась в Иерусалим на поиски Креста Господня.

Когда на Голгофе разобрали языческий храм, посвященный Венере, под ним в земле обнаружили три креста и гвозди. Чтобы определить, на каком из них был распят Христос, кресты поочередно возложили на покойника. От прикосновения Животворящего Креста он ожил. Чтобы все желающие могли увидеть чудодейственный крест, патриарх Иерусалима Макарий поднял его над собою. Этот момент изображают на иконах. Гвозди и часть креста императрица Елена увезла в Константинополь, а вторую часть оставила в Иерусалиме. Она хранилась в храме Воскресения, сооруженного по велению Константина и освященного 13 сентября 335 г. (27 сентября по новому стилю), а следующий день был определен для празднования Воздвижения.

С этим днем связано еще одно событие. В начале VII в. персидский царь Хозрой II разбил византийское войско императора Фоки, разграбил Иерусалим и увез Животворящий Крест Господень. Лишь при императоре Ираклии святыня была возвращена христианам. Император в царском венце и порфире нес его в храм Воскресения, но перед Голгофой не смог двинуться дальше. Шедший рядом патриарх Захария объяснил царю, что ему преграждает путь Ангел Господень, ибо Тот, Кто нес на Голгофу Крест для искупления мира от грехов, совершил свой путь в уничиженном виде. Тогда Ираклий надел простую одежду и беспрепятственно внес Крест Христов в храм.

Е.Н. Зиничева

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

### Содержание

#### Передовая статья

*Чучалин А.Г.*

Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века . . . . .5

#### Клинические рекомендации

*Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Дехнич А.В., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Левит А.Л., Мишинёв О.Д., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Решедько Г.К., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Синопальников А.И., Чучалин А.Г., Щёголев А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И.*

Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации . . . . .9

#### Оригинальные исследования

*Бабылева З.Д., Лещенко И.В., Винокурова А.Н.*

Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области . . . .45

*Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А.*

Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска . . . . .53

*Багшиева Н.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М.*

Распространенность хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, по данным патолого-анатомических исследований, на юге Западной Сибири . . . . .58

*Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Поликанова Е.Б., Гюсн Л.Д., Куликова О.В., Ксенофонтова И.В., Николаидис Н.В.*

Медицинская реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с включением общих скипидарных ванн . . . . .63

*Огородова Л.М., Белевский А.С., Куликов Е.С., Петровский Ф.И., Деев И.А., Чучалин А.Г.*

Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА . . . . .69

*Козина О.В., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Петрова И.В., Геренг Е.А., Сазонов А.Э.*

Особенности экспрессии генов NOS в слизистой бронхов при бронхиальной астме . . . . .78

*Ердакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А.*

Особенности гемодинамики в системе легочной артерии у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера . . . . .83

*Чушкин М.И., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н., Ярцев С.С.*

Использование анкеты SF-36 для оценки качества жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких . . . . .87

#### Обзоры

*Овчаренко С.И., Литвинова И.В.*

Существует ли проблема применения  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и / или артериальной гипертензией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом? . . . . .90

*Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т.*

Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания . . . . .101

## Лекции

- Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свищевская Е.В.*  
Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии .....107

## Заметки из практики

- Цветкова О.А., Рогова Е.Ф., Воронкова О.О., Агапова О.Ю., Генерозов Э.В.*  
Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза .....112
- Цеймах Е.А., Левин А.В., Шойхет Я.Н., Зимонин П.Е., Цеймах И.Я., Самуйленков А.М., Синявин А.В.*  
Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса .....118

## Новое о лекарственных препаратах

- Елисеев О.М.*  
Новые данные в пользу применения тиотропия для начальной поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....123

## Юбилейные даты

- Александр Григорьевич Чучалин. К 70-летию со дня рождения .....126

## Новости ERS

# Contents

## Editorial

- Chuchalin A.G.*  
History of influenza epidemics of the 20<sup>th</sup> century .....5

## Clinical guidelines

- Ardeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z., Galstyan G.M., Gelfand B.R., Dekhnich A.V., Klimko N.N., Kozlov R.S., Levit A.L., Mishnev O.D., Polushin Yu.S., Protsenko D.N., Reshedko G.K., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sinopalnikov A.I., Chuchalin A.G., Shchegolev A.I., Yakovlev S.V., Yaroshetsky A.I.*  
Nosocomial pneumonia in adults .....9

## Original studies

- Boyleva Z.D., Leshchenko I.V., Vinokurova A.N.*  
Comparison of clinical, laboratory, and radiological data of patients with pneumonia caused by Legionella vs other pathogens during epidemic outbreak of legionellosis at Sverdlovsk region .....45
- Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A.*  
Chronic obstructive pulmonary disease among residents of a large industrial city: epidemiology and risk factors .....53
- Bagisheva N.V., Ovsyannikov N.V., Kochetov A.M.*  
Prevalence of chronic obstructive respiratory diseases according to data of pathologic investigations in the South of Western Siberia .....58
- Ajrapetova N.S., Rassulova M.A., Polikanova E.B., Gosn L.D., Kulikova O.V., Ksenofontova I.V., Nikoda N.V.*  
Medical rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease using whole-body turpentine baths .....63
- Ogorodova L.M., Belevsky A.S., Kulikov E.S., Petrovsky F.I., Deev I.A., Chuchalin A.G.*  
Comparative efficacy of different strategies for achieving asthma control in real clinical practice. Results of multicenter study STRELA .....69
- Kozina O.V., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Petrova I.V., Gereng E.A., Sazonov A.E.*  
NOS gene expressions in bronchial mucosa of patients with bronchial asthma .....78

## 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.Э., 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)

## 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 12.01.2010. Формат 60 x 90 1/8  
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 13  
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"  
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"  
© Пульмонология, 2010

<i>Erdakova T.K., Salamatina L.V., Buganov A.A.</i> Peculiarities of pulmonary haemodynamics in residents of the Far North .....	83
<i>Chushkin M.I., Belevsky A.S., Meshcheryakova N.N., Yartsev S.S.</i> Use of SF-36 questionnaire to evaluate quality of life in patients recovered from pulmonary tuberculosis .....	87
<b>Reviews</b>	
<i>Ovcharenko S.I., Litvinova I.V.</i> Is there limitations for administration of b-blockers in patients with IHD and/or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome? .....	90
<i>Ilkovich M.M., Gembitskaya T.E., Panina N.T.</i> Pharmacological correction of mucociliary clearance disorders in the patients with acute and chronic lung diseases .....	101
<b>Lectures</b>	
<i>Kuleshov A.V., Mitrofanov V.S., Svirshchenskaya E.V.</i> Allergic bronchopulmonary aspergillosis: issues of diagnosis and therapy .....	107
<b>Practical notes</b>	
<i>Tsvetkova O.A., Rogova E.F., Voronkova O.O., Agapova O.Yu., Generozov E.V.</i> Familial idiopathic pulmonary fibrosis: case repor .....	112
<i>Tseymakh E.A., Levin A.V., Shoykhet Ya.N., Zimonin P.E., Tseymakh I.Ya., Samuylenkov A.M., Sinyavin A.V.</i> Application of endobronchial valve in treatment of patients with spontaneous pneumothorax .....	118
<b>Drug news</b>	
<i>Eliseev O.M.</i> Novel data on benefit of tiotropium as an initial regular treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease .....	123
<b>Anniversaries</b>	
Alexander G. Chuchalin. To the 70 <sup>th</sup> birthday .....	126
<b>ERS news</b>	



### Читайте в следующем номере:

Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров. Рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного обществ

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния  
*Чучалин А.Г.*

Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий  
*Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и соавт.*



*А.Г. Чучалин*

## Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века

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

*A.G. Chuchalin*

## History of influenza epidemics of the 20<sup>th</sup> century

**Key words:** influenza, pandemics, reservoir, reassortation.

**Ключевые слова:** грипп, пандемия, резервуар, реассортация.

В прошедшем столетии человечество трижды переносило пандемии гриппа — в 1918, 1957 и 1968 гг. Считается также, что в 1947 и 1976 гг. были abortивные эпидемии [1]. В настоящее время научный и общественный интерес к историческим аспектам пандемий гриппа связан с формированием новой эпидемии. Каждая из них имела свои характерные особенности, однако в проявлении эпидемического процесса прослеживаются и общие черты.

На рис. 1 представлено развитие т. н. "испанки". Эта эпидемия гриппа началась в марте 1918 г. на военной базе штата Канзас, США. Стоит отметить, что пандемия 2009 г. впервые проявилась также в середине марта, местом ее возникновения стала Мексика. Вторая волна "испанки" пришла на конец лета 1918 г. и быстро распространилась на Европейский и Африканский континенты. В конце осени 1918 г. — начале зимы 1919 г. течение гриппа характеризовалось как тяжелое; количество умерших вследствие перенесенного острого вирусного заболевания дыхательных путей превысило 20 млн человек, а по некоторым данным — 40 млн.

В 1957 г. разразилась эпидемия "азиатского" гриппа (рис. 2). Он получил свое название по месту возникновения. Как и при развитии "испанки", эпидемиологический процесс прошел 3 волны, причем

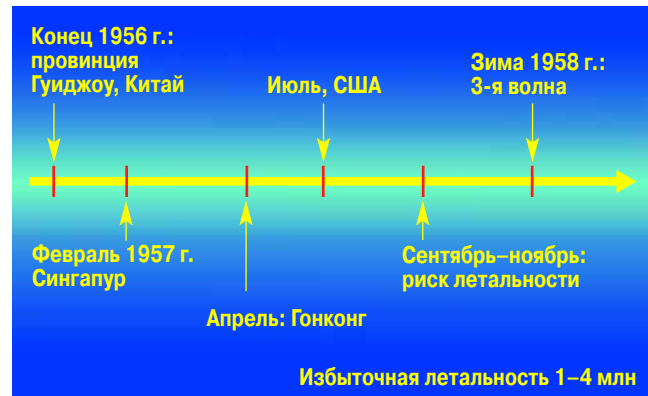


Рис. 2. Эпидемический процесс "азиатского" гриппа (H2N2), 1957 г.

2-я и 3-я волны характеризовалась более тяжелым течением: возрастала летальность в результате осложнений, главным образом пневмонии. Считается, что от "азиатского" гриппа умерли свыше 4 млн человек. Если возбудителем "испанки" был вирус гриппа А (H1N1), то в случае "азиатского" гриппа был установлен новый подтип — А (H2N2).

Третья пандемия гриппа — "гонконгского" — в 1968 г. вновь пришла на Азиатский континент (рис. 3) и повторила закономерности 2 предшествующих. Она началась в весенне-летний период, более



Рис. 1. Эпидемический процесс "испанки" (H1N1), 1918 г.

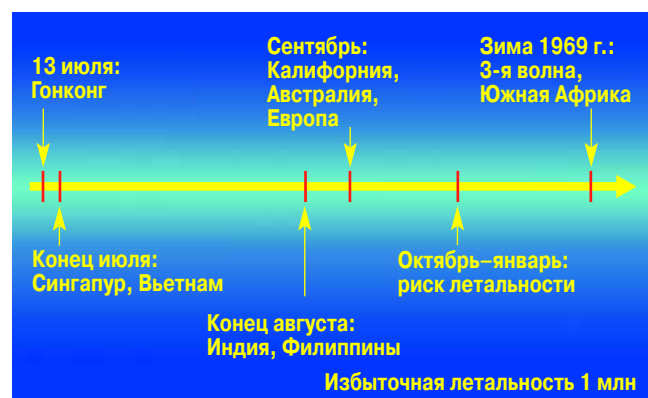


Рис. 3. Эпидемический процесс "гонконгского" гриппа (H3N2), 1968 г.

тяжелым течением заболевания было во время 2-й и 3-й волн, т. е. зимой, и возбудителем эпидемии стал новый вирус гриппа – А (Н3N2).

Описанные признаки характерны и для эпидемии гриппа 2009 г.: это формирование нового возбудителя, начало вспышки в весеннем периоде, преобладание легкой и среднетяжелой форм заболевания во время 1-й волны. Научный прогноз, основанный на анализе пандемий гриппа XX в., указывает на высокую вероятность 2-й и 3-й волн, в течение которых клинические проявления заболевания могут быть гораздо тяжелее.

Необходимо обсудить и некоторые особенности эпидемического процесса. Первая волна эпидемии, как правило, растянута во времени, длится 1–2 мес., в то время как 2-я и 3-я занимают более короткий период. Заболевание характеризуется тяжелым течением, быстрым развитием осложнений (пневмонии, неврологических расстройств, миокардита и др.) и ростом летальности.

Антигенную структуру возбудителя "испанки" – вируса гриппа А (Н1N1) – удалось установить с помощью молекулярно-биологических методов. В течение следующих 90 лет данный штамм циркулировал как сезонный грипп, за исключением конца 50-х гг. XX в., когда он внезапно исчез, уступив место другому типу вируса – А (Н2N2). Динамика формирования возбудителей гриппа и их биологические резервуары представлены на рис. 4.

Биологическим резервуаром вируса гриппа являются птицы, свиньи; в лабораторных условиях его можно воспроизвести у таких животных, как мышь, хорек и др. Д.К.Львов приводит данные о гриппе, который поражал лошадей, тюленей, верблюдов, норок и других животных [1]. До пандемии 1918 г. было известно, что грипп относится к вирусным заболеваниям. В настоящее время удалось установить, что эпидемия 1889 г. была вызвана вирусом гриппа А (Н3N2). Однако взаимосвязь между возникновением заболевания у птиц и свиней и развитием его среди людей не была установлена. Впервые предположил подобную связь R.E.Shope, описавший вспышку гриппа у свиней на ферме в штате Айова, США [3]. Схожесть клинических проявлений заболевания у человека и свиньи побудила R.E.Shope провести вирусологи-

ческое исследование. Изучая нейтрализующие антитела человека, он выявил их способность противодействовать вирусу гриппа при экспериментальном заражении свиньи. Гипотеза автора о том, что биологическим резервуаром гриппа, поражающего человека, является свинья, в последующем была подтверждена молекулярно-биологическими исследованиями. Инфекционный агент, выделенный у больного животного, был внесен в организм здорового – таким образом, удалось осуществить трансмиссию возбудителя. Инфицированность инфилтратов, полученных от больной свиньи, была воспроизведена W.Smith et al.: возбудитель экспериментальной модели гриппа, вызванного заражением хорька, был перенесен в организм здоровой свиньи [4].

Адаптация вируса к новым биологическим условиям является комплексным процессом: биологическая структура рецепторов эпителиальных клеток хозяина требует развития приспособительных биологических механизмов; изменяются тропизм вируса к клеткам хозяина и врожденному иммунитету и механизмы трансмиссии. В период формирования пандемии 1918 г. вирус гриппа преодолел биологический барьер, и произошло смешение фрагментов его геномов, свойственных птице, свинье и человеку. Так появился возбудитель "испанки" А (Н1N1).

В цикле работ, выполненных R.Shope, было показано, что человеческий и свиной вирусы достаточно быстро стали различными по своей антигенной структуре [3]. Этот вывод был сделан после изучения нейтрализующих антител к вирусу гриппа в разных возрастных группах. Так, в популяции детей, родившихся в 1919 г. и позже, нейтрализующие антитела отсутствовали. Этот факт рассматривался как мутация вируса гриппа, персистирующего в организме свиньи. Наиболее ранние генетические изменения, коснувшиеся гемагглютиниана, указали на разницу в антигенной структуре человеческого и свиного вируса гриппа. С 1918 г. и до 2006 г. в человеческой популяции циркулировал вирус гриппа А (Н1N1), став сезонным штаммом гриппозной инфекции человека. По результатам генетического анализа, все 8 фрагментов его генома на протяжении этого продолжительного периода оставались неизменными [5]. Таким образом, вирус гриппа А за 90-летний период не приобрел новых генетических сегментов, свойственных вирусам этого заболевания у птиц или животных. Периодически аккумулировалась мутация преимущественно в нейраминидазе и гемагглютинине, однако филогенетически он оставался таким же, как в период эпидемии "испанки". Вскоре после окончания Второй мировой войны, в 1947 г., вспыхнула эпидемия abortивной формы гриппа. Противогриппозная вакцина, применяемая в этот период, оказалась малоэффективной. Исследовавшие данную проблему J.E.Salk и P.C.Suriano установили, что в 5 участках антигенной структуры нейраминидазы изменилась последовательность аминокислот [6]. Внутри подтипа вируса гриппа А произошла реассортация, что привело к изменению антигенной структуры, и, следовательно, эффективность вакци-

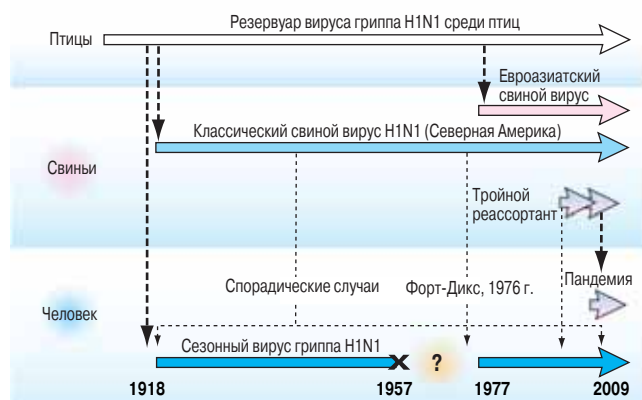


Рис. 4. Динамика возбудителей гриппа и их биологический резервуар

ны в этом случае снизилась. Однако в достаточно скором времени вирус гриппа А (H1N1) вновь стал циркулировать в своей консервативной форме.

Загадочной осталась эпидемия гриппа 1957 г. Ее возбудителем стал вирус А (H2N2), в то время как А (H1N1) исчез. Такое изменение в циркуляции разных подтипов не удалось объяснить до сих пор. Вирус А (H2N2) содержал 3 новых фрагмента птичьего гриппа и 5 фрагментов — человеческого А (H1N1). Последний подтип вируса гриппа А в человеческой популяции был элиминирован и не выявлялся вплоть до 1977 г. Предполагается, что причиной этого процесса стало формирование иммунитета после эпидемии азиатского гриппа, вызванного подтипом А (H2N2).

Эпидемическая вспышка гриппа 1977 г. также была abortивной. Ее возбудителем стал вирус гриппа А (H1N1), который циркулировал на территории бывшего СССР, северной части Китая и Гонконга. Существует мнение о том, что данный подтип возник в лабораторных условиях [2], однако убедительных доказательств этого факта не приводится.

Интерпандемический период характеризовался циркуляцией 2 серотипов вируса А, который в течение последних 30 лет доминировал как сезонный грипп, — H1N1 и H3N2.

Спорадические случаи свиного гриппа у человека стали регистрироваться с 1958 г. Первая изоляция вируса свиного гриппа была получена от молодого человека, больного лимфогранулематозом и работавшего на свиноферме забойщиком скота [7]. В 70-х гг. XX в. выявлялась значительное повышение титра антител, связанных со свиным гриппом. В январе 1976 г. была отмечена вспышка острого респираторного вирусного заболевания среди военнослужащих на базе Форт-Дикс (Нью-Джерси, США). В этом случае была продемонстрирована высокая эффективность противогриппозной вакцины.

Таким образом, периодические случаи острого заболевания, вызываемого вирусом свиного гриппа, возникали в последние несколько 10-летий. Начиная с 2005 г. его перенесли 11 человек. На территории Северной Америки он диагностировался с 1930 г. и выделялся от свиней, выращиваемых на фермах. В 1976 г. в Европу были завезены инфицированные свиньи из США, и эпидемия быстро распространилась по свинофермам Италии [8]. Несколько лет спустя в странах Западной Европы и в Китае среди диких уток был выделен новый птичий штамм вируса.

Новая тройная реассортация свиного гриппа произошла в 1998 г., на фермах Северной Америки. Генетический анализ позволил обнаружить, что 5 сегментов вириона были идентичны классическому североамериканскому подтипу А (H1N1), гены полимеразы PA и PB2 происходили от птичьего гриппа, а полимеразы PB1 — от человеческого.

На рис. 5 схематически представлена тройная реассортация нового свиного гриппа. Как видно, его структура включает в себя: ген, кодирующий полимеразу PB1, — от вируса гриппа человека; сегменты генов полимераз PB2 и PA — от птичьего вируса

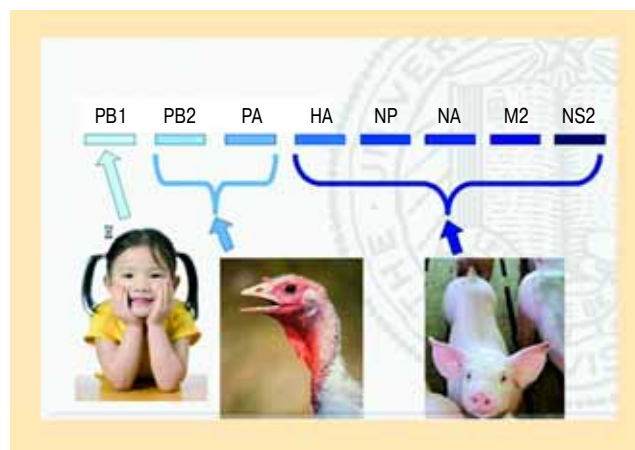


Рис. 5. Тройная реассортация нового свиного гриппа

гриппа; гены гемагглютинаина (HA), нейраминидазы (NA), нуклеопротеина (NP), матричного белка (M) и протеина S, входящего в состав пепломера, — от вириона классического свиного вируса гриппа.

Первым больным, у которого обнаружили новый свиной вирус гриппа, был молодой человек 17 лет, работавший забойщиком свиней на ферме в штате Висконсин, США [9]. Исследователи этого случая подчеркивают, что процесс реассортации шел по нескольким направлениям. Так, тройная реассортация была установлена у вируса гриппа А (H2N1). В действительности стал доминировать новый штамм свиного гриппа А (H1N1). На рис. 6 приводится эпидемиологическая карта распространения сезонного вируса гриппа А (H3N2) и нового вируса гриппа А (H1N1), составленная в середине лета 2009 г.

Анализ эпидемиологического процесса на конец лета 2009 г. указывает, что в некоторых странах преобладает только новый подтип А (H1N1) — в частности, к ним относятся Великобритания и США. В то же время на Африканском континенте, в Австралии и Новой Зеландии наряду с этим вирусом регистрируют и достаточно высокую активность сезонного гриппа, который вызывается преимущественно подтипом А (H3N2).

Весной 2009 г. сформировалась эпидемия гриппа, которая достаточно быстро распространилась на все



Рис. 6. Международная карта совместной циркуляции новых и сезонных вирусов гриппа (на 28 июля 2009 г.; опубликована 31.07.09 в 11:00 по европейскому времени)

5 континентов земного шара и приобрела характер пандемии. По этому поводу генеральный директор ВОЗ *М.Чен* сделала заявление, отметив, что эпидемиологический процесс гриппозной инфекции, вызванный новым вирусом, достиг VI фазы. Исходя из исторического опыта предшествующих пандемий гриппа XX в., настоящая эпидемия уже прошла 1-й этап. Современное состояние научных знаний и организации медицинской помощи позволяют считать, что в настоящее время новое инфекционное заболевание можно достаточно эффективно контролировать. Главными задачами являются снижение пандемической активности свиного вируса гриппа А (H1N1) и уменьшение числа тяжелых форм заболевания.

## Литература

1. *Львов Д.К.* Медицинская вирусология. М.; 2008.
2. *Kilbourne E.D.* Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (1): 9–14.
3. *Shope R.E.* The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J. Exp. Med.* 1936; 63: 669–684.

4. *Smith W., Andrewes C.H., Laidlaw P.P.* A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; 2: 66–83.
5. *Zimmer S.M., Burke D.S.* Historical perspective – emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 279–285.
6. *Salk J.E., Suriano P.C.* Importance of antigenic composition of influenza virus vaccine in protecting against the natural disease. *Am. J. Publ. Hlth* 1949; 39: 345–355.
7. *Smith T.F., Burget E.O.J., Dowdle W.R. et al.* Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 708–710.
8. *Nardelli L., Pascucci S., Gualandi G.L., Loda P.* Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976. *Zbl. Vet.-Med. B.* 1978; 25: 853–857.
9. *Newman P.B., Reisdorf E., Beineman J.* Human case of swine influenza A (H2N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 1470–1472.

## Информация об авторе

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

Поступила 24.08.09  
© Чучалин А.Г., 2009  
УДК [616.98:578.832.1]-036.22



*С.Н.Авдеев, В.Б.Белобородов, Б.З.Белоцерковский, Г.М.Галстян, Б.Р.Гельфанд, А.В.Дехнич, Н.Н.Климко, Р.С.Козлов, А.Л.Левит, О.Д.Мишинёв, Ю.С.Полушин, Д.Н.Проценко, Г.К.Решедько, В.А.Руднов, С.В.Сидоренко, А.И.Синопальников, А.Г.Чучалин, А.И.Щёголев, С.В.Яковлев, А.И.Ярошецкий*

## Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации

Подготовлены Российским респираторным обществом, Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российским обществом патологоанатомов

Ответственные секретари: проф. С.Н.Авдеев, доцент Д.Н.Проценко

Ответственные редакторы: акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин, член-корр. РАМН, проф. Б.Р.Гельфанд

*S.N.Avdeev, V.B.Beloborodov, B.Z.Belotserkovsky, G.M.Galstyan, B.R.Gelfand, A.V.Dekhnich, N.N.Klimko, R.S.Kozlov, A.L.Levit, O.D.Mishnev, Yu.S.Polushin, D.N.Protsenko, G.K.Reshedko, V.A.Rudnov, S.V.Sidorenko, A.I.Sinopalnikov, A.G.Chuchalin, A.I.Shchegolev, S.V.Yakovlev, A.I.Yaroshetsky*

## Nosocomial pneumonia in adults

National guidelines of Russian Respiratory Society, all-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators", Russian Association of Surgical Infection Specialists, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Russian Society of Pathology

Executive secretaries: Prof. S.N.Avdeev, assistant Prof. D.N.Protsenko

Executive editors: Academician of Russian Academy of Medical Sciences Prof. A.G.Chuchalin, corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences Prof. B.R.Gelfand

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний, и самым частым — у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В 2006 г. в России было зарегистрировано 25 852 случаев НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1 000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 тыс. умерли. В целом в РФ за последние 5 лет не произошло позитивных изменений в работе по учету и регистрации НП. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) остается на низком уровне, вместе с тем по данным Роспотребнадзора НП в России ежегодно переносят до 8 % пациентов, или 2 млн больных.

В настоящих рекомендациях представлена информация о начальной оценке и ведении взрослых пациентов с НП. Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существовавших подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии, а также понимание того, что избыточное применение антимикробных препаратов является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности микроорганизмов.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладаю-

щих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к конкретному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности основных возбудителей НП в различных стационарах.

В основу настоящих рекомендаций легли 2 документа: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 г. Российским респираторным обществом (РРО), Межрегиональной ассоциацией клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федерацией анестезиологов и реаниматологов (ФАР) России [1], и методические рекомендации по НП в хирургии, принятые Российской ассоциацией специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) в 2003 г. [2]. В подготовке данного документа принимали участие специалисты и ассоциаций — РРО, РАСХИ, МАКМАХ, ФАР, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российское общество патологоанатомов.

### Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Использована оценочная шкала степени доказательности данных GRADE — системы градации и оценки качества рекомендаций (табл. 1) [3].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут изменяться по мере

## GRADE – система градации и оценки качества рекомендаций

Уровень рекомендаций по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не повлияют на доверие к полученным результатам	Рандомизированные исследования и / или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования вероятно повлияют на доверие к результатам	Хорошо проведенные, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай–контроль	D

возникновения новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественно-го течения НП.

### Определение

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через  $\geq 48$  ч после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар.

НП, связанная с ИВЛ (НП<sub>ИВЛ</sub>) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации. Однако во многих случаях у хирургических больных манифестация НП возможна и в более ранние сроки [1, 2, 4–6].

### Классификация

Существует определенная зависимость между сроком развития НП, предшествующей антибактериальной терапией (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой возбудителей и их устойчивостью к антибиотикам.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- раннюю НП, возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам (АБП);
- позднюю НП, развивающуюся не ранее 5-го дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

Однако сам по себе срок возникновения НП (в особенности НП<sub>ИВЛ</sub>) без учета факторов риска выделения бактерий с высоким уровнем резистентности к антибиотикам имеет ограниченное значение в силу возможности их участия в этиологии ранней пневмонии, в частности на фоне назначения АБП с целью профилактики или терапии [7–10]. В отечественных ОРИТ излишне широко распространена практика использования АБП с профилактической целью при проведении ИВЛ. В этих условиях этиологическая структура и фенотип резистентности

бактерий – возбудителей ранней НП<sub>ИВЛ</sub> – оказываются близки к поздней форме [10]. Определенные затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению. Срок, отделяющий раннюю пневмонию от поздней, находится в диапазоне 4–7 дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне узкой субпопуляции пациентов, не получавших АБП.

С практической точки зрения для оптимизации стартовой эмпирической терапии более целесообразно подразделение больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей НП. Существуют следующие факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП [5, 6, 9–14]:

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- НП, развившаяся через  $\geq 5$  сут. от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- ОРДС;
- госпитализация в течение  $\geq 2$  дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями (ПРВ);
- наличие иммунодефицитного состояния и / или иммуносупрессивная терапия.

В связи с этим оправдано подразделение ранней пневмонии на 2 группы: НП у лиц без факторов риска ПРВ и НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

### Эпидемиология НП<sub>ИВЛ</sub>

Одним из компонентов, характеризующих "индекс здоровья нации" является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в т. ч. заболеваемости нозокомиальной инфекцией (НИ). В определенной степени он отражает качество медицинской помощи населению и является одной из значимых составляющих экономического ущерба в практическом здравоохранении.

Проблема НИ и инфекционного контроля в ЛПУ в целом и в ОРИТ в частности, являются приоритетными в здравоохранении, поскольку:

- смертность от НИ выходит в стационарах на 1-е место;
- инфекции, развившиеся в стационарах, значительно увеличивают стоимость и длительность лечения;
- потеря трудоспособности в результате НИ наносит экономический ущерб больному и его семье.

Эпидемиологическое наблюдение является одним из ключевых компонентов инфекционного контроля. Эпидемиологическое наблюдение — это систематический сбор информации по специальной программе о результатах диагностики и лечения пациентов (определенной их группы, в конкретном стационаре или отделении) и факторах, влияющих на исход лечения, а также анализ полученных данных и обеспечение информацией заинтересованных лиц (администрации ЛПУ) для принятия решения о мерах улучшения качества медицинской помощи. Профилактика НИ является одним из важнейших разделов программы инфекционного контроля. Однако существующий до сих пор в Российской Федерации способ организации профилактики, основанный на внешнем контроле и на устаревших нормативных документах не обеспечивает достаточной эффективности воздействия [15].

Распространенности НИ в ОРИТ способствуют тяжесть состояния больных, возраст и наличие сопутствующих заболеваний, агрессивность и техногенность интенсивной терапии (ИТ), профиль больницы и ОРИТ, характер оборудования и расходного материала, политика применения АМП и резистентность микроорганизмов [16–21].

НИ составляют 44 % от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9 % они развиваются в ходе ИТ. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60 % при длительности госпитализации > 5 дней [20, 22, 23]. Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых исследованиях: EPIC study [24], *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an IMCS / ICM* [17] и EPIC II study [25]. Среди факторов риска развития НП в ОРИТ называют: длительность ИВЛ, реинтубацию, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травму, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), миоплегию, энтеральное питание и др. [26–30].

НП занимает 3-е место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекции мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15–18 % случаев [2, 31]. Уже в 50-х гг. XX в. пневмония, вызванная грамотрицательными палочками, рассматривалась в качестве основной причины смерти в стационарах [20]. Этому способствовало расширение сферы использования ИВЛ и антибиотиков [29, 31]. Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НП и сейчас остается наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НП стоит на 2-м

месте среди госпитальных инфекций [31, 32]. Это осложнение развивается у 0,5–0,8 % госпитализированных больных, а в ОРИТ — в 10–15 раз чаще (9–24 % при ИВЛ > 48 ч). Высокая летальность определяет ее медицинское значение — 10–25 % вне ОРИТ и 25–70 % в ОРИТ [33, 34]. НП значительно ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения [13, 35, 36]. Особенно остро проблема стоит в ОРИТ хирургического профиля [28, 37].

Удельный вес НП<sub>ИВЛ</sub> составляет от 16,8 до 68 % в структуре госпитальной пневмонии [2, 18, 36, 38–40]. Многоцентровое европейское исследование, проведенное в 1995 г., показало, что НП<sub>ИВЛ</sub> являлось наиболее часто встречаемой НИ у больных, требующих ИВЛ [24]. Частота НП<sub>ИВЛ</sub> варьировалась от 6 до 30 случаев на 100 больных, или 15 на 1 000 дней ИВЛ [17, 31, 32]. Аналогичные данные приводят *J. Chastre* и *J. Fagon*, которые указывают, что риск развития НП<sub>ИВЛ</sub> составляет 8–27 %, или 5–10 случаев на 1 000 дней ИВЛ [41]. Результаты изучения НИ в 207 больницах Великобритании показали, что у 28 % при проведении ИВЛ развивается НП<sub>ИВЛ</sub> [38]. Многоцентровое исследование 2006 г., охватившее 28 ОРИТ в США и Канаде, показало наличие НП<sub>ИВЛ</sub> у 20 % больных при ИВЛ [42]. Наиболее часто НП<sub>ИВЛ</sub> развивается у больных хирургического профиля — у 22 % при ИВЛ > 2 сут. [37].

Доказательством важности проблемы НП<sub>ИВЛ</sub> может служить тот факт, что за последние 8 лет было опубликовано ~ 300 обзоров по данной теме [26]. По объему исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого легочного повреждения [43]. Такое количество работ может быть связано с отсутствием единого мнения по вопросам идентификации, предотвращения и интенсивной терапии НП<sub>ИВЛ</sub>, о чем свидетельствуют данные европейского аудита [21].

Данные, касающиеся влияния НП<sub>ИВЛ</sub> на исходы, атрибутивную летальность, меры профилактики и опубликованные в многочисленных исследованиях, часто отличаются друг от друга. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом больницы и ОРИТ, тяжестью состояния больных [22, 29, 30, 36, 39, 40, 42, 43].

Развитие НП<sub>ИВЛ</sub> значительно ухудшает исход лечения. Летальность при этом заболевании в 1995 г. составляла 24–71 % [13, 33, 35]. Из 7 исследований в 5 было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НП<sub>ИВЛ</sub> [34, 44]. Улучшение диагностики и совершенствование АБТ не привели к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным руководства по лечению НП в Великобритании, опубликованного в 2008 г., летальность при НП<sub>ИВЛ</sub> составляет 24–50 % и увеличивается при наличии полирезистентной флоры до 76 % [45].

Распространенность НП<sub>ИВЛ</sub> в конкретном ОРИТ рассчитывается по формуле, предложенной Центром по контролю заболеваемости США: количество

Таблица 2

## Наиболее значимые факторы риска развития НП

Фактор риска	ОШ (95%-ный ДИ)
Сердечно-легочная реанимация	5,13 (2,14–12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83–10,59)
Экстренная интубация	7,6 (2,51–12,24)
ИВЛ > 48 ч	3,7 (1,98–11,04)
Оценка по шкале комы Глазго < 9 баллов	6,78 (2,12–10,68)
Аспирация	9,2 (2,28–12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16–11,92)

Примечание: ОШ – отношение шансов (*odds ratio*), определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. 95%-ный ДИ – 95%-й доверительный интервал.

случаев НП<sub>ИВЛ</sub>, умноженное на 1 000 и деленное на общее количество дней ИВЛ [46]. Распространенность НП<sub>ИВЛ</sub> можно оценить только при унификации критериев диагностики, одинаковых для всех ОРИТ. При сравнении полученных результатов необходимо учитывать специфику ЛПУ и ОРИТ. Эти определения должны быть недвусмысленными, воспроизводимыми и, соответственно, надежными [5, 15, 47]. Такой подход был использован немецкими исследователями, изучавшими НИ в 227 ОРИТ в течение 5 лет [19]. Унифицированные подходы к диагностике НП<sub>ИВЛ</sub> были разработаны в Канаде [42]. Наиболее проверенными на практике являются определения, созданные в рамках Программы нозокомиальных инфекций (*Hospital Infections Program*) центров по контролю заболеваемости США (*Centers for Disease Control*) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за ВБИ (США) *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) [46].

Создание первого основанного на принципах доказательной медицины руководства по НП<sub>ИВЛ</sub> (*Guidelines for management of hospital-acquired pneumonia in the UK*) было инициировано Департаментом здравоохранения Великобритании. В нем были задействованы данные из 10 руководств, подготовленных на основе мнения экспертов, использовались 6 592 цитаты и 743 статьи [45].

Очевидно, что необходимо адаптировать предложенные критерии регистрации НП<sub>ИВЛ</sub> к условиям отечественных стационаров с учетом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.

## Факторы риска развития НП

Выделяют множество причин, определяющих высокую частоту развития НИ нижних дыхательных путей (НДП) [7, 9, 11, 13, 28, 29]:

- пожилой возраст;
- бессознательное состояние;
- аспирация;
- экстренная интубация;
- длительная (> 48 ч) ИВЛ;
- зондовое питание;
- горизонтальное положение;
- проведение операций и анестезии;
- ОРДС;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Наиболее значимые факторы риска представлены в табл. 2.

Статистический анализ демонстрирует, что практически те же факторы, которые определяют риск развития НП, являются и детерминантами летального исхода при этом осложнении. Вероятность смерти больных повышается при продолжительности ИВЛ > 3 сут. на фоне пневмонии, тяжелом состоянии во время начала ИВЛ (АРАСНЕ II > 19 баллов), сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и легких, а также у лиц пожилого и старческого

возраста. Оценка тяжести состояния в день начала ИВЛ по АРАСНЕ II является информативной для определения риска развития НП<sub>ИВЛ</sub> в дальнейшем.

Знание этих факторов позволяет своевременно повысить уровень динамического наблюдения с тем, чтобы применить адекватную программу профилактики и начать своевременное лечения развивающегося осложнения.

Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода являются выделение возбудителей НП, характеризующихся множественной устойчивостью к АМП, и неадекватная стартовая антимикробная химиотерапия.

## Патогенез и клиничко-диагностические критерии

### Патогенез НП

Возникновение инфекционного процесса в легких во время госпитализации в стационаре следует рассматривать как результат нарушения баланса между факторами противoinфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов. Таким образом, обязательным условием развития НП является преодоление механизмов антимикробной защиты, включающих кашель, мукоцилиарный клиренс, местный иммунитет и др. (рис. 1) [11, 48–51].

Выделяют 2 источника инфицирования НДП – экзогенный и эндогенный.

### Эндогенные источники

Эндогенные источники инфицирования НДП имеют ведущее значение в реализации инфицирования. В качестве таковых рассматриваются микрофлора ротоглотки, придаточных пазух носа, носоглотки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции. В связи с этим главными путями эндогенного проникновения инфекции в НДП являются:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;

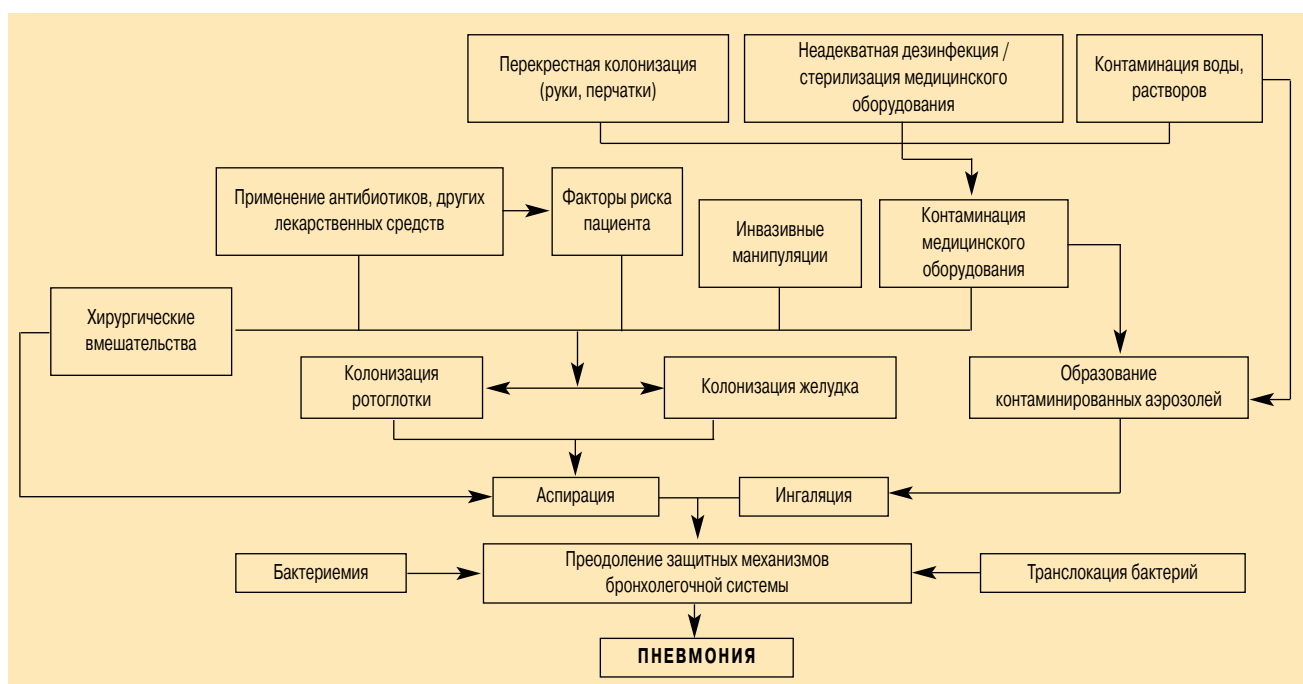


Рис. 1. Схема патогенеза НП

- аспирация нестерильного содержимого пищевода / желудка;
- гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции.

Однако патогенетическое значение отмеченных путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно: основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

Колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых людей. Между тем, колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями (ГОб), прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает с увеличением длительности пребывания в стационаре и (или) повышением степени тяжести заболевания. При этом риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОб возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами [52–54].

Аспирация происходит гораздо чаще при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении опорожнения желудка, угнетении двигательной активности ЖКТ. Опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ), препятствующей спонтанной экспекторации мокроты, и акту глотания. Бактериальная колонизация ротоглотки при ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии из-за возможности миграции бактерий вокруг манжеты интубационной трубки.

Кроме того, присутствие ЭИТ в трахее повреждает локальные механизмы антимикробной защиты,

усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит, и колонизацию НДП. Формированию и поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биопленок на поверхности ЭИТ. Образование биопленок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, которые обеспечивают прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биопленок содержатся бактерии от действия факторов резистентности хозяина и АБП. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии могут разноситься в интактные отделы легких [55].

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное количество бактерий, обитающих в ЖКТ здорового человека, — как анаэробных, так и аэробных — поддерживают его моторную, секреторную и метаболическую функции. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжелых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушаются моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также, из-за нарушения барьерной функции энтероцитов, транслокация бактерий и их токсинов в порталный и системный кровотоки [56, 57].

Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого. Его колонизация кишечной флорой может быть обусловлена исходной ахлоргидрией / гипохлоргидрией, неадекватной энтеральной нутритивной поддержкой (или полным ее отсутствием), наличием назоинтестинального дренирования, назначением

лекарственных средств, повышающих рН желудочного содержимого (антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

### Экзогенные источники

К экзогенным источникам инфицирования легких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух, ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других пациентов и медицинского персонала.

### Диагностика НП

Клиническая картина НП характеризуется появлением "свежих" очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, выделение гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз. К числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- появление на рентгенограмме "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких;
- 2 из приведенных ниже признаков:
  - $t^{\circ} > 38,3^{\circ}\text{C}$ ;
  - бронхиальная гиперсекреция;
  - соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе, или респираторный индекс ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ),  $< 240$ ;
- 2 из приведенных ниже признаков:
  - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
  - лейкопения ( $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ );
  - гнойная мокрота / бронхиальный секрет ( $> 25$  полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении —  $\times 100$ ).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии в диагностике НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на механической вентиляции. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, реакция на лекарственные средства, легочная геморрагия, ОРДС и др. Клинический диагноз НП в 10–29 % случаев не подтверждается при аутопсии; с другой стороны, обнаруживаемая при аутопсии НП оказывается не распознанной по данным прижизненного клинико-рентгенологического обследования в 20–40 % случаев.

При подозрении на НП все пациенты должны пройти клиническое обследование, которое включает в себя изучение истории заболевания, учет специфических клинических ситуаций, предполагающих

большую вероятность конкретных возбудителей заболевания (см. раздел "Этиология"), физическое обследование.

### Лучевая диагностика НП

Рентгенография грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях является обязательной составляющей клинического обследования у больных с подозрением на пневмонию. В большинстве случаев полученных при этом данных достаточно для определения изменений в легких, их характеристики (очаговые, инфильтративные), оценки их объема и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.). При этом следует иметь в виду, что примерно у 10 % пациентов с НП патологические изменения на рентгенограммах грудной клетки не обнаруживаются, а у больных с иммунодефицитом различного генеза этот процент может достигать 20–30 %.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки вследствие высокой разрешающей способности и отсутствия суммационного эффекта является наиболее чувствительным методом оценки легочной паренхимы и органов средостения. При пневмонии она используется главным образом со следующими целями:

- для исключения предрасполагающих заболеваний (ХОБЛ, опухолей, тромбоэмболии легочной артерии, инфарктов легких, отека легких, ОРДС, гиповентиляции и т. д.);
- для дифференцирования между инфильтративными изменениями, ателектазами и плевральным выпотом;
- для прослеживания прогрессирования изменений в легочной ткани и оценки эффективности терапии;
- для точной локализации поражения перед бронхоскопией или бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). С целью диагностики пневмонии КТ органов грудной клетки в настоящее время показана:
  - больным с высоким клиническим подозрением легочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме, особенно при иммунодефиците (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом — миеломой, хроническим лимфолейкозом, болезнью "трансплантат против хозяина" и т. д.; пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
  - больным, находящимся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на рентгенограмме в передне-задней проекции оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах легких).

Стандартная КТ проводится в режиме легочного сканирования с толщиной среза 10 мм и дополняется КТ высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм), при коллимации 2 мм с шагом томографа 10–20 мм и с ограничением поля

зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

Рентгенологическая картина НП достаточно разнообразна. В большинстве случаев НИ вызывает появление фокусов бронхопневмонической инфильтрации — пятнистых очагов уплотнения легочной ткани. С учетом этого факта альтернативным диагнозом может быть аспирационная пневмония, особенно если она 2-сторонняя и локализуется в задних отделах легких. Кроме того, может обнаруживаться долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, ограниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничной пневмонии, в частности вызванной *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Установление этиологии НП по скиалогической картине в большинстве случаев невозможно, однако некоторые особенности рентгеносемиотики при различных видах внутрибольничной пневмонии известны. Клебсиеллезная инфекция чаще всего вызывает верхнедолевую (лобарную) плевропневмонию, резко ограниченную междолевой плеврой и развивающуюся часто с увеличением объема доли вследствие отека, которая имеет характерное прогрессирующее течение с развитием некрозов и полостей распада. Пневмония, вызванная стафилококками,

обычно представлена 2-сторонними, случайно распределенными округлыми фокусами уплотнения, с быстрым прогрессированием, появлением полостей распада с формированием кольцевидных структур (септическая эмболия). При пневмонии, обусловленной синегнойной и кишечной палочками, поражаются преимущественно нижние доли легких. При этом просматриваются пятнистые участки бронхопневмонической инфильтрации либо множественные узелки с наличием в них полостей.

Динамический рентгенологический или КТ-контроль позволяет оценивать изменения в легочной ткани на фоне проводимой терапии. При оценке повторных исследований, особенно в начальные сроки, очень важно акцентировать внимание на появлении свежих фокусов уплотнения легочной ткани, даже выраженных в минимальной степени, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и недостаточной эффективности проводимой АБТ. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры даже при сохранении размеров свидетельствуют о ее эффективности. Появление полостей распада в ранее определявшихся фокусах воспалительной инфильтрации при сохранении их размеров является естественным отражением патоморфологических изменений, обусловленных характером флоры, и не должно расцениваться как проявление прогрессирования

**Таблица 3**  
**Расчет баллов по клинической шкале оценки инфекции легких (CPIS, или шкала Pugin) [58]**

Показатель	Число баллов
<b>t°</b>	
≥ 36,5 °C или ≤ 38,4 °C	0
≥ 38,5 °C или ≤ 38,9 °C	1
≥ 39,0 °C или ≤ 36,0 °C	2
<b>Число лейкоцитов крови (в мм<sup>3</sup>)</b>	
≥ 4 000 или ≤ 11 000	0
< 4 000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50 %)
<b>Трахеальный секрет</b>	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
<b>Оксигенация (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>, мм рт. ст.)</b>	
> 240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии острых 2-сторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
<b>Рентгенография органов грудной клетки</b>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в легких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
<b>Культуральное исследование трахеального аспирата</b>	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)

заболевания. При массивной долеой плевропневмонии восстановление воздушности легочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении КТ.

На поздней стадии течения НП длительное сохранение имеющихся изменений, увеличение размеров фокусов инфильтрации, их нечеткие наружные контуры, появление в них неправильной формы полостей распада, выявление свежих очагов и участков воспалительной инфильтрации, увеличение количества и повышение плотности жидкости в плевральных полостях свидетельствуют о недостаточной эффективности терапии.

Благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наслоений КТ является наиболее чувствительным методом оценки легочной паренхимы. Стандартом для исследования легких является спиральная КТ. Она позволяет обнаружить и количественно оценить воспалительные, в т. ч. скрытые, легочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением БАЛ, биопсией легкого, дифференцировать легочные изменения от плевральных.

У всех пациентов необходимо определять газовый состав артериальной крови и / или проводить пульсоксиметрию с оценкой сатурации кислорода (SaO<sub>2</sub>).

Целесообразно использовать объективную шкалу диагностики пневмонии, представленную в табл. 3.

### Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

Микробиологическое исследование крови является необходимым при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ целесообразно произвести забор 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70%-ным этиловым спиртом, а затем 1–2%-ным раствором йода.

Пункцию вены проводят только после полного высухания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, т. к. это позволяет существенно повысить частоту положительных результатов. К сожалению, чувствительность данного метода не превышает 25 %, а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если обнаруживаются и при исследовании образцов из нижнего отдела дыхательных путей (НОДП).

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования свободно откашливаемой мокроты (СОМ) – микроскопии окрашенных по Граму мазков, культурального исследования – у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид биологического материала является основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Качество мокроты считается удовлетворительным, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением  $\times 100$  обнаруживаются  $> 25$  нейтрофилов и  $< 10$  эпителиальных клеток в поле зрения.

Культуральное исследование мокроты также позволяет выявить резистентные штаммы вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, т. к. образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

Трахеальный аспират (ТА) также обладает недостатками, аналогичными свободно откашливаемой мокроте. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Было показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводила к снижению частоты неадекватной эмпирической АБТ.

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является эндотрахеальная аспирация (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82 %, специфичность метода не превышает 72–85 %. В связи с этим основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas spp.* в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке диагностически значимыми являются титры микробных тел  $10^5$  КОЕ/мл.

Роль инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на НП оста-



ется противоречивой. При исследовании образца, полученного при проведении БАЛ, можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол ( $10^6$ ). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел  $> 10^4$  КОЕ составляют 63–100 % и 66–96 % соответственно [5].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью "защищенной" щетки (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании "защищенного" катетера-щетки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала она втягивается во внутреннюю канюлю, та – в наружную, и катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70%-ным раствором этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86 % и 71–100 % соответственно.

Очевидно, что выбор неинвазивных (мокрота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должен определяться клинической целесообразностью их применения и доступностью. "Конечной точкой", определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В настоящее время только в 1 рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ), по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 628 пациентов, в которых оценивалась ценность инвазивных методов диагностики НП<sub>ИВЛ</sub>, показал, что их использова-

ние не влияло на летальность, однако приводило к снижению частоты назначения АМП.

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме  $> 10$  мм или при тяжелом состоянии пациента, прежде всего, для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического выпота. Изучение плевральной жидкости должно включать в себя определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму, анализ кислотоустойчивости, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

Ценность серологических исследований ограничена, и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП они не используются. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например легионеллезной инфекции.

## Рекомендации

1. Микроскопия окрашенного по Граму мазка СОМ или ТА может использоваться для выбора эмпирической АБТ и повышения диагностической ценности шкалы CPIS (*уровень рекомендаций В*).
2. Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с двумя из 3 клинических признаков ( $t^{\circ} > 38^{\circ} \text{C}$ , лейкоцитоза / лейкопении, гнойного отделяемого из дыхательных путей) является наиболее точным клиническим критерием для начала эмпирической АБТ (*уровень рекомендаций В*).
3. Повторный анализ необходимости проведения АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (*уровень рекомендаций В*).
4. Оценка по модифицированной шкале CPIS  $\leq 6$  является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НП<sub>ИВЛ</sub> (*уровень рекомендаций В*).

**Таблица 4**  
**Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП**

"Качественные" методы	Комментарии	"Количественные" методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	Эндотрахеальная аспирация	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл
СОМ	Обязательно проведение оценки качества мокроты	БАЛ	Диагностически значимый титр микробных тел $> 10^4$ КОЕ/мл
ТА	Достоверность результатов повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	ЗЩ	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^3$ КОЕ/мл
Диагностический торакоцентез	При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме $> 10$ мм или при тяжелом состоянии пациента		

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных посредством ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причем каждый из этих методов имеет свой диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (уровень рекомендаций В).

## Этиология и чувствительность возбудителей НП

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5, 6) и иметь полимикробный характер. НП и НП<sub>ивл</sub> наиболее часто вызываются аэробными грамположительными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Достаточно часто при НП выделяются грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 5). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, варьируется в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз указывает на необходимость локального эпидемиологического надзора за этиологией и антимикробной резистентностью.

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с НП<sub>ивл</sub>. НП, вызванная несколькими возбудителями, чаще возникает у взрослых пациентов с ОРДС.

*Legionella pneumophila* как возбудитель НП наиболее часто встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в частности после трансплантации органов.

Частота НП, обусловленной вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, очень низка. У больных без иммунодефицита НП, вызванная грибами, практически не встречается.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата скорее свидетельствует о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria spp.*, грибы.

## Выводы

1. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (уровень рекомендаций А).

Таблица 5  
Этиология НП

Основные возбудители НП	Частота встречаемости / вид НП	Частота встречаемости при НП <sub>ивл</sub>	Полирезистентные штаммы
<b>Грамотрицательные возбудители</b>			
<i>P. aeruginosa</i>	Часто / поздняя	Часто	Часто
<i>Enterobacteriaceae</i>			
<i>E. coli</i>	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Часто
<i>K. pneumoniae</i>	Часто / поздняя	Часто	Часто
<i>K. pneumoniae</i>	Часто / ранняя, поздняя	Варьируется	Часто
<i>Enterobacter spp.</i>	Часто	Часто	Часто
<i>S. marcescens</i>	Ранняя, поздняя	Часто	Часто
<i>Acinetobacter spp.</i>	Варьируется / поздняя	Варьируется	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варьируется / ранняя	Варьируется	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варьируется / поздняя	Варьируется	Нет
<b>Грамположительные микроорганизмы</b>			
Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто / поздняя	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варьируется / ранняя	Варьируется	Варьируется
Анаэробы	Редко / ранняя	Редко	Нет
<b>Грибы</b>			
<i>Candida spp.</i>	Редко / поздняя	Редко	Варьируется
<i>A. fumigatus</i>	Редко / поздняя	Редко	Редко
<b>Вирусы</b>			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

**Таблица 6**  
**Факторы риска некоторых возбудителей НП**

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>P. aeruginosa</i>
	<i>S. aureus</i>
	<i>Acinetobacter spp.</i>
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	MRSA
	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i> (БЛРС+)
	<i>Acinetobacter spp.</i>
Аспирация	Анаэробы

Примечания: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

- В большинстве случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) и грамположительными кокками (*S. aureus*) (уровень рекомендаций А).
- Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (уровень рекомендаций В).
- S. viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria spp.* не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (уровень рекомендаций С).
- Распространенность полирезистентных возбудителей варьируется в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что обуславливает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (уровень рекомендаций В).
- Полирезистентные возбудители чаще выделяются у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (уровень рекомендаций В).

### Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения. Важным является периодическое обновление этих данных, т. к. резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования. Из-за значительных вариаций в профилях резистентности, которые могут встречаться не только в регионе, но и в пределах одного города, опираться на данные многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП представляется нецелесообразным.

### Enterobacteriaceae

Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, является наиболее

важным для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* способны вырабатывать БЛРС, но чаще всего – *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющиеся одними из основных возбудителей НП.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует учитывать наличие резистентности к следующим АМП:

- ингибитор-защищенным пенициллинам (например, амоксициллину / клавуланату);
- цефалоспорином III–IV поколения (качественный тест на продукцию БЛРС);
- карбапенемам (например, меропенему);
- фторхинолонам (например, ципрофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

Для микроорганизмов, продуцирующих хромосомные β-лактамазы (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*) дополнительно следует определять чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

### *P. aeruginosa*

Данный микроорганизм способен вырабатывать резистентность ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем у 30–50 % пациентов она развивается при проведении монотерапии. Вследствие этого для проведения адекватной эмпирической терапии НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать о резистентности к следующим АМП:

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из препаратов);
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из препаратов);
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из препаратов);
- полимиксином В и Е.

### *Acinetobacter spp.*

*Acinetobacter spp.* также обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надежная активность в отношении *Acinetobacter spp.* свойственна карбапенемам (имипенему, меропенему), сульбактам-содержащим препаратам (цефоперазону / сульбактаму, ампициллину / сульбактаму) и полимиксину.

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать о резистентности:

- к цефалоспорином III–IV поколения (цефтриаксону, или цефотаксиму, или цефтазидиму, или цефепиму);
- сульбактам-содержащим β-лактамам (цефоперазону / сульбактаму или ампициллину / сульбактаму);
- карбапенемам (имипенему, меропенему или дорипенему);

- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину или амикацину).

### **S. maltophilia**

В отношении данного микроорганизма фактически активны только 2 АМП – ко-тримоксазол и тикарциллин / клавуланат.

### **S. aureus**

Наиболее значимой проблемой является резистентность *S. aureus* к метициллину, обуславливающая также устойчивость ко всем  $\beta$ -лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причем до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов.

## **АБТ при НИ**

Выделяют эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию НП. У большинства пациентов начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учетом чувствительности к АМП.

Исследования, выполненные в последние годы, позволили выработать 2 важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- 1) обеспечение адекватной антимикробной терапии;

- 2) сокращение нерационального и избыточного применения АМП у данной категории пациентов.

Для выполнения 1-го правила необходимо своевременно выявлять НП и незамедлительно назначать им эмпирическую АБТ, которая в данной клинической ситуации предположительно должна быть эффективной – на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

На сегодняшний день является несомненным, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является своевременное назначение адекватной эмпирической АБТ. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности при НП.

Для реализации 2-го правила в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как:

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у больных, получающих ИВЛ;
- административные ограничения на назначения антибиотиков (позволяют сократить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов);

- тактика деэскалации (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса АБТ на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- 1) широкий спектр активности в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной флоры;
- 2) длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя);
- 3) наличие факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы АБТ должны включать в себя препараты с антисинегнойной активностью с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон / сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин / тазобактам, цiproфлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно MRSA, необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин); при этом альтернативные препараты (рифампицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) следует использовать только при документированной к ним чувствительности по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

## **Эмпирическая терапия**

Адекватная эмпирическая АБТ является необходимым условием снижения летальности, сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением. Она должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала (мокрота, БАЛ, кровь и др.) для микробиологического исследования.

Рекомендации по эмпирической терапии НП являются в значительной степени условными, и ее планирование должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей. Однако некоторые тенденции можно проследить.

При ранней НП у пациентов, не получавших антибактериальную терапию / профилактику и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничной пневмонии, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. В таком случае оправданно назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной активности или анти-MRSA активности: антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтриаксона) или фтор-

хинолонов (офлоксацина, моксифлоксацина, левофлоксацина). В качестве альтернативы могут использоваться пиперациллин / тазобактам или карбапенем без антисинегнойной активности – эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра. Понятно, что наиболее надежным режимом эмпирической терапии будет применение карбапенемов в комбинации с линезолидом или ванкомицином, однако такие рекомендации во всех случаях мало осуществимы на практике из-за высокой стоимости этих препаратов. По всей видимости, назначение в качестве стартовой терапии антисинегнойных карбапенемов (меропенема, дорипенема или имипенема) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолидом, ванкомицином), оправдано в особо тяжелых случаях НП<sub>ИВЛ</sub> у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме того, назначение карбапенемов с линезолидом / ванкомицином или без 2-го препарата должно обсуждаться во всех случаях неэффективности стартового эмпирического режима терапии с применением адекватных антибиотиков.

Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии НП представлены в табл. 7 и 8.

### Оригинальные и генерические препараты

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности АМТ при НП были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, невелико. В связи с этим при выборе  $\beta$ -лактамов у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в т. ч. НП, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов с оригинальными необходимо рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

### Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематичес-

кого обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов "ультраширокого" спектра (например, карбапенемов), обладающих природной активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антибактериальных средств, свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных исследованиях), например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, при проведении комбинированной антибактериальной терапии, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например,  $\beta$ -лактамами

**Таблица 7**  
**Эмпирическая АБТ ранней НП ( $\leq 4$  дней) любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями**

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), или фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин), или пиперациллин / тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)
<i>H. influenzae</i>	
<i>S. aureus</i> *	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>E. coli</i>	
<i>K. pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

Примечание: \* – при высокой частоте MRSA в отделении следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина.

**Таблица 8**  
**Эмпирическая антибактериальная терапия поздней НП ( $\geq 5$  дней) любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями**

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем), или ингибиторозащищенный $\beta$ -лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, пиперациллин / тазобактам), или цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим) <sup>4</sup> плюс (при наличии факторов риска MRSA) <sup>5</sup> линезолид или ванкомицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) <sup>2</sup>	
<i>Acinetobacter spp.</i> <sup>3</sup>	
MRSA <sup>5</sup>	

Примечание: <sup>1</sup> – при необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учетом локальных данных чувствительности возбудителей; <sup>2</sup> – при наличии БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон / сульбактам; <sup>3</sup> – препаратами выбора при наличии *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон / сульбактам или карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем); <sup>4</sup> – только при условии благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возбудителей к этим препаратам; <sup>5</sup> – препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин следует применять только при невозможности назначения линезолида. При недоступности линезолида и ванкомицина в качестве "терапии отчаяния" можно рассмотреть вопрос о назначении ко-тримоксазола и рифампицина.

и аминокликозидами), указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Монотерапия  $\beta$ -лактамами (карбапенемы, цефалоспорины или антисинегнойные пенициллины) НП сравнивалась с комбинированной терапией (бета-лактамы плюс аминокликозид) в 16 рандомизированных клинических исследованиях. Причем ни в одном из данных исследований не было обнаружено каких-либо преимуществ комбинированной терапии с включением аминокликозидов перед монотерапией  $\beta$ -лактамами. В то же время сопутствующее применение аминокликозидов существенно увеличивало частоту нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной АБТ по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов АБТ при НП не оправданно. Комбинацию препаратов следует использовать в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, при MRSA к  $\beta$ -лактамам и фторхинолонам целесообразно добавление линезолида или ванкомицина). Комбинации антибиотиков также будут обоснованы в случае выделения панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*). При иммунологических нарушениях необходимо обсудить вопрос о комбинированной терапии с антимикотиками.

## Противогрибковая терапия

Грибы обычно не рассматриваются в качестве этиологической причины НП. В большинстве случаев изолированное поражение легких, которое условно может быть расценено как грибковая НП, вызывается *Aspergillus spp.*, другие микромицеты (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Fusarium spp.*, *Pneumocystis jirovecii* и пр.) встречаются значительно реже. *Candida spp.* становятся причиной НП крайне редко, поражение легких возможно при гематогенной диссеминации или аспирации желудочного содержимого.

Основными факторами риска развития поражения легких *Aspergillus spp.* являются:

- реакция "трансплантат против хозяина" у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении  $> 10$  дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное ( $> 3$  нед.) использование системных глюкокортикостероидов (сГКС, например преднизолона  $> 0,3$  мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;
- использование иммуносупрессоров (циклоспорина, антифактора некроза опухоли, алемтузумаба и пр.) в предыдущие 90 дней;
- СПИД.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой инфекции составляет 3–20 %, у больных в ОРИТ без указанных факторов риска – 0,33–5,80 %.

Вспышки грибковых инфекций легких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus spp.* в воздухе при поражении этими грибами системы вентиляции или при проведении ремонта. Клинические проявления грибковой НП неспецифичны, обычно она протекает как рефрактерная к антибиотикам пневмония. Характерна высокая атрибутивная летальность.

Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, клинических и КТ (рентгенографических) признаков в сочетании с выявлением возбудителей в респираторных субстратах или крови, а также при определении в сыворотке крови и БАЛ антигена *Aspergillus* (галактоманна).

Появление *Candida spp.* в образцах, полученных из трахеи и бронхов на фоне антибактериальной терапии, у пациентов без иммуносупрессии нужно рассматривать как колонизацию дыхательных путей, не требующую применения противогрибковой терапии.

Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол. После стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препарата, но всегда важно продолжать применение вориконазола до полного излечения пациента. При неэффективности вориконазола препаратом 2-го ряда является каспофунгин. Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность и высокая токсичность, препарат используют преимущественно по экономическим причинам. К амфотерицину В снижена чувствительность *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*, а также возбудителей зигомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.).

Позаконазол и итраконазол активны против большинства возбудителей грибковой НП, но их применение ограничено в связи с отсутствием формы для внутривенного введения. Позаконазол является препаратом "глубокого резерва" и применяется только при неэффективности / непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариабельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приема внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в т. ч. *Aspergillus spp.*, его не следует применять для лечения аспергиллеза легких.

При подтвержденной грибковой инфекции легких антифунгальную терапию проводят до стойкого купирования клинических, лабораторных и инструментальных признаков инфекции. Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска, прежде всего применения стероидов и нейтропении.

## Путь введения и дозирование АМП

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у паци-

ентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), – т. н. "ступенчатая" терапия.

Некоторые антибактериальные препараты хорошо проникают в легочную ткань, достигая терапевтических концентраций (например, линезолид и фторхинолоны), другие (например, ванкомицин) – плохо.

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например,  $\beta$ -лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение  $\beta$ -лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т. е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, было показано, что при 1-кратном введении правильно рассчитанной суточной дозы аминогликозидов (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 9.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина Б. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в легочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина), требуются более достоверные доказательства, чтобы определить возможности широкого клинического применения данного пути введения.

## Длительность терапии

Рекомендуемая длительность терапии НП составляет от 14 до 21 дня. В то же время было показано, что при НП<sub>ИВЛ</sub> значительное клиническое улучшение происходило в течение первых 6 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния больных НП<sub>ИВЛ</sub> по шкале CPIS в динамике, при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>, достоверно

Таблица 9  
Дозы АМП при внутривенном введении для эмпирической терапии НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки <sup>1</sup>
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки <sup>1</sup>
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки <sup>2</sup>
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) <sup>3</sup>
Имипенем	0,5–1 г 4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки <sup>4</sup>
Меропенем	0,5 г 3–4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (3-часовая инфузия) <sup>4,5</sup>
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищенные $\beta$ -лактамы	
Пиперациллин / тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон / сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки <sup>6</sup>
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки <sup>6</sup>
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500 мг 2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки <sup>7</sup>
Антифолаты	
Ко-тримоксазол	960–1 920 мг 2 раза в сутки
Рифамицины	
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Ванкомицин	15–20 мг/кг 2 раза в сутки <sup>8</sup>
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с внутривенного введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сут., затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием: насыщающая доза при массе тела < 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза при массе тела < 40 кг – 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки.
Каспофунгин	В 1-е сут. – 70 мг, затем по 50 мг в сутки
Амфотерицин В	
обычный	0,6–1,5 мг/кг в сутки
липидные формы	3–5 мг/кг в сутки

Примечание: <sup>1</sup> – при выделении *S. aureus* (MSSA) требуются максимальные дозы; <sup>2</sup> – на основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г; <sup>3</sup> – максимально разрешенная доза, может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 4 мг/мл); <sup>4</sup> – в случае *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–2 г в сутки, в случае неферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3–4 г в сутки); <sup>5</sup> – в случае штаммов *P. aeruginosa* с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г; <sup>6</sup> – остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мг/мл и < 4–5 мг/мл; <sup>7</sup> – при выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г; <sup>8</sup> – остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мг/мл.

лучшими, чем в группе пациентов с неэффективной терапией [59].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового двойного слепого РКИ, в котором адекватная эмпирическая терапия в течение 8 и 15 дней у пациентов с НП<sub>ивл</sub> имела одинаковую клиническую эффективность [60]. Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была больше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, которые получали короткий курс терапии, а риск появления полирезистентных возбудителей был выше при длительном курсе терапии.

Таким образом, имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7–8 сут. без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НП<sub>ивл</sub>, вызванных неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), или при выявлении гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование) — в этом случае следует обсуждать более длительные курсы АБТ.

### Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем, улучшение общего состояния. У больных с интубацией трахеи из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые 5 сут. оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента ( $PaO_2 / FiO_2$ ), снижению количества баллов по шкале CPIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике.

Клиническое улучшение на фоне адекватной АБТ обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода времени в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ.

Коррекцию эмпирического режима АБТ следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и / или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения), как показано в табл. 9.

Микроскопия мокроты или содержимого бронхов / трахеи с окраской по Граму должна быть произведена сразу после назначения эмпирической АБТ. Выявление в респираторном секрете грамположи-

тельных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения препарата против MRSA — линезолида или ванкомицина (если он не был назначен ранее).

Отрицательный результат микробиологического исследования биоматериала к 3–5-м сут. лечения, полученного с помощью бронхоскопических методов, при условии клинического улучшения состояния пациента является важным аргументом в пользу прекращения АБТ.

Окончательную оценку эффективности АБТ проводят на основании анализа динамики клинических и лабораторных показателей. У больных НП<sub>ивл</sub> сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи не могут служить безусловным основанием для продолжения АБТ или ее замены.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при анализе динамики тяжелой НП, т. к. часто выявляется первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологичес-

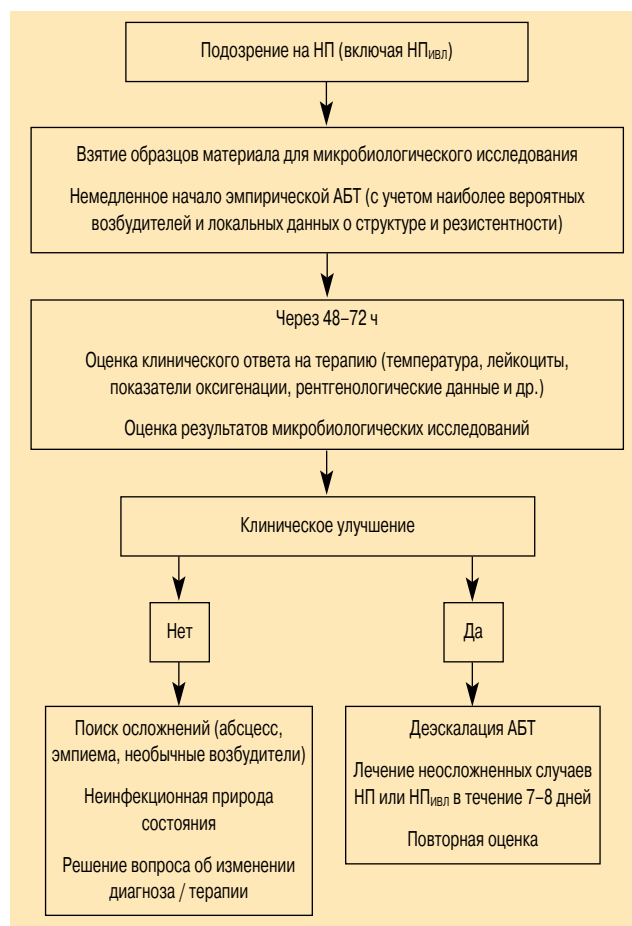


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая НП<sub>ивл</sub>)

Примечание: используются такие категории оценки, как эрадикация, суперинфекция.



кое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются: поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата более чем на 50 % в течение 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого плеврального выпота.

Тактика лечения больных с НП представлена на рис. 2.

## Коррекция АБТ

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической АБТ. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для лечения больных НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 10.

Однако микробиологические критерии, указывающие на необходимость изменения терапии, четко не определены. Следует помнить, что проводимая терапия должна изменяться только в том случае, если не отмечается клинического улучшения состояния пациента.

## Деэскалация терапии

Используемые препараты можно заменить антибиотиками более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к лекарственным средствам с более узким спектром активности (например, выде-

лена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема). Подобная тактика, получившая название деэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в т. ч. НП. Основным затруднением в данном случае является скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират и пр.).

Деэскалация терапии во многом определяется структурой возбудителей НП и их резистентностью. Так, деэскалацию удалось провести только в 2,7 % случаев при выделении из респираторных образцов грамотрицательных неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) и в 49,3 % – при обнаружении других возбудителей.

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей и с НП<sub>ивл</sub> стартовой комбинированной терапии, включающей в себя 3 антибактериальных препарата, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем, на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у больных НП<sub>ивл</sub> удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену 1 препарата у 36,5 % и 2 – у 61,5 % пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации АБТ была достигнута, несмотря на то, что в 25 % случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4 % – MRSA, и не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном

Таблица 10  
Выбор АБП для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Препараты выбора <sup>1</sup>	Альтернативные средства <sup>1</sup>
<b>Грамотрицательные</b>		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС–)	Цефалоспорины III–IV поколения (пиперациллин / тазобактам, цефоперазон / сульбактам, фторхинолоны)	Карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС+)	Карбапенемы	Цефоперазон / сульбактам
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	Карбапенемы	Цефоперазон / сульбактам + амикацин, цефепим + амикацин, фторхинолоны + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), или ципрофлоксацин, или левофлоксацин	Пиперациллин / тазобактам, цефоперазон / сульбактам, цефепим, цефтазидим <sup>2</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон / сульбактам	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), или фторхинолоны ± аминогликозиды (нетилмицин или амикацин), или ампициллин / сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Пиперациллин / тазобактам, тикарциллин / клавуланат
<b>Грамположительные</b>		
MSSA	Оксациллин <sup>3</sup> или цефазолин <sup>4</sup>	Амоксициллин / клавуланат, клиндамицин
MRSA	Линезолид	Ванкомицин или ко-тримоксазол ± рифампицин <sup>1,5</sup>
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, или цефтриаксон, или цефепим, или амоксициллин / клавуланат	Левофлоксацин или моксифлоксацин
<b>Атипичные микроорганизмы</b>		
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин, или моксифлоксацин, или гемифлоксацин	Эритромицин ± рифампицин

Примечание: <sup>1</sup> – при условии чувствительности к препарату выделенного возбудителя; <sup>2</sup> – при необходимости к любому из перечисленных препаратов может быть добавлен амикацин; <sup>3</sup> – режим дозирования оксациллина – внутривенно 2 г 4–6 раз в сутки; <sup>4</sup> – режим дозирования цефазолина – внутривенно 2 г 3–4 раза в сутки; <sup>5</sup> – только при невозможности применения линезолида и ванкомицина.

исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дня (в контрольной группе – 14,8 дня).

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения АБТ при лечении пациентов с НП<sub>ивл</sub>, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто – в < 20 % случаев. Эскалация (т. е. "усиление" терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с такой же частотой – в 15 % случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто НП<sub>ивл</sub> была вызвана *P. aeruginosa*, и это стало основной причиной эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе больных, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила ~50 %, в сравнении с 16 % среди пациентов, у которых была проведена деэскалация ( $p = 0,001$ ). Это является еще одним косвенным подтверждением несомненной необходимости начинать эмпирическую терапию НП<sub>ивл</sub> с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к АМП в микробиологических лабораториях и выявлением некоторых механизмов устойчивости к антибиотикам. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ зависит от наличия в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения деэскалации на практике является назначение при поздней НП<sub>ивл</sub> в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона / сульбактама и линезолида и коррекция лечения на следующий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов. При отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий – карбапенема или цефоперазона / сульбактама.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения деэскалации эмпирической АБТ (клинических, микробиологических, экономических), ее реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличием качественной микробиологической лаборатории и адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянным проведением микробиологического мониторинга в отделении.

## Исходы НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения, могут отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Исход лечения НП с микробиологических позиций оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей. Микробиологическими результатами лечения НП могут быть: эрадикация (исчезновение возбудителя), персистенция, суперинфекция (появление нового возбудителя), рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

## Выводы

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую АБТ, т. к. отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень рекомендаций А*).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование АМП в адекватных дозах (*уровень рекомендаций А*).
3. Для эмпирической терапии НП следует назначать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень рекомендаций В*).
4. Аэрозольно введение препаратов не повышает эффективности терапии НП<sub>ивл</sub>, однако может применяться в качестве дополнительного метода у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и неэффективностью системной АБТ (*уровень рекомендаций В*).
5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных, свидетельствующих о преимуществе данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень рекомендаций В*).
6. При возможности следует применять монотерапию (*уровень рекомендаций А*) за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например при добавлении линезолида или ванкомицина к  $\beta$ -лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (*уровень рекомендаций С*).
7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий антимикробных лекарственных средств при выборе  $\beta$ -лактамов антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (*уровень рекомендаций С*).
8. При эффективной эмпирической АБТ, ее длительность может быть сокращена до 7–8 дней (*уровень рекомендаций В*).
9. Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол (*уровень рекомендаций А*). При неэффективности вориконазола пре-

паратом 2-го ряда является каспофунгин (*уровень рекомендаций В*). При невозможности применения возиконазола и каспофунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (*уровень рекомендаций А*).

10. При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций В*).

## Неантимикробная терапия у больных НП

### Профилактика тромбозов глубоких вен

Больные, госпитализированные в стационар, особенно в ОРИТ, относятся к группе риска развития тромбозов глубоких вен. Получено достаточно данных о целесообразности профилактики тромбозов глубоких вен у больных ОРИТ: по данным нескольких РКИ и метаанализов, профилактическое назначение гепарина приводит к уменьшению риска развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [61–63]. Таким образом, больные с НП должны получать профилактическую антитромботическую терапию при отсутствии противопоказаний (тромбоцитопения, тяжелые коагулопатии, активное кровотечение, недавний геморрагический инсульт) (*уровень рекомендаций А*). Рекомендовано назначение либо низких доз нефракционированных гепаринов (НФГ) 2 или 3 раза в сутки, либо низкомолекулярных гепаринов (НМГ) 1 раз в сутки. НФГ предпочтительнее, чем НМГ, у больных с почечной недостаточностью.

У больных с очень высоким риском венозного тромбоза НМГ имеют преимущества перед НФГ [64, 65] (*уровень рекомендаций С*). Больным с противопоказаниями к терапии гепаринами рекомендованы механические средства профилактики, например компрессионные чулки [66, 67] (*уровень рекомендаций А*). Пациенты с высоким риском венозных тромбозов (тромбозы в анамнезе, травма, ортопедическая операция) должны использовать фармакологические и механические средства профилактики (*уровень рекомендаций С*).

### Профилактика стрессовых повреждений желудка

Доказана эффективность профилактики развития стрессовых язв и желудочного кровотечения у госпитализированных в ОРИТ больных, особенно с такими состояниями, как коагулопатия, гипотензия, сепсис, и нуждающихся в ИВЛ [68]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения пациентам с НП показано назначение  $H_2$ -блокаторов [69, 70] (*уровень рекомендаций А*) или ингибиторов протонной помпы (*уровень рекомендаций В*). Эффект профилактической антистрессовой терапии более выражен у наиболее тяжелых боль-

ных. Следует взвесить преимущество профилактики стрессовых язв и потенциальное влияние препаратов на рН желудка, предрасполагающее к развитию НП<sub>ИВЛ</sub> [71]. В настоящее время не получены данные о роли энтерального питания в профилактике стрессовых язв.

### Внутривенные иммуноглобулины

Три недавно выполненных метаанализа показали, что поликлональные внутривенные иммуноглобулины повышают выживаемость при тяжелом сепсисе и септическом шоке (среди этих пациентов были и больные с НП) [72–74]. Следует обратить внимание, что лучший эффект внутривенного иммуноглобулина показан при дозах препарата > 1 г/кг, длительности терапии не менее 2 сут. и обогащении препарата иммуноглобулинами IgM и IgA [72, 74]. Таким образом, применение иммуноглобулина внутривенно может быть рекомендовано больным НП с тяжелым сепсисом и септическим шоком (*уровень рекомендаций А*).

### ГКС

Внутривенное назначение гидрокортизона показано больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами (*уровень рекомендаций В*) [75]. Данных о роли ГКС у больных НП практически нет. Лишь в 1 когортном исследовании у пациентов с НП, вызванной *V. catarrhalis*, проведена оценка эффективности этих препаратов, однако их эффект оказался незначительным [76]. Таким образом, на основании имеющихся данных нет оснований рекомендовать назначение ГКС больным НП (*уровень рекомендаций С*) при отсутствии признаков рефрактерного септического шока.

### Неинвазивная вентиляция легких

У больных с НП, возникшей вне связи с ИВЛ, имеющих гипоксемию ( $PaO_2 / FiO_2 < 250$  мм рт. ст.) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН; выраженная одышка в покое и частота дыхательных движений > 30 мин<sup>-1</sup>) может быть предпринята попытка проведения неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (при условии, что не требуется немедленная интубация трахеи) [77, 78]. НВЛ позволяет избежать развития многих механических осложнений, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Возможность использования НВЛ при тяжелой пневмонии была показана в нескольких контролируемых исследованиях [79, 80]. Использование НВЛ хорошо переносилось данными больными, не затрудняло удаление бронхиального секрета и приводило к значимому уменьшению тахипноэ, снижению абсолютного риска интубации трахеи более чем на 25 % и сокращению длительности пребывания больных в ОРИТ [79]. Очень важным

является быстрое определение неэффективности НВЛ: в нескольких исследованиях показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз [77, 81]. Больным с выраженной гипоксемией ( $PaO_2 / FiO_2 < 150$  мм рт. ст.) НВЛ не подходит [81].

Таким образом, применение НВЛ может быть рекомендовано неинтубированным пациентам с НП и гипоксемией, особенно с фоновой ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития ОДН (*уровень рекомендаций В*).

## ИВЛ

Особенности биомеханики легких в большинстве случаев не позволяют добиться при НП эффекта от методов респираторной поддержки, направленных на открытие альвеол (маневры открытия альвеол, положение лежа на животе, настройка положительного давления конца выдоха), в силу ряда причин:

- 1) морфологически альвеолы при пневмонии заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен;
- 2) поражение носит локальный характер, что не позволяет повысить давление в зоне коллапса альвеол.

Применение методов открытия альвеол возможно при сочетании пневмонии и ОРДС, т. к. в этом случае поражение легких носит более гомогенный характер, существуют зоны коллабированных альвеол, которые могут быть вовлечены в газообмен.

Чувствительность рентгенографии грудной клетки при ОРДС при наличии билатеральных инфильтратов составляет ~75 %, а специфичность — 70 %, что приводит к высокой частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов при применении этого метода в диагностике ОРДС [82]. Наиболее специфичным методом дифференциальной диагностики пневмонии и ОРДС является КТ легких [83].

Критериями потенциальной рекрутируемости альвеол при развитии у больного ОРДС следует считать [84]:

- 2-сторонние гомогенные инфильтраты на рентгенограмме;
- типичную КТ-картину "мокрой губки";
- наличие нижней точки перегиба на статической кривой давление—объем.

Применение методов открытия альвеол при НП, не сопровождаемой ОРДС, противопоказано, т. к. не только не улучшает газообмен и транспорт кислорода, а, напротив, приводит к перераздуванию альвеол и выраженному угнетению сердечного выброса [83].

Показания для ИВЛ:

- 1) отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), гиповентиляция;
- 2) остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация;

- 3) патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апнейзис, дыхание Куссмауля, газпинг);
- 4) кома;
- 5) гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода;
- 6) увеличенная работа дыхания (тахипноэ  $> 40$  мин<sup>-1</sup>, диспноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, стойкая тахикардия);
- 7) нарастание гипоксемии и гипокпапии в динамике;
- 8) респираторный ацидоз, нарастание гиперкапапии в динамике;
- 9) высокий риск аспирации желудочного содержимого;
- 10) уменьшение  $PaO_2 / FiO_2 < 200$  мм рт. ст.

Задачами респираторной поддержки при пневмонии являются:

- 1) оптимизация газообмена;
- 2) уменьшение работы дыхания и снижение потребления  $O_2$  дыхательными мышцами;
- 3) предотвращение волюмотравмы — минимизация перераздувания альвеол;
- 4) предотвращение ателектатического повреждения — циклического открытия—закрытия альвеол;
- 5) предотвращение органной легочной воспалительной реакции — биотравмы.

## Оптимизация газообмена

### Обеспечение альвеолярной вентиляции (артериального $paCO_2$ и pH)

Осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапапии (нормовентиляции), т. е. парциального давления углекислого газа ( $paCO_2$ ) 35—45 мм рт. ст. В случае крайне тяжелого течения пневмонии при отсутствии неврологических противопоказаний (острый период черепно-мозговой травмы, повышенное внутричерепное давление, опухоль головного мозга, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и т. д.) возможно применение умеренной ("допустимой") гиперкапапии до величины  $paCO_2$  80—100 мм рт. ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены; по возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапапии и следует осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию [85]. У пациентов с уже существующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина  $paCO_2$  определяется индивидуально. Допускается применение гипокпапии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

### Обеспечение артериальной оксигенации (т. е. артериального $paO_2$ )

Целевым значением парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ) при проведении респираторной поддержки считается величина 55—85 мм рт. ст. Не следует повышать  $PaO_2 > 100$  мм рт. ст., т. к. используемые при этом высокие инспираторные фракции кисло-

рода повреждают легочную ткань за счет развития резорбционных ателектазов и повреждения сурфактанта [86]. Не следует использовать маневры открытия альвеол для улучшения оксигенации при пневмонии, не сопровождаемой внелегочным ОРДС.

### Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

Цель — снижение повышенной работы дыхания вследствие уменьшения податливости легочной ткани или увеличения сопротивления дыхательных путей, при которой значительно возрастают потребление кислорода дыхательными мышцами и кислородная задолженность. В норме на работу дыхательных мышц расходуется 3–5 % потребляемого организмом кислорода. При патологических условиях эта величина может возрастать до 30–40 %. Установлено, что при компенсаторном увеличении минутной вентиляции на 44 % суммарная энергетическая цена дыхания повышается более чем в 5 раз. Это приводит не только к неблагоприятному перераспределению кислорода в организме, но и к утомлению мышц вдоха, в первую очередь диафрагмы. Полное освобождение больного от работы дыхания может быть необходимым, если не удастся быстро устранить гипоксемию, имеются тяжелые нарушения центральной регуляции дыхания или используются т. н. агрессивные методы респираторной поддержки. Однако многочисленными исследованиями показано, что, освобождая пациента от большей части дыхательной работы, но сохраняя возможность незначительного инспираторного усилия при современных методах вспомогательной вентиляции легких, чаще всего удается создать "дыхательный комфорт" без фармакологического угнетения самостоятельного дыхания, снизить максимальное инспираторное давление, улучшить распределение вдыхаемого газа в легких, улучшить функцию сердца, повысить отношение  $PaO_2 / FiO_2$ , предотвратить развитие дистрофических изменений в дыхательных мышцах [87–89].

### Предотвращение динамического перераздувания альвеол – волюмотравмы

Использование при респираторной поддержке у пациентов с синдромом острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол. Повреждается паренхима легких, увеличивается проницаемость легочных капилляров, повреждается эндотелий капилляров легких и активируются медиаторы воспаления. В связи с активностью последних развивается легочная и прогрессирует системная воспалительная реакция, сдавливаются легочные капилляры (нарушаются микроциркуляция легких и вентиляционно-перфузионные соотношения и формируется легочная гипертензия), повышается нагрузка на правый желудочек сердца [90]. При этом большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки

следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато — производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [91].

Необходимо подбирать параметры респираторной поддержки так, чтобы давление плато не превышало 30 см вод. ст. Распознавание перераздувания альвеол возможно по статической петле давление—объем, на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба ("крыло птицы") [92]. При отсутствии верхней точки перегиба на петле давление—объем и давлении плато < 30 см вод. ст. можно применять дыхательные объемы, не превышающие 10 мл на 1 кг массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания  $PaCO_2$  на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающее при этом ауто-РЕЕР (РЕЕР — положительное давление конца выдоха).

### Предотвращение коллабирования альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе – ателектатической травмы

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе в результате истощения запасов сурфактанта и увеличении вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких [93]. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров легких и выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазирование). Цель предотвращения ателектатической травмы состоит в увеличении функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещения точки начала вдоха по петле давление—объем выше нижней точки перегиба. Для увеличения функциональной остаточной емкости легких используют положительное давление конца выдоха, оптимальные значения которого при пневмонии находятся в пределах 5–10 см вод. ст.

### Предотвращение баротравмы

К баротравмам относятся пневмоторакс, пневмомедиастинум, формирование микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема, нередко приводящая к системной газовой эмболии), пневмоперитонеум, подкожная эмфизема. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани у пациентов с неоднородным поражением легочной паренхимы. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. При проведении респираторной поддержки при пневмонии следует избегать превышения давления плато > 30 см вод. ст.

## Предотвращение прогрессирования органической легочной и системной воспалительных реакций – биотравмы

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, воллюмотравмы, ателектатической травмы. Каждый из них ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, интерферона- $\gamma$  и т. д.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции. Применение протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции и уменьшить летальность, т. е. избежать вентилятор-ассоциированного повреждения легких [94].

### Концепция безопасной ИВЛ и "малых" дыхательных объемов

Стратегия респираторной терапии, позволяющая минимизировать отрицательные эффекты ИВЛ, была названа безопасной ("протективной"; табл. 11). Основная задача безопасной ИВЛ – снижение давления плато и транспульмонального давления за счет уменьшения дыхательного объема [95].

Под "малым" дыхательным объемом подразумевают  $V_t$  6 мл на 1 кг идеальной массы тел. Большой  $V_t$  – это 12 мл/кг ИМТ. Расчет ИМТ производят с помощью специальных формул:

- у мужчин –  $50,0 + 0,9 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ ;
- у женщин –  $45,5 + 0,9 \times (\text{рост (см)} - 152,4)$ .

При проведении респираторной терапии у больных с пневмонией большее внимание следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато – производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [96]. Если давление плато составляет  $> 30$  см вод. ст., целесообразно снижать  $V_t$  на 1 мл/кг ИМТ до достижения давления плато  $< 30$  см вод. ст. (*уровень рекомендаций В*).

### Маневр открытия альвеол

Маневр открытия альвеол (в англоязычной литературе – *recruitment*) – это кратковременное повыше-

ние давления и / или объема в респираторной системе с целью открытия альвеол, коллабировавшихся вследствие интерстициального отека, и увеличения конечно-экспираторного объема легких.

В настоящее время доказано, что проведение этого маневра улучшает оксигенацию и уменьшает количество коллабировавшихся альвеол [87]. Его эффективность выше у пациентов с внелегочным ОРДС на ранней стадии (отек и ателектазирование). При НП с отсутствием признаков внелегочного ОРДС маневры открытия альвеол неэффективны и приводят к выраженному угнетению центральной гемодинамики (*уровень рекомендаций С*).

### Проведение ИВЛ в положении лежа на животе (prone-position)

Патофизиологическим обоснованием этого метода ИВЛ является концепция "мокрой губки" (*sponge lung*), предложенная в 1993 г. [97]. Она заключается в том, что коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходят преимущественно в нижележащих (для каждого конкретного положения тела) отделах легких. И при перемене положения тела ателектазированные участки также меняют свою локализацию по аналогии с мокрой губкой. В положении пациента на спине коллабируются преимущественно задне-нижние отделы легких за счет компрессии органами средостения, а также под действием гравитационных сил. В положении лежа на животе нивелируется влияние органов средостения на участки легких.

Вентиляция в положении на животе (ВПЖ) приводит к расправлению ателектазов, улучшению показателей газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты. Таким образом, очевидно, что вентиляция легких в положении на животе – прием мобилизации (открытия) альвеол, не требующий повышения давления в дыхательных путях и позволяющий избежать связанных с этим осложнений. Оптимальная длительность сеансов должна составлять не менее 12 ч в сутки [98].

### Показания к проведению ВПЖ

- Индекс оксигенации  $< 200$ – $250$  мм рт. ст. при проведении ИВЛ в оптимальном режиме ( $P_aCO_2$  –  $35$ – $45$  мм рт. ст.,  $V_t < 10$  мл/кг, давление плато  $< 35$  см вод. ст., оптимальное значение РЕЕР).
- Невозможность выполнения маневра открытия альвеол у пациентов с пневмонией (низкий потенциал рекрутирования, буллезные легкие, нестабильная гемодинамика или гипотензия).

Противопоказания к проведению ВПЖ носят преимущественно технический характер, а именно: невозможность нахождения пациента в положении на животе (дренажи, выведенные на переднюю грудную или брюшную стенку), диастаз грудины, открытые раны на передней брюшной стенке, нежелательность изменения положения тела больного (переломы ребер, политравма). Кроме того, абсолютные противопоказания к ВПЖ – повреждения спинного мозга

Таблица 11

#### Основные положения концепции безопасной ИВЛ

Параметры	Результат увеличения параметров
$PIP \leq 35$ см вод. ст.	Баротравма
$V_t - 7-9$ мл/кг ИМТ	Воллюмотравма
$P_{\text{plat}} \leq 30$ см вод. ст.	Баро- и воллюмотравма
$FiO_2 < 60$ %	Повреждение сурфактанта и ателектазирование
$I/E - \leq 1,5 : 1$	Увеличение ауто-РЕЕР

Примечание: PIP – пиковое давление вдоха;  $V_t$  – дыхательный объем; ИМТ – индекс массы тела;  $P_{\text{plat}}$  – давление инспираторной паузы; I/E – соотношение вдоха и выдоха.

с высоким давлением ликвора и нарушения ритма, которые могут привести к выраженной нестабильности гемодинамики и потребовать дефибрилляции или массажа сердца.

ВПЖ является эффективным и безопасным способом улучшения газообмена у пациентов с пневмонией. Этот метод ИВЛ практически не оказывает влияния на гемодинамику и не ухудшает перфузии жизненно важных органов, что принципиально при лечении больных с полиорганной недостаточностью. Единственным существенным недостатком этого метода является длительный период времени, необходимый для получения максимального эффекта (*уровень рекомендаций С*).

### Настройка РЕЕР у больных с пневмонией и ОРДС

Цель применения РЕЕР при пневмонии и ОРДС – поддержание легких в "открытом состоянии", т. е. недопущение коллапса альвеол на выдохе и повторного открытия их на вдохе (ателектатического повреждения). При этом происходит увеличение функциональной остаточной емкости. Воздействие РЕЕР на гемодинамику многокомпонентно, однако отрицательные эффекты РЕЕР проявляются при перерастяжении альвеол.

Подбор РЕЕР должен быть индивидуализирован.

#### Показания для настройки

- Соответствие диагностическим критериям ОПЛ / ОРДС.
- Ранняя (экссудативная) стадия внелегочного ОРДС (~ 1–7-й дни).
- Диффузное (гомогенное) поражение легких, по данным рентгенографии легких и / или КТ легких.
- Наличие выраженной нижней точки перегиба на статической кривой давление–объем.

Неэффективна настройка РЕЕР у пациентов с локальным или негетогенным поражением легочной ткани (пневмония), снижением податливости грудной стенки, отсутствии фибропролиферации и фиброза. Этим пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР 5–8–10 см вод. ст. (*уровень рекомендаций С*).

#### Противопоказания

При обсуждении противопоказаний к применению РЕЕР при ОРДС следует учесть, что большинство из них относительны, т. к. в большинстве ситуаций польза применения данного метода превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния:

- пневмоторакс;
- буллезную эмфизему;
- бронхоплевральную фистулу;
- трахеопищеводный свищ;
- нестабильную гемодинамику;
- рефрактерную артериальную гипотензию или снижение артериального давления при применении РЕЕР на  $\geq 20$  мм рт. ст.;
- жизнеугрожающую аритмию;
- гиповолемию.

#### Оценка эффекта РЕЕР

Эффективность применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

- изменение  $SaO_2$  ;
- изменение  $PaO_2 / FiO_2$ ;
- изменение формы статической кривой давление–объем (наличие нижней точки перегиба);
- изменение рентгенографической или томографической картины легких;
- изменение аускультативной картины легких.

#### Физиотерапия

В некоторых центрах больным с НП рутинно назначается физиотерапия (кинезитерапия) [99]. В 1 РКИ проводилась оценка влияния физиотерапии на исходы больных с клиническим диагнозом пневмония [100]. Не было отмечено достоверных различий исследуемых показателей (длительности лихорадки, продолжительности госпитализации и летальности больных).

Таким образом, в целом значение физиотерапии (кинезитерапии) в лечении больных с пневмонией не доказано (в т. ч. с НП) [101, 102]. При 1-стороннем поражении легких положение на здоровом боку (*decubitus lateralis*) может способствовать улучшению показателей оксигенации [103]. Физиологические параметры могут улучшаться у пациентов с обильной продукцией мокроты (*уровень рекомендаций С*). В 1 РКИ проведение кинизитерапии с помощью внутрилегочной перкуссионной вентиляции у трахеомизированных больных привело к достоверному снижению риска развития НП [104].

Таким образом, физиотерапия может быть рекомендована при высоком риске развития НП (*уровень рекомендаций В*). Схема ее проведения представлена в табл. 12.

#### Санационная бронхоскопия

Применение санационной бронхоскопии при пневмонии оправдано в случае обструкции дыхательных

Таблица 12  
Схема кинетической терапии

Варианты	Этапы положения пациента				
	1	2	3	4	5
1: время, ч	Спина: 3	Правый бок: 1	Живот: 3	Левый бок: 1	Спина: 3
2: время, ч	Спина: 3	Живот: 3	Правый бок: 1	Левый бок: 1	Спина: 1

путей густым секретом и для диагностики нарушений, связанных с нарушением их проходимости. Ее рутинное применение при пневмонии у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации и не может быть рекомендовано (*уровень рекомендаций D*).

## Профилактика развития НП

Профилактика является краеугольным камнем проблемы НП. Эффективная профилактическая программа способствует снижению частоты развития этого жизнеугрожающего осложнения, позволяет сократить продолжительность респираторной поддержки и срок пребывания ОИТ, а также затраты на лечение. Успешное предупреждение НП ведет к снижению селективного давления АМП, применяемых для ее лечения и, соответственно, к улучшению микробиологической ситуации в стационаре.

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает в себя комплекс взаимосвязанных организационных, технических и медицинских мероприятий, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования. Относительно простые подходы и действия способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где распространенность НП удалось сократить до 5 случаев на 1 000 дней ИВЛ [105].

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже.

## Общие рекомендации по инфекционному контролю

- Эпидемиологический надзор: определение частоты развития НП и распространенности НП (число случаев на 1 000 дней ИВЛ или на 100 койко-дней).
- Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.
- Сокращение предоперационного периода.
- Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.
- Своевременное удаление всех инвазивных устройств (*уровень рекомендаций B*).
- Тщательная обработка рук (жидкое мыло, локтевые краны, одноразовые салфетки и полотенца, антисептики с доказанной эффективностью, достаточная частота обработки).
- Достаточная комплектация ОИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения больной / сестра максимум до 2 : 1.
- Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, прави-

ла ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающим респираторную поддержку и небулайзерную терапию, искусственное энтеральное питание.

- Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.
- Контроль за проведением АБТ, направленный на уменьшение селективного давления АМП, снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами (формулярная система, учет локальных микробиологических данных, дезэскалация, сокращение продолжительности лечения, по показаниям — комбинированная терапия).

## Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации

- Следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (*уровень рекомендаций B*).
- Предпочтительна оротрахеальная интубация, в отличие от назотрахеальной (*уровень рекомендаций B*), т. к. есть риск синусита.
- Ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов (*уровень рекомендаций A*).
- При отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30–45° верхней частью туловища (*уровень рекомендаций B*), особенно при проведении энтерального питания (*уровень рекомендаций B*).
- Адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки 0,12%-ным хлоргексидином (*уровень рекомендаций B*).
- Постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства (*уровень рекомендаций C*).
- Применение эндотрахеальных трубок с манжетой совершенной конструкции (*уровень рекомендаций C*).
- Контроль за давлением в манжете эндотрахеальной трубки: оптимальное давление 25–30 см вод. ст.
- Перед экстубацией следует удалять секрет из ротоглотки и надманжеточного пространства (*уровень рекомендаций A*).
- При решении вопроса о профилактике стресс-язв необходимо строго оценивать соотношение риск / польза.
- Определение строгих показаний для неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (*уровень рекомендаций A*). НВЛ может с успехом использоваться у пациентов с тяжелой пневмонией, ХОБЛ и заболеваниями соединительной ткани, однако при ОРДС на фоне абдоминального сепсиса НВЛ неэффективна и опасна для жизни.
- Ранний перевод на энтеральное питание (*уровень рекомендаций B*): энтеральное питание уменьшает количество осложнений, связанных с центральным венозным катетером, обладает энтеропротективным действием и препятствует транслокации микробов и их токсинов.



## Борьба с экзогенным инфицированием

### Гигиена рук медицинского персонала

- При видимом загрязнении руки необходимо мыть водой с мылом в течение 10 с. В остальных случаях следует использовать спиртовой антисептик (*уровень рекомендаций А*).
- Необходимо проводить гигиеническую антисептику рук, даже если они визуально не загрязнены (*уровень рекомендаций А*).
- Следует проводить гигиеническую антисептику рук: перед непосредственным контактом с пациентом; перед надеванием стерильных перчаток при установке центрального внутрисосудистого катетера; перед установкой мочевых катетеров, периферических сосудистых катетеров или других инвазивных устройств, если эти манипуляции не требуют хирургического вмешательства; после контакта с интактной кожей пациента (например, при измерении пульса или артериального давления, переключении пациента и т. п.); после снятия перчаток (*уровень рекомендаций В*).
- Следует проводить гигиеническую антисептику рук при переходе от контаминированных участков тела пациента к чистым при выполнении манипуляций по уходу за пациентом; после контакта с объектами окружающей среды, включая медицинское оборудование, находящимися в непосредственной близости от больного (*уровень рекомендаций В*).
- Следует надевать перчатки перед контактом с пациентом и снимать их после завершения процедуры. Перчатки необходимо менять при переходе к другому больному и в промежутках между процедурами у одного и того же пациента.
- Не следует применять для антисептики рук салфетки или шарики, пропитанные антисептиком (*уровень рекомендаций В*).
- Мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в лечебно-профилактическом учреждении и иметь приоритетное финансирование (*уровень рекомендаций В*).

### Рекомендации по интубации трахеи и проведению ИВЛ

- Соблюдение правил асептики при интубации трахеи (*уровень рекомендаций А*).
- Применение эндотрахеальных трубок с антимикробным и препятствующим формированию биопленки покрытием (*уровень рекомендаций В*).
- Применение протоколов перевода на спонтанное дыхание и протоколов седации для сокращения продолжительности ИВЛ (*уровень рекомендаций А*).

### Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева

- Перед санацией трахеобронхиального дерева необходимо надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (*уровень рекомендаций А*).

- Применение закрытых аспирационных систем; максимальная длительность использования у одного и того же пациента не установлена (*уровень рекомендаций В*).
- Для разжижения секрета используются стерильные растворы (*уровень рекомендаций А*).
- Следует ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета (*уровень рекомендаций В*).
- Необходимо использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета (*уровень рекомендаций А*).

### Рекомендации по трахеостомии и уходу за пациентами с трахеостомой

- Больным, нуждающимся в длительной ИВЛ, показана трахеостомия.
- Трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций А*).
- Замену трахеостомической трубки следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций В*).
- Многоцветные трахеостомические трубки необходимо подвергать стерилизации или дезинфекции высокого уровня (*уровень рекомендаций В*).

### Рекомендации по уходу за интубированными больными и обслуживанию дыхательной аппаратуры

- Не следует без особых показаний (видимое загрязнение, падение на пол) производить замену дыхательного контура (*уровень рекомендаций А*); частота замены контура – раз в 7 дней (*уровень рекомендаций А*).
- Своевременное удаление конденсата из контура (*уровень рекомендаций А*).
- Для заполнения увлажнителей следует использовать стерильную или пастеризованную воду (*уровень рекомендаций В*).
- Применение тепловлагообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (*уровень рекомендаций А*). Для пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей они неприемлемы.
- Для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров. Применение бактериальных фильтров не способствует снижению частоты развития НП (*уровень рекомендаций С*).
- Для проведения ИВЛ и ухода за дыхательными путями должны использоваться преимущественно одноразовые материалы (*уровень рекомендаций А*).
- Оборудование для респираторной терапии и бронхоскопов необходимо надлежащим образом дезинфицировать и стерилизовать.
- Предпочтение следует отдавать термическим методам дезинфекции (*уровень рекомендаций А*).
- Ингалятор после использования необходимо подвергать термической или химической дезинфекции (*уровень рекомендаций А*).

- Все части дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией должны быть тщательно очищены (*уровень рекомендаций А*).

### Лекарственные средства для профилактики НП

- Селективная деконтаминация кишечника показана определенным группам больных (пациентам с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенесшим трансплантацию печени, с оценкой по АРАСНЕ II 20–29 баллов) (*уровень рекомендаций В*).
- Ротовую полость следует обрабатывать антисептиками (*уровень рекомендаций В*).

### Профилактика пневмонии у больных без ИВЛ

- Ранняя мобилизация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания.

### Патологическая анатомия НП у взрослых

Патологическая анатомия НП включает в себя различные воспалительные изменения в легких, развившиеся при наличии четко оговариваемых условий (см. главу "Определение и классификация"). В морфологическом плане различные НП объединяет главным образом острое очаговое экссудативное воспаление. Это послужило поводом для широко распространенного и в то же время неправомерного мнения об унифицированной патологоанатомической картине очаговой пневмонии, а также о морфологическом сходстве НП и внебольничной пневмонии.

Разнообразие клинико-анатомической картины НП обусловлено:

- различной этиологией, в т. ч. полимикробной, с учетом устойчивости возбудителей к АБП. Как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозе НП всегда должна быть этиологически идентифицирована;
- особенностями патогенеза и морфогенеза;
- основным заболеванием или травмой;
- оказываемым пособием, в т. ч. ИВЛ;
- иммунным статусом организма;
- фоновыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися морфологическими изменениями в легких (ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения);
- перенесенными в недалеком прошлом заболеваниями, а также рядом других обстоятельств.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию НП и особенно НП<sub>ИВЛ</sub> / ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии), относятся ОРДС и выраженная дыхательная недостаточность. Особенности морфологических проявлений воспаления при НП<sub>ИВЛ</sub> / ВАП, развившейся на фоне ОРДС взрослых, по-видимому, можно объяснить сочетанным влиянием различных возбудителей [106–108].

Для понимания патогенеза и динамики морфологических изменений в легких при НП<sub>ИВЛ</sub> / ВАП необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентиляционно-перфузионные и фильтрационно-абсорбционных соотношения. В результате образуются ателектазы и снижается растяжимость легких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острогнойной пневмонии, и в последующем, при наличии соответствующей микрофлоры, — к развитию НП<sub>ИВЛ</sub>.

Неправильный выбор объема вентиляции и десинхронизация ИВЛ со спонтанным дыханием больного могут приводить к тяжелой баротравме из-за резкого повышения внутрилегочного давления. ИВЛ с положительным давлением на выдохе может вызывать перерастяжение альвеол, их разрыв, буллезную и интерстициальную эмфизему, а также очаговые кровоизлияния в паренхиме легких. Подобные повреждения ткани легких являются причиной развития очаговых ателектазов, дистелектазов, диффузно-очаговых альвеолитов и НП<sub>ИВЛ</sub>. Более 30 лет назад при помощи гистохимического и электронно-микроскопического методов было установлено развитие дистрофии, некроза, а также слущивание альвеолоцитов I типа после длительной ИВЛ [109].

Повреждение легких при ИВЛ связано с 3 основными факторами. Во-первых, длительная экспозиция высокого давления в дыхательных путях ведет к возрастанию транспульмонального давления и избыточному растяжению альвеол [110]. Во-вторых, циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение альвеол приводит к т. н. напряжению сдвига (*shear-stress*). Чрезмерное растяжение, перерастяжение альвеол и длительное напряжение сдвига приводят к активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток, а также выделению воспалительных цитокинов, способствующих развитию очага воспаления. Наряду с этим повреждение эпителиальной выстилки и эндотелия (эндотелиальная дисфункция и деструкция) обуславливают повышение сосудистой проницаемости, избыточное поступление медиаторов воспаления в общий кровоток и развитие синдрома системного воспалительного ответа [109, 110]. В-третьих, важной составляющей патогенеза легочных повреждений при ИВЛ является деструкция сурфактанта и развитие резорбционных ателектазов [111].

Еще одно звено патогенеза НП<sub>ИВЛ</sub> — нарушение дренажной функции бронхов вследствие подавления секреции бронхиальных желез и развития некротически-язвенного бронхита. Кроме того, десквамации бронхиального эпителия может способствовать длительное воздействие недостаточно увлажненной газовой смеси, применяемой при ИВЛ.

Длительное пребывание в дыхательных путях интубационной или трахеостомической трубки приводит к развитию ларинготрахеобронхитов, пролежней и аррозивных кровотечений [112]. Трахеобронхит

выявляется у 35–40 % пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно выше среди больных, находящихся в коме. Более чем у 1/2 пациентов трахеобронхит выявляется через 2–3 дня применения ИВЛ.

Воспалительные изменения трахеобронхиального дерева и легких считаются наиболее частым и грозным осложнением ИВЛ. Большинство из них имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями. При этом в качестве этиологических факторов чаще всего выступают *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*. Легионеллы, анаэробы, вирусы и грибы к редко вызывают НП<sub>ИВЛ</sub>.

Основными патоморфологическими вариантами НП, отличающимися по пато- и морфогенезу, являются альвеолиты и бронхопневмонии. Выделяют 4 стадии развития альвеолита при НП:

1. Ранняя стадия характеризуется повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в капиллярах и фибринозным экссудатом в альвеолах.
2. На промежуточной стадии в альвеолах обнаруживаются нити фибрина, а также небольшое количество эритроцитов и несколько нейтрофилов.
3. На стадии выраженных изменений в большинстве альвеол имеются скопления нейтрофилов и единичные макрофаги.
4. На стадии разрешения происходит удаление экссудата макрофагами.

Полисегментарную пневмонию, при которой мелкие очаги рассеяны в легких, необходимо дифференцировать от бронхопневмоний, обусловленных нарушением дренажной функции бронхов у больных с травмами или расстройствами кровообращения головного мозга. В этих случаях процесс начинается с бронхов, стенки которых отечны, полнокровны, эпителий при этом с признаками десквамации. При т. н. "центральной" пневмонии воспалительные изменения в легких развиваются уже через 1 сут. после черепно-мозговой травмы. После перенесенного критического или терминального состояния пневмония возникает обычно на 3–4-е сут.

У больных, погибших на 4–5-е сут. после обширных операций или травм, при микроскопическом изучении аутопсийного материала в легких могут наблюдаться признаки альвеолита и фокусы полисегментарной пневмонии. Последние характеризуются скоплениями нейтрофильных гранулоцитов в просвете альвеол, иногда лишь в нескольких альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах. Помимо нейтрофилов видны колонии или отдельные бактерии. Патология респираторных отделов легких при НП на ранних стадиях характеризуется развитием бронхиолита и альвеолита. В эксперименте было показано, что уже через 1–1,5 ч ИВЛ в просветах бронхов выявляются слущивание эпителия, слизистый секрет и эритроциты. Наряду с этим обнаруживаются как расширенные, так и обычных размеров альвеолы, а также микроателектазы. Многие межальвеолярные перегородки значительно утолщены

за счет отека и инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Периваскулярная ткань отечная, содержит нейтрофилы и лимфоциты. При ИВЛ продолжительностью 2 ч установлена деформация бронхов и накопление в их просветах слизистого секрета, слущенных эпителиоцитов и эритроцитов. Альвеолярные ходы и многие альвеолы расширены, содержат отечную жидкость, эритроциты, макрофаги, слущенные альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки истончены в участках расширения альвеол и, напротив, утолщены и инфильтрированы нейтрофилами в зонах интраальвеолярных кровоизлияний. При увеличении длительности ИВЛ возрастает степень повреждения бронхиол, альвеол и стенок сосудов [113].

Таким образом, уже при 2-часовой ИВЛ в легких выявляются: деформация бронхов со слущиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отек, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния, ателектазы, дистелектазы, очаговая острая эмфизема, а также нейтрофильный альвеолит.

Для бронхиолита и дистального бронхита характерно накопление нейтрофилов в просветах бронхиол и бронхов, сочетающееся с повреждением их стенок, десквамацией эпителия и образованием слизистого экссудата. Воспалительные поражения легких при НП<sub>ИВЛ</sub> сначала имеют характер мелкоочаговой пневмонии, поражающей 1 или несколько альвеолярных ходов. В таком случае более корректно говорить об альвеолите. Затем, вследствие слияния мелких воспалительных фокусов, бронхопневмония принимает сливной характер, становится крупноочаговой, и возникают условия для абсцедирования.

На материале ранней аутопсии при комплексном микробиологическом и морфологическом изучении легких умерших больных, находившихся на ИВЛ, установлено, что НП<sub>ИВЛ</sub> в 92 % случаев развивается у больных, находившихся в критическом состоянии, характеризуется мультифокальностью и различными стадиями морфологических изменений. Частота развития НП<sub>ИВЛ</sub> возрастает с длительностью применения ИВЛ (> 10 дней) [114].

Даже у пациентов, не применявших антибиотики, отсутствуют корреляции между данными микробиологических исследований об уровне бактериального поражения и результатами морфологического заключения о стадии развития пневмонии. На основании проведенных исследований были установлены критерии дифференциальной диагностики наличия заболевания или только инфицирования (колоний микроорганизмов). Тем не менее четких корреляций между микробиологическими и гистологическими данными получено не было [114].

Все вышеперечисленные процессы способствуют формированию НП. Так, на материале раннего вскрытия 83 больных, находившихся на ИВЛ, бронхопневмония выявлена у 43 (52 %) [115]. При этом у большинства умерших пациентов она была выраженной: у 23 имелись сливные очаги, у 6 – абсцессы легкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах

легких. В  $\frac{2}{3}$  наблюдений имелись положительные бактериологические пробы: в 53 % из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28 % – полимикробные ассоциации.

Если посредством аутопсии обнаружены микроабсцессы легких при НП, следует исключить аспирацию в бронхи пищевых масс или их регургитацию, которые могли произойти еще до проведения ИВЛ.

### Особенности патологоанатомических изменений легких при НП различной этиологии

Характер макро- и микроскопических изменений легких при НП обусловлен этиологическими факторами и особенностями патогенеза [116, 117]. Так, в зависимости от аэрогенного (аспирационного) или гематогенного путей попадания возбудителей в легкие выделяют 2 разновидности НП, вызванной *P. aeruginosa*. Первый вариант наблюдается у больных при критических состояниях. В условиях ИВЛ у таких пациентов вследствие аспирационного механизма развиваются бронхит, бронхиолит и сливная бронхопневмония, приобретающая характерные для *P. aeruginosa* морфологические признаки. Разрушение эпителиальной выстилки бронхов и бронхиол происходит под влиянием эластазы и других протеаз, вырабатываемых возбудителями, а также высвобождающихся нейтрофильных гранулоцитов.

Гематогенный путь попадания *P. aeruginosa* в легкие наблюдается при НП у больных с ожоговой травмой, а также при различных иммунодефицитных состояниях, в т. ч. и у онкологических больных. Большинство пациентов с кистозным фиброзом погибают от легочной недостаточности, развивающейся вторично в связи с инфекцией *P. aeruginosa*. При этом важным фактором патогенеза синегнойной пневмонии является эндобронхиальная колонизация.

*P. aeruginosa* обладают способностью плотно прилипать к эпителиальным клеткам и бронхиальному муцину. Продуцируемый ими эндотоксин при попадании в кровоток приводит к возникновению системной воспалительной реакции и сепсиса. Мукоидный полисахарид алгинат, вырабатываемый *P. aeruginosa*, образует слизистые биопленки, которые защищают бактерии от АБП, макрофагов и антител. Кроме того, вырабатываются другие факторы вирулентности, которые определяют особенности морфологических изменений при синегнойной пневмонии, поскольку они влияют на обменные процессы в клетках, синтез белков, сурфактантную систему, повреждают белки внеклеточного матрикса, мембраны эритроцитов, эндотелиоцитов, повышают проницаемость сосудов, что приводит к кровоизлияниям [118].

При изучении аутопсийного материала было установлено, что *P. aeruginosa* является наиболее частым возбудителем пневмонии и сепсиса у больных, погибших от ожогов. При гематогенной диссеминации *P. aeruginosa* в респираторных отделах легких возникают мелкие очаги кровоизлияний и некроза. На секции очаги некротизирующего воспаления при

синегнойной пневмонии имеют нечеткие границы, различные размеры и форму. По внешнему виду их нередко сравнивают с цветками ириса или лилии (*fleur-de-lis*). Они имеют вид мелких геморрагических уплотнений, иногда с серовато-желтоватыми участками некроза в центре. Также они представлены более плотными темно-серыми или коричневыми участками некроза с приподнятыми краями и узким темно-красным ободком.

В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцируют различные пигменты (сине-зеленый, коричневый, красный, зеленовато-желтый), что придает своеобразие внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезируют триметиламин, имеющий запах цветов жасмина.

При гистологическом исследовании выявляются кровоизлияния и эозинофильные очаги коагуляционного некроза, в которых определяются контуры погибших структур и обилие возбудителей. Количество клеток воспаления обычно небольшое вследствие ингибирующего влияния факторов вирулентности *P. aeruginosa* на процессы фагоцитоза. Вокруг участков некроза располагается зона с полнокровными сосудами и кровоизлияниями. Демаркационное воспаление выражено слабо, в просветах окружающих альвеол видны макрофаги, нейтрофилы, нити фибрина, а также серозно-лейкоцитарный экссудат с многочисленными бактериями. Вследствие наличия нейтрофилов происходит гнойное расплавление и абсцедирование. При окраске гематоксилином и эозином выявляется характерный признак – легкая базофилия и своего рода "заштрихованность" межальвеолярных перегородок, стенок мелких артерий и вен, а при окраске по Граму в них, особенно в адвентиции, обнаруживается обилие *P. aeruginosa* без клеточной реакции. Продуцируемые *P. aeruginosa* токсины приводят к некрозу стенок альвеол, мелких бронхов и кровеносных сосудов, к развитию тромбоза и кровоизлияний. Бактериальный васкулит при синегнойной НП играет первостепенную роль в диссеминации и генерализации процесса, что объясняет частоту септических осложнений и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в условиях эндотоксинемии.

Выраженность морфологических изменений напрямую зависит от вирулентности *P. aeruginosa*, обусловленной наличием III типа секреторной системы и другими молекулярно-генетическими характеристиками. Так, в 2004 г. в эксперименте *R.S. Smith et al.* было показано, что *P. aeruginosa* с мутацией аденилатциклазы *суаВ* вызывают меньшую степень воспалительных изменений по сравнению с бактериями, имеющими мутации *суаА*.

Под влиянием факторов вирулентности *P. aeruginosa* (токсинов, эластазы, протеаз и др.) происходит повреждение клеток, базальных мембран и структур соединительной ткани, а также угнетение процессов фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Эти факторы лежат в основе хронизации воспаления, возникновения бронхоэктазов и пневмосклероза.

Примерно в 1/2 наблюдений НП, вызванной *P. aeruginosa*, на вскрытии обнаруживается серозный, серозно-геморрагический или фибринозно-гнойный плеврит. Также могут выявляться изменения в других органах, связанные с септическими проявлениями. Особое внимание на секции следует уделить выявлению хронических воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, придаточных полостях носа, среднем ухе, а также в мочевом тракте, что может быть полезным для понимания патогенеза НП, вызванной *P. aeruginosa*, и ее осложнений в каждом конкретном наблюдении.

При НП, обусловленной *E. coli*, ключевым фактором патогенеза является гематогенное распространение возбудителя из желудочно-кишечного тракта и мочевых путей. Пневмонические очаги возникают билатерально, в нижних долях. Выраженность геморрагического и гнойно-некротического компонентов варьирует в зависимости от вирулентности возбудителя. Экссудат в просветах альвеол полиморфный, однако, как правило, мононуклеары и макрофаги преобладают над нейтрофильными гранулоцитами.

Клебсиеллезы – группа заболеваний, вызываемых различными бактериями рода *Klebsiella*. НП, обусловленные различными штаммами *K. pneumoniae*, по-видимому, характеризуются относительно одинаковыми клинико-анатомическими проявлениями. Примечательно, что до широкого использования антибиотиков клебсиеллезная пневмония встречалась относительно редко. В настоящее время она является одной из самых частых разновидностей бактериальной пневмонии, вызываемой грамотрицательной флорой. Обычно этот возбудитель имеет отношение к внебольничной пневмонии, однако в настоящее время *K. pneumoniae* часто становится причиной НП. В литературе представлено описание полувекковой давности о развитии в послеоперационном периоде НП у 14 больных, которым интратрахеальный наркоз проводился врачом-носителем *K. pneumoniae* [119].

В отличие от внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, НП той же этиологии, как правило, не бывает лobarной или субlobарной (классической фридлендеровской пневмонией) и относится к очаговой форме. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, обусловленные *K. pneumoniae*, часто развиваются у ослабленных больных, с нарушениями питания, а также у страдающих хроническим алкоголизмом. В группу риска такой НП входят также пациенты с ХОБЛ, сахарным диабетом, циррозом печени, а также получающие иммуносупрессивную терапию. Патогенез этого вида НП обычно связан с аспирацией.

При макроскопическом исследовании легких больных, погибших от клебсиеллезной НП, определяются крупные округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах обнаруживаются более мелкие участки поражения. Эти очаги имеют плотную на ощупь консистенцию, серый или серовато-розовый

цвет и слегка зернистый вид на разрезе. Достаточно характерным макроскопическим признаком НП, вызванной *K. pneumoniae*, является выделение с поверхности разреза очагов слизисто-гноевидной розоватой жидкости, имеющей запах пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клеевидную консистенцию экссудату и вязкую, желатинозную – мокроте. Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре. Характерными признаками являются кровоизлияния, а также абсцедирование.

На гистологических препаратах наблюдаются обширные безвоздушные участки, в которых альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы заполнены рыхлым экссудатом с преобладанием нейтрофилов. Нити фибрина локализируются преимущественно по периферии долек вблизи соединительнотканых перегородок. В участках поражения всегда выявляется большое количество палочек *K. pneumoniae*, располагающихся попарно или короткими цепочками, в т. ч. имеющих полисахаридные капсулы. В центральных отделах пневмонических очагов большая часть палочек фагоцитирована. На периферии очагов бактерии лежат в основном свободно, местами полностью заполняя просветы альвеол. Кроме того, по периферии обычно имеется зона альвеол, полностью или частично заполненных густым серозным экссудатом с наличием небольшого количества возбудителей. В окружающей ткани могут встречаться инфаркты различных размеров с четко выраженным демаркационным воспалением. В кровеносных сосудах нередко отмечаются тромбы. При длительном течении процесса наблюдаются лимфангиты и лимфадениты. В просвете лимфатических сосудов помимо лейкоцитов выявляется большое количество *K. pneumoniae*.

Патогенез пневмонии, обусловленной *H. influenzae*, связан исключительно с аэрогенным (аспирационным) путем распространения инфекции. Факторами риска являются ХОБЛ, вирусные инфекции и ВИЧ-инфекция. *H. influenzae* распространяется по внутренней поверхности верхних дыхательных путей, повреждает реснитчатый аппарат, блокирует продукцию IgA. *H. influenzae* являются относительно редкими возбудителями НП, с большей частотой они выявляются при внебольничной пневмонии в детском возрасте.

Очаги НП, вызванной *H. influenzae*, имеют небольшие размеры, локализируются преимущественно в задних отделах легких, бывают сероватого цвета на разрезе. На ранних стадиях процесса отмечается серозный, затем серозно-гнойный экссудат с большим количеством микроорганизмов. Последние представляют собой прямые палочки с закругленными концами, которые слабо окрашиваются анилиновыми красителями. На поздних стадиях центральные зоны пневмонических очагов представлены лейкоцитарным экссудатом без микроорганизмов. По периферии располагается зона серозного воспаления с большим количеством свободно лежащих бактерий.

К редким возбудителям НП относится и *L. pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8 % наблюдений т. н. пневмонии неясной этиологии. Обычно поражаются несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная бронхопневмония. На разрезе очаги сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко встречаются абсцедирование, серозный или серозно-фибринозный плеврит.

При микроскопическом изучении в альвеолах выявляется экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, а также небольшого количества эритроцитов и фибрина. Весьма характерным признаком считается наличие некротизированных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. Также часто встречаются гиалиновые мембраны и тромбоз мелких кровеносных сосудов. Во всех пневмонических очагах при импрегнации серебром или при помощи иммуногистохимических реакций выявляются *L. pneumophila*, лежащие как свободно в участках некроза и в гиалиновых мембранах, так и внутриклеточно, преимущественно в макрофагах. *L. micdadei*, являющаяся возбудителем НП у больных с иммунодефицитными состояниями, обладает слабой кислотоустойчивостью, что требует применения специальных методов окраски. В большинстве бактерий имеются жировые вакуоли, обнаруживаемые при окраске суданом черным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже.

Возбудители легионеллезной пневмонии могут выживать и размножаться в макрофагах и способны быть устойчивыми к АБП, что обусловлено факторами вирулентности, влияющими на продукцию супероксидов и образование фаголизосом [8, 10].

НП, вызываемая *S. aureus*, по патогенезу подразделяется на 2 разновидности с гематогенным и аэрогенным путем диссеминации возбудителя в легких. Гематогенный путь наблюдается при гнойных поражениях мягких тканей, осложнениях катетеризации и внутривенных манипуляций, гемодиализа, а также бактериального эндокардита правых отделов сердца. В наибольшей степени в процесс вовлекаются периферические отделы нижних долей легких, где в норме имеется более интенсивное кровоснабжение. Поражения при гематогенной диссеминации представлены абсцедирующей инфаркт-пневмонией в виде желтоватых гнойных очагов клиновидной формы, основание которых расположено под плеврой, а в вершине определяется септический тромбоз эмбол. Кроме того, округлой формы очаги некротизирующей стафилококковой пневмонии, подвергающиеся гнойному расплавлению, могут быть рассеяны в легочной паренхиме.

Аэрогенный путь распространения *S. aureus* наблюдается при пневмонии, осложняющей вирусные инфекции, и при НП<sub>ивл</sub>. Морфологические изменения представлены очагами бронхопневмонии, сочетающимися с обширными кровоизлияниями, некротическим бронхитом, гнойным расплавлением прилежащей легочной паренхимы, абсцедированием и бронхогенной диссеминацией процесса. Ми-

кроскопическая картина пневмонии зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях в просветах бронхов и альвеолярных ходов выявляется серозный или серозно-геморрагический экссудат с большим количеством стафилококков. Затем пневмонические очаги приобретают характерную зональность: центральная часть представлена некрозом со скоплением стафилококков, затем идет зона лейкоцитарной инфильтрации, периферические области представлены альвеолами, содержащими серозный или фибринозный экссудат.

Для стафилококковой пневмонии весьма характерно развитие фибринозно-гнойного или гнойного плеврита и буллезной эмфиземы. Интерстициальная эмфизема возникает в связи с поступлением воздуха в межтканевую ткань по типу клапанного механизма при деструкции бронха.

При НП, вызванной *S. pneumoniae*, в легких возникают солитарные, неправильной формы очаги бронхопневмонии размером 1–2 см, локализующиеся преимущественно субплеврально. На ранних стадиях некротический центр очагов серовато-красноватого цвета, дряблый, не имеет четких контуров. На более поздних стадиях участки некроза четко отграничены, на разрезе сероватого или беловатого цвета.

При гистологическом исследовании в участках некроза выявляется большое количество стрептококков. Окружающая ткань легких с признаками фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага располагается серозный и лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями при стрептококковом поражении легких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов при наличии выраженного повреждения бронхов. При этом наблюдается некроз всей стенки бронха, вследствие чего последний имеет вид канала с гнойным содержимым. В перибронхиальной ткани определяется серозный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. В таких случаях пораженные бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, затем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу.

НП, вызываемая грибами, встречается редко, в частности при инфицировании легких возбудителями *Candida* и *Aspergillus*. Такая пневмония является четким показателем тяжелого иммунодефицитного состояния, на фоне которого она развилась. Молодые формы грибов *Candida* размером 2–5 мкм имеют округлую или овальную форму, иногда встречается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамтрицательными. Они также обнаруживаются при проведении ШИК-реакции. На препаратах, окрашенных

гематоксилином и эозином, микроорганизмы сероватого или розоватого цвета. Грибы *Aspergillus* имеют вид равномерно септированных нитей (гифов) толщиной 1,5–5 мкм. Они грамотрицательны, но окрашиваются гематоксилином. При ШИК-реакции отмечается слабое окрашивание молодых форм грибов. В последние годы встречался мукормикоз с поражением легких и средостения.

Первоначально в легких в окружности грибов отмечается накопление нейтрофилов, макрофагов и серозной жидкости. Часть микроорганизмов фагоцитирована. Макроскопически выявляются небольшие безвоздушные участки сероватого или серовато-красноватого цвета, как правило, с четкой границей, и катаральный бронхит. В дальнейшем отмечается развитие грануляционной ткани с наличием лимфоидных, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, которые формируют гранулемы. Последние при разрезе ткани легких имеют вид сероватых плотных очагов.

Исходы и осложнения НП существенно не отличаются от других форм пневмонии и складываются из легочных и внелегочных изменений. Определенная специфика обусловлена этиологическим фактором и устойчивостью возбудителей к АБП. В этой связи важное значение имеет феномен т. н. "неразрешающейся" пневмонии, для которой характерна хронизация морфологических изменений в легких.

После длительной ИВЛ с высокой концентрацией кислорода в ткани легких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счет увеличения количества ретикулиновых волокон, пролиферации фибробластов и альвеолоцитов. Наряду с этим редуцируются капилляры, и нарушается их архитектура. Эти изменения имеют неспецифический характер и имеют сходство с хронической интерстициальной пневмонией, а также с хроническими формами фиброзирующего альвеолита [120].

Таким образом, патологоанатомическая картина НП<sub>ИВЛ</sub> складывается из изменений, обусловленных воспалением, вызванным определенным микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, обусловленных ИВЛ.

Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о ее роли в танатогенезе необходимо проведение макроскопического, бактериологического, гистологического изучения биопсийного, операционного и аутопсийного материала.

Высокоинформативным и специфичным методом прижизненной морфологической диагностики НП считается микроскопическое исследование препаратов слизи нижних дыхательных путей, полученной при эндотрахеальной аспирации, а также в БАЛ или при помощи ЗЩ (см. раздел "Диагностика НП"). Открытая биопсия ткани легкого позволяет провести комплексное морфологическое и микробиологическое изучение имеющихся инфильтратов и провести дифференциальную диагностику ОРДС, повреждения легкого, обусловленного ИВЛ, или НП. Методика проведения открытой биопсии легкого являет-

ся вполне безопасной процедурой, в т. ч. у больных, находящихся на ИВЛ [121].

Выявление очагов ранней НП на вскрытии необходимо проводить с должной тщательностью. При увеличении размеров очагов они становятся заметными при макроскопическом исследовании: множественные, преимущественно мелкие, диаметром 5 мм, располагающиеся на фоне более светлых участков непораженной паренхимы легкого. При надавливании с поверхности разреза ткани легкого может выделяться мутное содержимое. Достаточно четким признаком очага пневмонии является проведение пробы с погружением кусочка (размером 2–3 мм) в воду, где он тонет.

Весьма важным является проведение во время аутопсии бактериоскопического исследования. Взятие материала для такого исследования целесообразнее осуществлять самому прозектору или его помощнику. Для этого необходимо сделать несколько мазков или лучше отпечатков с поверхности разреза различных участков легкого. Мазки и / или отпечатки надо делать сразу после разреза ткани, поскольку выделяющаяся с поверхности разреза кровь значительно изменит состав клеток мазка и затруднит его исследование. При взятии кусочков для бактериологического и вирусологического исследований необходимо соблюдать правила стерильности.

Полученные препараты окрашивают 1–2%-ным раствором метиленового синего, нанося несколько капель на мазок, предварительно фиксированный нагреванием или в метиловом спирте, а также в смеси Никифорова. Мазки, кроме того, окрашивают по Граму и по Романовскому–Гимзе. На готовых препаратах оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов.

Для проведения полноценных клинико-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет ее роль в летальном исходе и место в структуре клинического и окончательного патологоанатомического диагнозов.

В большинстве наблюдений патологоанатом на основании результатов вскрытия определяет НП как осложнение первоначальной причины смерти (основного заболевания) и считает ее непосредственной причиной смерти [107]. Обычно такая рубрификация окончательного диагноза не вызывает возражений у клинициста. Однако необходимо более тщательное выяснение роли НП в танатогенезе по результатам аутопсии умерших больных, перенесших критические и терминальные состояния, поскольку у них, как правило, имеется комплекс признаков полиорганной недостаточности. Кроме того, непосредственной причиной смерти могут явиться смертельные осложнения НП, в том числе септические. Общий уровень летальности от различных осложнений НП<sub>ИВЛ</sub> колеблется от 25 до 50 %, в то

время как сама НП<sub>ИВЛ</sub> является непосредственной причиной смерти в 27 % [44]. Логика клинико-патологоанатомических сопоставлений в большинстве наблюдений НП, очевидно, не позволяет определить ее как основное заболевание (первоначальную причину смерти), за крайне редким исключением не диагностированных при жизни случаев пневмонии, ставших основной причиной летального исхода.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология 2005; 3: 13–36.
2. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикроб. терапия 2003; 5–6: 124–129.
3. Bellomo R., Bagshaw S.M. Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials—the need to consider other dimensions. Crit. Care 2006; 10 (5): 232.
4. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (5): 1711–1725.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171 (4): 388–416.
6. Kirtland S.H., Corlev D.E., Winterbauer R.H. et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest 1997; 112 (2): 445–457.
7. Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y. et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139 (4): 877–884.
8. Montravers P., Veber B., Aubover C. et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit. Care Med. 2002; 30 (2): 368–375.
9. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104 (4): 1230–1235.
10. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (2): 531–539.
11. Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93 (2): 318–324.
12. Kollef M.H., Silver P., Murphy D.M. et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995; 108 (6): 1655–1662.
13. Bregeon F., Ciais V., Carret V. et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94 (4): 554–560.
14. Rello J., Sa-Bores M., Correa H. et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160 (2): 608–613.
15. Зуева Л.П. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения: Метод. рекомендации. СПб.; 2004.
16. Белобородов В.Б. Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ. М.; 2005.
17. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002; 28 (2): 108–121.
18. Климова Г.М., Ключев В.М., Акимкин В.Г. и др. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2006; 3 (28): 33–37.
19. Gastmeier P., Geffers C., Sohr D. et al. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infections Surveillance System). Am. J. Infect. Control 2003; 31 (5): 316–321.
20. Morehead R.S., Pinto S.J. Ventilator-associated pneumonia. Arch. Intern. Med. 2000; 160 (13): 1926–1936.
21. Ricard J., C.G., Boucherie M., Conti G. et al. VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices. Intens. Care Med. 2008; 34 (suppl. 1): S 36.
22. 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 (4): 305–313.
23. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2000; 21 (8): 510–515.
24. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. J. A. M. A. 1995; 274 (8): 639–644.
25. Vincent J.L., European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study. 28<sup>th</sup> ISICEM; 2008.
26. Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (1): 343–349.
27. Craig C.P., Conelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am. J. Infect. Control. 1984; 12 (4): 233–238.
28. Cunnion K.M., Weber D.J., Broadhead W.E. et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (1): 158–162.
29. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. J. A. M. A. 1998; 279 (20): 1605–1606.
30. Soo Hoo G.W., Wen E., Nguyen T.V. et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005; 128 (4): 2778–2787.
31. Craven D.E. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117 (4, suppl. 2): 186S–187S.
32. Craven D.E., Steger K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. Chest 1995; 108 (2, suppl.): 1S–16S.
33. Papazian L., Bregeon F., Thirion X. et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (1): 91–97.
34. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L. et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159 (4, pt. 1): 1249–1256.



35. *Bercault N., Boulain T.* Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (12): 2303–2309.
36. *Rello J., Lorente C., Bodi M. et al.* Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest* 2002; 122 (2): 656–661.
37. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), у хирургических больных. / Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. М.; 2000.
38. *Hunter J., Annadurai S., Rothwell M.* Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; 24 (11): 971–977.
39. *Kollef M.H.* The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1999. 340 (8): 627–634.
40. *Shorr A.F., Kollef M.H.* Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005; 128 (5, suppl. 2): 583S–591S.
41. *Chastre J., Fagon J.Y.* Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (7): 867–903.
42. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (25): 2619–2630.
43. *Chinsky K.D.* Ventilator-associated pneumonia: is there any gold in these standards? *Chest* 2002; 122 (6): 1883–1885.
44. *Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J. et al.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* 1993; 94 (3): 281–288.
45. *Masterton R.G., Galloway A., French G. et al.* Guidelines for the management of hospital acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62 (1): 5–34.
46. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1992; 41 (42): 783–787.
47. *Torres A., Ewig S., Lode H. et al.* Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (1): 9–29.
48. *Sirvent J.M., Torres A., Vidour L. et al.* Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (9): 1369–1372.
49. *Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T. et al.* Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9193): 1851–1858.
50. *Ibrahim E.H., Mehlinger L., Prentice D. et al.* Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2002; 26 (3): 174–181.
51. *Craven D.E., Driks M.R.* Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin. Respir. Infect.* 1987; 2 (1): 20–33.
52. *Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V. et al.* Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (5): 792–796.
53. *Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. et al.* Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95 (1): 67–68.
54. *Holzappel L., Chervet S., Madinier G. et al.* Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (8): 1132–1138.
55. *Adair C.G., Gorman S.P., Feron B.M. et al.* Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (10): 1072–1076.
56. *Pingleton S.K., Hinthorn D.R., Liu C.* Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am. J. Med.* 1986; 80 (5): 827–832.
57. *Torres A., Serra-Batilles J., Ros E. et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (7): 540–543.
58. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5, pt. 1): 1121–1129.
59. *Luna C.M., Balzaco D., Niederman M.S. et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (3): 676–682.
60. *Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2003; 290 (19): 2588–2598.
61. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (11): 793–800.
62. *Geerts W., Selby R.* Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124 (6, suppl.): 357S–363S.
63. *Attia J., Rav J.G., Cook D.J. et al.* Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (10): 1268–1279.
64. *Colwell C.W. Jr.* Recent advances in the use of low molecular weight heparins as prophylaxis for deep vein thrombosis. *Orthopedics* 1994; 17 (suppl.): 5–7.
65. *Geerts W.H., Jay R.M., Code K.I. et al.* A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (10): 701–707.
66. *Vanek V.W.* Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am. Surg.* 1998; 64 (11): 1050–1058.
67. *Hamilton G., Baker D.* Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br. J. Surg.* 1999; 86 (8): 992–1004.
68. *Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J. et al.* Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 1991; 91 (5): 519–527.
69. *Levy M.J., Seelig C.D., Robinson N.J. et al.* Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42 (6): 1255–1259.
70. *Conrad S.A., Gabrielli A., Margolis B. et al.* Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole

- oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (4): 760–765.
71. Kahn J.M., Doctor J.N., Rubenfeld G.D. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (8): 1151–1158.
  72. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (3): 193–203.
  73. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney D. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (12): 2686–2692.
  74. Kreyman K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (12): 2677–2685.
  75. Colin G., Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. *Clin. Chest. Med.* 2008; 29 (4): 705–712.
  76. Patterson T.F., Patterson J.E., Masecar B.L. et al. A nosocomial outbreak of *Branhamella catarrhalis* confirmed by restriction endonuclease analysis. *J. Infect. Dis.* 1988; 157 (5): 996–1001.
  77. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 817–822.
  78. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444.
  79. Confalonieri M., Corini M., Ambrosino N. et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56 (5): 373–378.
  80. Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F. et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (1): 70–76.
  81. Antonelli M., Conti G., Moro M.L. et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (11): 1718–1728.
  82. Wheeler A.P., Carroll F.E., Bernard G.R. Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993; 1 (4): 471–477.
  83. Malbouisson L.M., Busch C.J., Puybasset L. et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2005–2012.
  84. Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M. et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1444–1450.
  85. Mancebo J. Permissive hypercapnia in ARDS. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1339–1340.
  86. Lodato R.F. Oxygen toxicity. *Crit. Care Clin.* 1990; 6 (3): 749–765.
  87. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (6, pt. 1): 1835–1846.
  88. Mancebo J., Amaro P., Mollo J.L. et al. Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1995; 21 (11): 913–919.
  89. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1831–1838.
  90. Ranieri V.M., Mascia L., Fiore T. et al. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83 (4): 710–720.
  91. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (11): 1510–1514.
  92. Jonson B., Richard J.C., Straus C. et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, pt. 1): 1172–1178.
  93. Lu Q., Malbouisson L.M., Mourgeon E. et al. Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive Care Med.* 2001; 27 (9): 1504–1510.
  94. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 294–323.
  95. Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС: Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ. М.; 2006.
  96. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308.
  97. Bone R.C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *J. A. M. A.* 1993; 269 (16): 2134–2135.
  98. Ward N.S. Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit. Care Clin.* 2002; 18 (1): 35–44.
  99. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest* 2000; 118 (6): 1801–1813.
  100. Graham W.G., Bradley D.A. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299 (12): 624–627.
  101. Kirilloff L.H., Owens G.R., Rogers R.M. et al. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88 (3): 436–444.
  102. Hess D.R. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir. Care* 2001; 46 (11): 1276–1293.
  103. Choe K.H., Kim Y.T., Shim T.S. et al. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1957–1962.
  104. Clini E.M., Antoni F.D., Vitacca M. et al. Intrapulmonary percussive ventilation in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (12): 1994–2001.
  105. Rosenthal V.D., Guzman S., Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am. J. Infect. Control.* 2005; 33 (7): 392–397.

106. Мишнев О.Д., Шеголев А.И. Патологическая анатомия ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра; 2007.
107. Тимофеев И.В. Патология лечения. СПб.: Северо-Запад; 1999.
108. Torres A., Aznar R., Gattell J.M. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (3): 523–528.
109. Гульдяев В.Г. Структурные изменения легких и некоторые вопросы патогенеза легочных осложнений при искусственной вентиляции в послеоперационном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1977.
110. Dos Santos C.C., Slutsky A.S. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (5): 638–642.
111. Escande B., Kuhn P., Rivera S. et al. Secondary surfactant deficiencies. *Arch. Pediatr.* 2004; 11 (11): 1351–1359.
112. Пермаков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. М.: Медицина; 1985.
113. Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. и др. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование). *Общая реаниматология* 2006; 4: 8–11.
114. Fabregas N., Torres A., El-Ebiary M. et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84 (4): 760–771.
115. Rouby J.J. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias. *Semin. Respir. Infect.* 1996; 11 (1): 54–61.
116. Kuhn Ch. et al. Infections of the lung. In: *Anderson's Pathology*. 10<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Inc.; 1996. 1488–1498.
117. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia; London: Elsevier; 2004.
118. Britigan B.E., Roeder T.L., Rasmussen G.T. et al. Interaction of the *Pseudomonas aeruginosa* secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. Implications for *Pseudomonas*-associated tissue injury. *J. Clin. Invest.* 1992; 90 (6): 2187–2196.
119. Zurn L., Schafnitsl I. The possibility of artificial pneumococcal infection in intratracheal anesthesia. *Langenbecks Arch. Klin.* 1952; 271 (6): 540–546.
120. Matsubara O., Takumara T., Nasu M. et al. Pathological changes of the lungs after prolonged inhalation of high concentrations of oxygen. *Virch. Arch. Abt. A: Pathol Anat. Histopathol.* 1986; 408 (5): 461–474.
121. Papazian L., Thomas P., Bregeon F. et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88 (4): 935–944.

**Авторский коллектив**

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., зав. клиническим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва  
 Белобородов Владимир Борисович – д. м. н., проф. кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва  
 Белоцерковский Борис Зиновьевич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, зав. отделением анестезиологии и реанимации Главной клинической больницы Московского Патриархата, Москва

Галстян Геннадий Мартинович – д. м. н., в. н. с. отделения реанимации Гематологического научного центра РАМН, Москва  
 Гельфанд Борис Романович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Москва  
 Дехнич Андрей Владимирович – к. м. н., зам. директора по науке НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск  
 Клишко Николай Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической микологии, алергологии и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, член правления Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Санкт-Петербург  
 Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск  
 Левит Александр Львович – д. м. н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, зав. отделением анестезиологии и реанимации Свердловской областной клинической больницы № 1, главный анестезиолог-реаниматолог Свердловской обл., Екатеринбург  
 Мишнев Олеко Дмитриевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии Российского государственного медицинского университета, главный научный сотрудник отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В.Вишневского, главный патологоанатом Минздрава России, первый вице-президент Российского общества патологоанатомов, Москва  
 Полушин Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, главный анестезиолог Минобороны РФ, президент общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов", Санкт-Петербург  
 Проценко Денис Николаевич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии Городской клинической больницы № 7, Москва  
 Решетько Галина Константиновна – д. м. н., проф., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск  
 Руднов Владимир Александрович – д. м. н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, главный анестезиолог-реаниматолог Екатеринбургa, Екатеринбург  
 Сидоренко Сергей Владимирович – д. м. н., проф. кафедры микробиологии и клинической химиотерапии Российской академии последипломного образования, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва  
 Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., проф., начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Москва  
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России, зав. кафедрой госпитальной терапии Российского государственного медицинского университета, главный терапевт Минздрава России, президент Российского респираторного общества, Москва  
 Щёголев Александр Иванович – д. м. н., проф., зав. отделом патологической анатомии Института хирургии им. А.В.Вишневского, проф. кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва  
 Яковлев Сергей Владимирович – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва  
 Ярошецкий Андрей Игоревич – к. м. н., анестезиолог-реаниматолог Городской клинической больницы № 7, Москва

Поступила 15.10.09  
 © Коллектив авторов, 2009  
 УДК 616.24-002-036.21

# Симбикорт®

## КОНТРОЛЬ АСТМЫ



✓ **БЫСТРО\***

Устраняет СИМПТОМЫ  
также БЫСТРО, как салбутамол



✓ **ЭФФЕКТИВНО\*\***

ЭФФЕКТИВНО контролирует  
СИМПТОМЫ  
Уменьшает риск **ОБОСТРЕНИЙ**



✓ **ПРОСТО**

Только **ОДИН** ингалятор  
как для поддерживающей,  
так и для симптоматической терапии

# АСТМА

\* Balanag et al. Pulm Pharm Ther 2006; 19: 139-147

\*\* Kuha P, et al. Int. J. Clin Pract, May 2007; 61, 5: 725-736  
Bousquet J, et al., Resp. Med. 2007; 101; 2437-2446

**АстраЗенека**

Регистрационный номер: ПН: 013167/01

Имеет противопоказания и побочные эффекты. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании

«АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания): 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1. Тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98.

**Симбикорт®**  
будесонид/формотерол

З.Д.Бобылева<sup>1</sup>, И.В.Лещенко<sup>2,3</sup>, А.Н.Винокурова<sup>3</sup>

## Сравнительный анализ клиничко-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области

1 – Министерство здравоохранения Свердловской обл.: 620014, Екатеринбург, ул. Вайнера, 34 б;

2 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрав": 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

3 – Медицинское объединение "Новая больница": 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Z.D.Bobyleva, I.V.Leshchenko, A.N.Vinokurova

## Comparison of clinical, laboratory, and radiological data of patients with pneumonia caused by Legionella vs other pathogens during epidemic outbreak of legionellosis at Sverdlovsk region

### Summary

Course of community-acquired pneumonia (CAP) caused by Legionella was studied based on clinical, laboratory, and radiological data in comparison with CAP of other etiology. The study was designed as open prospective and retrospective case-control study. One hundred and twenty three patients were divided in 2 groups: 61 patients (the 1<sup>st</sup> group; mean age, 55.3 ± 15.6 years) with established diagnosis of CAP caused by Legionella, 62 patients (the 2<sup>nd</sup> group; mean age, 42.8 ± 17.9 years) with CAP caused by other pathogens. All the patients received antibacterial and symptomatic therapy. Clinical, radiological, and laboratory data and treatment results were analyzed. CAP caused by Legionella pneumophila was found to have more severe course as compared to CAP caused by other microorganisms. In the 1<sup>st</sup> group patients, symptoms and signs of bacterial aggression with extensive injury of the lung parenchyma prevailed ( $p = 0.001$ ). In the 2<sup>nd</sup> group patients, productive cough with mucopurulent ( $p = 0.0001$ ) or purulent ( $p = 0.04$ ) sputum was more severe. At admission, immature neutrophil count was higher ( $p = 0.0001$ ), lymphocyte count was lower ( $p = 0.0040$ ), the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was accelerated ( $p = 0.001$ ) in the 1<sup>st</sup> group patients. They also demonstrated proteinuria ( $p = 0.0007$ ), microhematuria ( $p = 0.048$ ), hyperglycemia ( $p = 0.001$ ), and increased level of alanine aminotransferase (ALT) ( $p = 0.033$ ). To the discharge time, status of patients in both the groups improved but moderate thrombocytosis ( $p < 0.0001$ ), leukocytosis ( $p < 0.04$ ), ESR acceleration ( $p < 0.0001$ ), increased levels of aspartate aminotransferase ( $p < 0.01$ ) and ALT ( $p < 0.03$ ) have been still registered in the 1<sup>st</sup> group as compared to the 2<sup>nd</sup> group. Therefore, Legionella pneumonia had typical clinical, laboratory, and radiological features differed from CAP caused by other pathogens during the same period. These findings suggest more severe course of Legionella pneumonia with systemic lesions.

**Key words:** community-acquired pneumonia, Legionella, diagnosis, clinical course, treatment.

### Резюме

Изучались особенности течения легионеллезной внебольничной пневмонии (ВП) на основании сравнительного анализа клиничко-лабораторных и рентгенологических данных с ВП нелегионеллезной этиологии. В открытом проспективном ретроспективном исследовании "случай–контроль" участвовали 123 больных, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 61 пациент (средний возраст – 55,3 ± 15,6 года) с установленным диагнозом легионеллезная ВП, 2-я группа – 62 пациента (средний возраст – 42,8 ± 17,9 года) с ВП нелегионеллезной этиологии. Всем больным назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия. Анализировали клиничко-рентгенологические данные, тесты по идентификации возбудителя, лабораторные показатели, оценивали результаты лечения. Установлено, что легионеллезная ВП имеет более тяжелое течение, чем нелегионеллезная. У больных 1-й группы преобладали симптомы бактериальной агрессии с признаками значительного поражения легочной паренхимы ( $p = 0,001$ ). У пациентов 2-й группы, по сравнению с 1-й, чаще регистрировался кашель со слизисто-гноной ( $p = 0,0001$ ) и гноной мокротой ( $p = 0,04$ ). При госпитализации у больных 1-й группы, в сравнении с пациентами 2-й, обнаруживались преобладание палочкоядерных нейтрофилов ( $p = 0,0001$ ), лимфоцитопения ( $p = 0,004$ ), значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ;  $p = 0,001$ ), протеинурия ( $p = 0,0007$ ), микрогематурия ( $p = 0,048$ ), гипергликемия ( $p = 0,001$ ), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ;  $p = 0,033$ ). При выписке в обеих группах достигнута положительная динамика заболевания. У пациентов 1-й группы, в отличие от больных 2-й группы, обнаружены умеренный тромбоцитоз ( $p < 0,0001$ ), лейкоцитоз ( $p < 0,04$ ), увеличение СОЭ ( $p < 0,0001$ ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы ( $p < 0,01$ ) и АЛТ ( $p < 0,03$ ). В сравнении с пациентами, перенесшими нелегионеллезную ВП в тот же период времени, у больных легионеллезной ВП установлены характерные отличия клиничко-лабораторной и рентгенологической картины, свидетельствующие о более тяжелом течении заболевания с системными проявлениями.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, болезнь легионеров, диагностика, клиника, лечение.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во многих странах. Ежегодно в мире ВП заболевают 3–5 человек на 1 000 населения [1]. По данным официальной статистики, показатель заболеваемости ВП в РФ в 2003 г. составил

4,1 ‰ [2]. В Свердловской обл. на протяжении 10 лет этот параметр колеблется от 4,8 ‰ (2000 г.) до 3,8 ‰ (2008 г.).

По данным Центра контроля и профилактики болезней в США, среди лидирующих причин смертности в 2006 г. пневмония заняла 8-е место, а среди

причин смертности от инфекционных заболеваний – 1-е место [3]. Среди негоспитализированных пациентов (с нетяжелым течением ВП) смертность составляет < 5 %, среди госпитализированных – 5–15 % и возрастает до 30 % среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. Смертность при болезни легионеров составляет, в зависимости от тяжести, от 10 до 15 % [5].

В структуре возбудителей тяжелой и жизнеугрожающей ВП выделяют 2 основных этиологических агента: *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. По данным T.J. Marrie, *Legionella spp.* обнаруживалась в среднем у 2 % (от 0,5 до 3,5 %) пациентов с нетяжелой (амбулаторной) ВП, в то же время среди больных, госпитализированных в ОРИТ с ВП, *Legionella spp.* встречалась в среднем в 10 % случаев (от 6 до 14 %) [6].

Улучшение медицинской помощи пациентам с ВП зависит, в первую очередь, от информированности врачей первичного звена о клинико-лабораторных и рентгенологических признаках заболевания, возможных инфекционных агентах (возбудителях) и их идентификации, что позволяет своевременно установить диагноз и назначить антибактериальную терапию.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей течения внебольничной легионеллезной пневмонии на основании сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных с ВП нелегионеллезной этиологии.

## Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное ретроспективное исследование по типу "случай–контроль".

Для выполнения поставленной цели проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных 123 больных с установленным диагнозом ВП, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включен 61 пациент ВП с идентифицированным возбудителем *L. Pneumophila* серогруппы I (легионеллезная пневмония), госпитализированный в период эпидемической вспышки легионеллеза в июле–августе 2007 г. в центральную городскую больницу (ЦГБ) г. Верхняя Пышма Свердловской обл. Во 2-ю группу вошли 62 пациента с ВП нелегионеллезной этиологии, госпитализированные в июле–сентябре 2007 г. в ГКБ № 33 Екатеринбурга. Всем больным назначалась антибактериальная и симптоматическая терапия в соответствии с принятыми стандартами и клиническими рекомендациями [7, 8].



Рисунок. Число ежедневно госпитализируемых пациентов, поступивших с легионеллезной (n = 61) и нелегионеллезной (n = 10) ВП

Антибактериальная терапия при болезни легионеров без синдрома системной воспалительной реакции (СВР) включала в себя курсы азитромицина 500 мг внутрь в течение 7 дней (n = 10) или левофлоксацина 500 мг внутрь в течение 10 дней (n = 5). При синдроме СВР лечение легионеллезной ВП проводилось азитромицином 500 мг в течение 3 дней внутривенно и 7 дней внутрь (n = 17) или левофлоксацином 750 мг в течение 2–3 дней внутривенно и 12 дней внутрь (n = 29). Данные по числу больных, госпитализированных по поводу легионеллезной и нелегионеллезной ВП, представлены на рисунке.

С 20 по 30 июля 2007 г. в ЦГБ Верхней Пышмы был госпитализирован 61 пациент с этиологически установленным диагнозом болезнь легионеров и только 10 пациентов – в ГКБ № 33 Екатеринбурга с нелегионеллезной ВП, что подтверждало эпидемическую вспышку легионеллеза. Чтобы сформировать репрезентативную группу больных, набор пациентов с нелегионеллезной ВП продолжался до 10 сентября включительно.

Основные демографические показатели представлены в табл. 1. В 1-й группе преобладали лица ≥ 50 лет (68,9 %), во 2-й – больные в возрасте < 50 лет (71,1 %).

Подтвержденным случаем ВП считали наличие характерных клинических и рентгенографических признаков. Анализовали данные электрокардиографии, показатели общего анализа периферической крови, мочи, данные биохимических исследований крови (общий белок, общий билирубин, в т. ч. конъюгированный, содержание уровня глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, мочевины, натрия). О наличии синдрома системной воспалительной реакции судили при установлении ≥ 2 его критериев [8].

Таблица 1  
Распределение больных с легионеллезной (1-я группа) и нелегионеллезной ВП (2-я группа), Me (95%-ный ДИ)

Наименование признака	1-я группа		2-я группа		p*
Возраст, годы	n = 61	55,30 (51,33–59,32)	n = 62	42,80 (38,02–47,56)	0,001
Мужчины	n = 43	0,70 (0,58–0,82)	n = 35	0,56 (0,43–0,68)	–
Женщины	n = 18	0,30 (0,18–0,42)	n = 27	0,34 (0,29–0,55)	–
Курящие, %	n = 26	42,6	n = 29	46,8	–

Примечание: здесь и далее Me – медиана, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; \* – указаны только достоверные различия.

Для подтверждения этиологической роли *L. pneumophila* использовались  $\geq 1$  лабораторных тестов [7, 9–16]:

- выделение *L. pneumophila* серогруппы I (sg1) из легочной ткани при помощи бактериологического метода, латекс-агглютинации, иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции (ПЦР; ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва); чувствительность – 90–99 %, специфичность – 100 % [11–15];
- наличие специфического растворимого антигена *L. pneumophila* (sg1) в моче, выявленного количественным иммуоферментным методом (тест-система *Biotest*, Германия) в ФГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН или иммунохроматографическим методом посредством тест-системы *BinaxNOW* (*Inverness Medical Innovations Inc.*, США) в ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области", МУ "Екатеринбургский диагностический центр"); чувствительность – 75–99 %, специфичность – 99–100 % [11, 12, 14, 17];
- определение специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к *L. pneumophila* (sg1) в сыворотке крови методом твердофазного иммуоферментного анализа (МУ "Диагностический центр лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии болезней матери и ребенка", Екатеринбург; МУ "Екатеринбургский диагностический центр"); чувствительность – 70–90 %, специфичность – 95–99 %. Для обнаружения IgM и IgG к *L. pneumophila* использовались тест-системы *Legionella pneumophila* (sg1) ELISA IgM и IgG (*Vircell*, Испания). Для оценки результата рассчитывался индекс антител как отношение между средней оптической плотностью образца и предельной величиной оптической плотности, увеличенное в 10 раз. Результат считали положительным, если значение индекса антител составляло  $> 11$ , сомнительным – при значении индекса 9–11, отрицательным – при величине индекса  $< 9$  [6, 18]. Уровень IgM и IgG определяли в среднем на 8,5 дня от начала заболевания;
- обнаружение ДНК *L. pneumophila* (sg1) методом ПЦР (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва; государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор", Новосибирск), чувствительность – 33–70 %, специфичность – 98–99 % [14, 16, 17].

Диагноз болезни легионеров устанавливался на основании теста на наличие антигена в моче в 36 случаях, серологического исследования – в 40 случаях и культивирования бактерий – в 1 случае при аутопсии. В 42 случаях (68,9 %) положительными оказались результаты  $\geq 2$  тестов.

У 43 пациентов (69,3 %) с ВП, госпитализированных в ГКБ № 33, проведена этиологическая диагностика заболевания. Этиологический диагноз ВП установлен у 10 пациентов (23,3 %): *S. pneumoniae* – у 4, *Haemophilus influenzae* – у 2, *Mycoplasma pneumoniae* – у 3, *Moraxella catarrhalis* – у 1. Идентификация *L. pneumophila* в этой группе больных не проводилась

ввиду отсутствия в это время тест-систем, тем не менее уточнение эпидемиологического анамнеза позволило с достаточной долей вероятности не считать *L. pneumophila* причиннозначимым возбудителем.

Для проведения ретроспективного анализа использованы медицинские карты госпитализированного больного, по которым оценивались следующие качественные и количественные показатели, внешние специально разработанные индивидуальные регистрационные карты:

- преморбидное состояние: возраст, пол, курение;
- злоупотребление алкоголем;
- постоянный ( $> 6$  мес.) прием иммуносупрессивных препаратов;
- наличие фоновых заболеваний;
- продолжительность инкубационного периода;
- длительность госпитализации;
- жалобы при поступлении в стационар и перед выпиской;
- симптомы и результаты физикального обследования при поступлении в стационар и перед выпиской;
- результаты стандартных гематологических и биохимических анализов образцов крови, общего анализа образца мочи;
- результаты исследований по идентификации возбудителя;
- данные рентгенографических исследований органов грудной клетки.

Результаты исследования были обработаны при помощи программы *Stata 5.0* (*Stata Corporation*, США). Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95%-ного ДИ. Сравнение  $\geq 2$  групп по качественным признакам проводилось с расчетом отношения шансов (ОШ). Использовались поправка Йейтса и точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$  [18].

## Результаты и обсуждение

На 4-е сут. от начала эпидемической вспышки в 65,5 % случаев получен положительный результат на наличие антигена *L. pneumophila* (sg1) в моче и в 52,3 % случаев определялся специфический IgM к *L. pneumophila*. Это позволило подтвердить клинически предполагаемую болезнь легионеров и провести соответствующую коррекцию антибактериальной терапии. Культура *L. pneumophila* (sg1) выделена из легочной ткани у 1 умершего пациента. Подтверждением диагноза легионеллезной пневмонии послужило также определение в 71,2 % случаев ДНК *L. pneumophila*, sg1. В целом этиологический диагноз легионеллезной пневмонии установлен у всех наблюдаемых пациентов. Подробные результаты этиологической диагностики болезни легионеров в период эпидемической вспышки и причины эпидемической вспышки опубликованы нами ранее [19].

**Таблица 2**  
**Статистические показатели у 1-й и 2-й групп, Ме (95%-ный ДИ)**

Наименование признака	1-я группа, n = 61	2-я группа, n = 62	p
Длительность госпитализации, сут.	11,3 (9,6–12,9)	4,8 (13,4–16,3)	0,001
Продолжительность лихорадки, сут.	5,9 (3,9–7,9)	3,3 (2,3–4,3)	0,021
Число больных, госпитализированных в ОРИТ	n = 14; 0,23 (0,12–0,34)	n = 10; 0,16 (0,07–0,25)	–
Средняя длительность пребывания в ОРИТ, сут.	3,8 (2,7–5,0)	2,6 (2,1–3,1)	< 0,05
Летальность, n (%)	4 (6,6)	–	< 0,05
Летальность в ОРИТ, n (%)	4 (26,7)	–	< 0,05

**Таблица 3**  
**Частота признаков СВР у больных 1-й и 2-й групп**

Наименование признака	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
t° > 38,5 °C	37 (60,7)	3 (4,8)	< 0,001
ЧСС > 90 мин <sup>-1</sup>	27 (44,3)	14 (22,6)	< 0,05
Количество лейкоцитов > 10 × 10 <sup>9</sup> /л или < 4 × 10 <sup>9</sup> /л	23 (37,7)	10 (16,1)	< 0,001
Содержание палочкоядерных нейтрофилов > 10 %	36 (59,0)	2 (3,2)	< 0,001

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

Прежде, чем проводить сравнительный анализ болезни легионеров и ВП нелегионеллезной этиологии, оценили частоту фоновых заболеваний в каждой из групп. Установлено, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и заболевания сердечно-сосудистой системы чаще определялись среди больных 1-й группы, по сравнению со 2-й. В 1-й и 2-й группах ХОБЛ диагностирована у 30 (0,49; 95%-ный ДИ – 0,37–0,63) и у 9 (0,15; 95%-ный ДИ – 0,05–0,36) человек соответственно; p < 0,0001. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 34 (0,56; 95%-ный ДИ – 0,42–0,68) и у 19 (0,31; 95%-ный ДИ – 0,06–0,47) человек соответственно; p < 0,014. Прочие фоновые заболевания (сахарный диабет, болезни гепатобилиарной системы, почек, крови, онкологические заболевания) в каждой из

групп встречались редко (у 1–7 человек) и достоверно не различались между собой.

Было установлено, что при болезни легионеров продолжительность лихорадочного периода, средняя длительность пребывания в ОРИТ, больничная летальность, в т. ч. в ОРИТ, достоверно превышали аналогичные показатели в группе пациентов с нелегионеллезной пневмонией (табл. 2).

Полученные статистические данные, свидетельствующие о более тяжелом течении легионеллезной ВП (1-я группа), по сравнению с нелегионеллезной ВП у больных, госпитализированных в это же время вне эпидемической вспышки легионеллеза (2-я группа), подтверждались и более частыми признаками синдрома СВР среди пациентов с болезнью легионеров (табл. 3).

**Таблица 4**  
**Клиническая характеристика больных, Ме (95%-ный ДИ)**

Жалобы	При госпитализации		ОШ (95%-ный ДИ)	p	При выписке		ОШ (95%-ный ДИ)	p
	1-я группа, n = 61	2-я группа, n = 62			1-я группа, n = 54	2-я группа, n = 62		
Озноб, частота	0,31 (0,20–0,44)	0,05 (0,01–0,13)	8,90 (2,47–32,01)	0,0004	0,00* (0,00–0,07)	0,00 (0,00–0,06)		
Кашель, частота	0,87 (0,76–0,94)	0,94 (0,82–0,97)	0,58 (0,18–1,89)	–	0,11*** (0,04–0,23)	0,35*** (0,24–0,49)	0,19 (0,07–0,53)	0,001
Кашель малопродуктивный, частота	0,79 (0,68–0,89)	0,29 (0,17–0,41)	9,03 (3,97–20,54)	0,001	0,05 (0,00–0,13)	0,12 (0,04–0,26)	0,4 (0,10–1,58)	–
Мокрота, частота	0,21 (0,12–0,34)	0,71 (0,56–0,80)	0,11 (3,65–18,46)	0,0001	0,06* (0,01–0,15)	0,23*** (0,13–0,35)	0,18 (0,05–0,65)	0,01
слизистая, частота	0,16 (0,06–0,26)	0,31 (0,20–0,44)	0,44 (0,19–1,06)	0,099	0,04 (0,005–0,13)	0,21 (0,12–0,33)	0,13 (0,03–0,59)	0,006
слизисто-гнойная, частота	0,05 (0,00–0,10)	0,32 (0,20–0,44)	9,21 (2,57–33,07)	0,0003	0,02 (0,00–0,09)	0,02*** (0,00–0,09)	1,02 (0,06–16,60)	–
гнойная, частота	0,00 (0,00–0,06)	0,10 (0,04–0,20)	–	0,04	0,00 (0,00–0,07)	0,00** (0,00–0,06)	–	–
Температура, °C	39,0 (38,8–39,2)	37,1 (36,8–37,4)	–	0,001	36,67*** (36,50–36,84)	36,5*** (36,5–36,6)	–	–
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	24,5 (23,0–26,0)	20,7 (19,8–21,7)	–	0,001	17,63*** (17,24–18,01)	17,2*** (16,9–17,5)	–	–
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	97,3 (92,3–102,4)	93,9 (89,8–97,9)	–	–	82,0*** (78,2–85,9)	74,0*** (72,9–75,1)	–	0,001
Укорочение перкуторного звука, частота	0,33 (0,22–0,47)	0,11 (0,05–0,22)	3,83 (1,48–9,92)	0,008	0,02*** (0,00–0,10)	0,00** (0,00–0,06)	–	–
Хрипы влажные, частота	0,42 (0,29–0,55)	0,50 (0,37–0,60)	0,69 (0,34–1,42)	–	0,02*** (0,00–0,10)	0,00*** (0,00–0,06)	–	–
Хрипы сухие, частота	0,38 (0,26–0,52)	0,19 (0,09–0,30)	2,81 (1,22–6,45)	0,023	0,15*** (0,07–0,27)	0,10 (0,04–0,20)	1,41 (0,46–4,33)	–

Примечания: здесь и далее \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; ЧДД – частота дыхательных движений.



СВР, подтвержденная наличием  $\geq 2$  критериев, встречалась в 2,4 раза чаще у больных легионеллезной ВП, по сравнению с больными нелегионеллезной ВП, — у 46 (75,4 %) и у 19 (30,6 %) пациентов соответственно [8]. Среди пациентов 1-й группы наиболее часто одновременно регистрировались повышение температуры тела  $> 38,5$  °C (в 60,7 % случаев) и увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов  $> 10$  % (в 59,0 %). У пациентов 2-й группы наиболее частыми критериями СВР являлись сочетание тахикардии  $> 90$  мин<sup>-1</sup> и увеличение количества лейкоцитов  $> 10,0 \times 10^9$ /л (у 11,3 % больных).

В табл. 4 приведен сравнительный анализ достоверных изменений в клинической картине (жалоб и объективных данных) больных с легионеллезной и нелегионеллезной ВП при госпитализации и при выписке из стационара.

При сравнительной оценке клинической картины у пациентов 1-й и 2-й групп при госпитализации достоверно чаще у больных с легионеллезной ВП наблюдались озноб ( $p = 0,0004$ ) с лихорадкой в среднем 39 °C, сопровождающийся более выраженной одышкой ( $p = 0,001$ ) и укорочением перкуторного звука ( $p = 0,008$ ), т. е. клинические признаки значительного поражения легочной паренхимы с симптомами бактериальной агрессии. Из местных симптомов легионеллезной ВП наиболее часто встречался малопродуктивный кашель (78,7 % больных). Преобладание сухих рассеянных хрипов у больных 1-й группы может быть связано с более частой сопутствующей ХОБЛ по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p = 0,023$ ). У пациентов с нелегионеллезной ВП, по сравнению с болезнью легионеров, в клинической картине преобладали местные симптомы: кашель со слизисто-гнойной ( $p = 0,0001$ ) и гнойной мокротой ( $p = 0,04$ ).

Достоверных различий между группами больных по другим жалобам и физикальным признакам ВП не установлено. С одинаковой частотой определялись среди пациентов легионеллезной и нелегионеллезной ВП кровохарканье, боль в грудной клетке при кашле и глубоком дыхании, потливость, тошнота, рвота, диарея, боль в области сердца, живота, влажные хрипы, увеличение печени, селезенки. Не обнаружено достоверной разницы между группами больных по частоте сердечных сокращений, уровню артериального давления. Умеренная тахикардия установлена при поступлении у больных 1-й и 2-й групп, артериальное давление регистрировалось в пределах нормальных показателей.

После проведенного курса лечения в обеих группах достигнута положительная динамика: исчезли озноб, одышка, тахикардия, расстройство других органов и систем, нормализовалась температура тела. Длительность лихорадочного периода у пациентов 1-й группы превышала на 2,5 дня продолжительность лихорадки у больных 2-й группы ( $p = 0,021$ ; табл. 2). У 89 % пациентов с болезнью легионеров кашель прекратился через 11,3 дня (95%-ный ДИ — 9,63–12,89), в то же время у  $1/3$  пациентов с нелегионеллезной ВП при выписке кашель сохранялся

( $p < 0,001$ ), в т. ч. с отделением мокроты слизистого характера ( $p < 0,01$ ; табл. 4).

В объективной картине при выписке из стационара не выявлено каких-либо различий между группами больных. Только у 1 пациента 80 лет с легионеллезной ВП перед выпиской определялось укорочение перкуторного звука слева над проекцией нижней доли легкого за счет развития карнификации легочной ткани в результате затяжного течения пневмонии (31 койко-день). Сохраняющиеся сухие рассеянные хрипы у пациентов 1-й и 2-й групп (15 % и 10 % соответственно) над легочными полями на фоне ослабленного дыхания, как уже отмечалось выше, обусловлены ХОБЛ, которая диагностирована у 30 и 9 больных соответственно.

В табл. 5 представлены достоверные различия лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп при госпитализации и при выписке из стационара.

При госпитализации у больных 1-й группы, в сравнении со 2-й группой, регистрировались: относительная тромбоцитопения ( $p = 0,001$ ); выраженный палочкоядерный сдвиг, превышающий медианное значение доли палочкоядерных нейтрофилов в 5,6 раза ( $p = 0,0001$ ); относительная лимфоцитопения ( $p = 0,004$ ), хотя абсолютное число лимфоцитов в обеих группах достоверно не различалось (1 834 и 2 175 клеток соответственно). В 1-й группе, по сравнению со 2-й, была значительно повышена скорость оседания эритроцитов (СОЭ;  $p = 0,001$ ), что характерно для пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, в т. ч. легионеллезной [10]. Достоверных различий между пациентами обеих групп в медианных значениях количества эритроцитов, уровня гемоглобина, доли базофилов, эозинофилов не обнаружено.

При микроскопии осадка мочи у пациентов 1-й группы, в отличие от 2-й, выявлялись значимая протеинурия ( $p = 0,0007$ ), микрогематурия ( $p = 0,048$ ) и цилиндрурия ( $p = 0,0001$ ).

Биохимический анализ крови у пациентов 1-й группы также показал более выраженные изменения — рост уровня гликемии и АЛТ как в сравнении с нормативными значениями, так и с показателями 2-й группы ( $p = 0,001$  и  $p = 0,035$  соответственно). Медианный уровень креатинина не превышал норму, но был в 1,6 раза выше, чем у пациентов 2-й группы ( $p = 0,001$ ), — так же, как и уровень мочевины, составивший в среднем 7,24 мкмоль/л (в 1,6 раза выше, чем во 2-й группе;  $p = 0,001$ ).

При выписке у пациентов 1-й группы, в отличие от 2-й, регистрировались умеренный тромбоцитоз ( $p < 0,0001$ ) и лейкоцитоз ( $p < 0,04$ ), повышение СОЭ ( $p < 0,0001$ ), цилиндрурии ( $p < 0,05$ ) и медианного уровня АСТ ( $p < 0,01$ ) и АЛТ ( $p < 0,03$ ).

Сравнительный анализ результатов лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп при госпитализации и после лечения позволил выявить изменения в 1-й группе пациентов, характерные для болезни легионеров [20]:

- относительное снижение числа тромбоцитов при госпитализации с последующим тромбоцитозом при выписке;

Таблица 5  
Сравнение лабораторных показателей у больных 1-й и 2-й групп, Ме (95%-ный ДИ)

Наименование показателя, нормативное значение	При госпитализации		p	При выписке		p
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
<b>Общий анализ крови</b>	<b>n = 61</b>	<b>n = 62</b>		<b>n = 57</b>	<b>n = 62</b>	
Количество тромбоцитов, 180–405 × 10 <sup>9</sup> /л	248,1 (225,5–270,7)	333,2 (301,4–365,0)	0,001	409,0 <sup>***</sup> (365,6–452,4)	349,0 (311,0–387,0)	0,04
Количество лейкоцитов, 4,0–8,8 × 10 <sup>9</sup> /л	11,6 (10,37–12,85)	9,6 (7,84–11,34)	–	10,2 <sup>*</sup> (9,20–11,19)	7,60 <sup>*</sup> (6,80–8,48)	0,0002
<b>Лейкоцитарная формула</b>						
базофилы, 0–1 %	0,11 (0,01–0,21)	0,06 (0,00–0,12)	–	0,46 <sup>***</sup> (0,26–0,64)	0,07 (0,00–0,16)	0,0004
эозинофилы, 0–5 %	1,30 (0,62–1,98)	1,44 (0,92–1,95)	–	2,75 <sup>**</sup> (1,96–3,54)	1,69 (1,13–2,46)	0,055
палочкоядерные нейтрофилы, 1–6 %	15,47 (12,87–18,07)	3,71 (2,78–4,64)	0,001	4,15 <sup>***</sup> (3,04–5,27)	1,69 <sup>***</sup> (1,40–1,98)	0,001
сегментоядерные нейтрофилы, 45–70 %	60,46 (57,55–63,37)	66,71 (63,64–69,78)	0,004	56,59 (53,66–59,52)	59,7 <sup>***</sup> (57,25–62,31)	–
лимфоциты, 18–37 %	15,81 (13,42–18,20)	22,66 (19,80–25,52)	0,004	28,62 <sup>***</sup> (25,89–31,35)	30,64 <sup>***</sup> (27,99–33,06)	–
моноциты, 3–11 %	5,73 (4,91–6,55)	5,32 (4,71–5,94)	–	7,78 <sup>***</sup> (6,91–8,66)	5,88 (5,36–6,39)	0,0004
Скорость оседания эритроцитов 2–10 мм/ч	49,08 (45,39–52,77)	31,13 (27,33–34,93)	0,001	38,47 <sup>*</sup> (34,07–42,88)	13,87 <sup>***</sup> (10,77–16,97)	0,0001
<b>Общий анализ мочи</b>	<b>n = 61</b>	<b>n = 62</b>		<b>n = 57</b>	<b>n = 52</b>	
Уровень белка, отсутствие	0,34 (0,20–0,49)	0,07 (0,01–0,09)	0,007	0,06 <sup>***</sup> (0,00–0,15)	0,16 (0,05–0,21)	–
Количество эритроцитов 0–2 в поле зрения	5,246 (1,636–8,586)	1,500 (1,574–2,074)	0,048	2,149 (0,231–4,066)	1,316 (0,050–1,366)	–
Количество цилиндров, отсутствие в поле зрения	1,11 (0,70–1,53)	0,036 (0,00–0,04)	0,001	0,15 <sup>***</sup> (0,00–0,29)	0,00 (0,00–0,00)	0,05
<b>Биохимический анализ крови</b>	<b>n = 61</b>	<b>n = 52</b>		<b>n = 57</b>	<b>n = 12</b>	
Уровень билирубина 3,4–20,0 мкмоль/л	9,15 (7,98–10,32)	12,58 (10,54–14,66)	0,005			
Уровень билирубина конъюгированного 0–5,1 мкмоль/л	0,99 (0,18–1,80)	0,64 (0,12–1,16)	–			
Уровень глюкозы 3,58–6,10 ммоль/л	6,63 (6,09–7,17)	5,33 (5,05–5,61)	0,001	6,40 (5,45–7,35)	5,84 (5,37–6,31)	–
Уровень АСТ < 40 МЕ	36,14 (23,78–48,51)	37,38 (28,18–46,58)	–	81,0 <sup>*</sup> (41,3–120,6)	28,7 (7,8–41,5)	0,01
Уровень АЛТ < 30 МЕ	41,53 (30,42–52,63)	27,63 (21,14–34,12)	0,033	83,6 (36,6–130,9)	31,00 (13,6–48,4)	0,03
Уровень креатинина 50–115 мкмоль/л	110,65 (101,00–120,30)	67,35 (43,90–78,80)	0,001			
Уровень мочевины 2,50–8,32 мкмоль/л	7,24 (5,85–8,63)	4,50 (3,60–5,40)	0,001			
Уровень натрия 135–145 ммоль/л	138,0 (136,0–139,9)	135,7 (132,6–138,9)	–			

- значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов и лимфопению при госпитализации;
- высокую СОЭ и умеренный лейкоцитоз при госпитализации и сохраняющийся при выписке;
- повышенный уровень протеинурии, гематурии и цилиндрурии при поступлении в стационар;
- умеренную гипергликемию при поступлении и при выписке из стационара;
- увеличение уровня АЛТ при госпитализации и 2-кратный рост уровня АЛТ и АСТ при выписке больных из стационара.

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных с легионеллезной (1-я группа) и нелегионеллезной ВП (2-я группа) представлены в табл. 6.

У пациентов с болезнью легионеров достоверно чаще по сравнению с нелегионеллезной ВП отмечалось поражение нижней доли правого легкого ( $p = 0,001$ ). При рентгенологическом исследовании

органов грудной клетки в 1-й группе больных, по сравнению со 2-й группой, регистрировалось долевое ( $p = 0,0001$ ) или 2-стороннее поражение легких ( $p = 0,001$ ). У пациентов с нелегионеллезной ВП пневмоническая инфильтрация чаще распространялась в пределах 1 сегмента ( $p = 0,002$ ). Значительный объем поражения легочной ткани у пациентов с болезнью легионеров подтверждал клинические признаки более тяжелого течения заболевания по сравнению с нелегионеллезной ВП.

Нормализация рентгенологической картины у больных обеих групп наступила на 22,6 сут. (95%-ный ДИ – 18,3–26,9) и на 20,2 сут. (95%-ный ДИ 18,4–22,0) и выявлялась в 71,9 % и 81,1 % случаев соответственно. При окончательном рентгенологическом исследовании частота и характер изменений в легочной ткани – признаки очагового пневмосклероза, адгезивного плеврита в области пневмонической инфильтрации, одиночных булл, очагового

Локализация и объем поражения легочной ткани у больных 1-й и 2-й групп

Локализация и объем поражения легочной ткани	1-я группа		2-я группа		ОШ (95%-ный ДИ)	p
	n	Me (95%-ный ДИ)	n	Me (95%-ный ДИ)		
Справа, верхняя доля	16	0,26 (0,16–0,39)	11	0,18 (0,09–0,30)	1,65 (0,69–3,92)	–
Справа, средняя доля	5	0,08 (0,03–0,18)	11	0,18 (0,09–0,30)	0,41 (0,13–1,27)	–
Справа, нижняя доля	31	0,51 (0,38–0,64)	13	0,23 (0,12–0,33)	3,89 (1,77–8,59)	0,001
Слева, верхняя доля	8	0,13 (0,06–0,24)	4	0,06 (0,02–0,16)	2,19 (0,62–7,69)	–
Слева, нижняя доля	26	0,43 (0,30–0,56)	29	0,47 (0,34–0,60)	0,84 (0,41–1,72)	–
Поражение 1 сегмента	12	0,20 (0,11–0,32)	30	0,48 (0,35–0,61)	0,26 (0,12–0,58)	0,002
Поражение ≥ 2 сегментов	36	0,59 (0,46–0,71)	30	0,50 (0,35–0,61)	1,54 (0,75–3,13)	–
Поражение доли	16	0,26 (0,16–0,39)	1	0,02 (0,00–0,09)	21,69 (2,77–169,61)	0,001
1-сторонний процесс	41	0,70 (0,57–0,81)	58	0,95 (0,84–0,98)	0,16 (0,05–0,52)	0,002
2-сторонний процесс	18	0,30 (0,19–0,43)	3	0,05 (0,01–0,13)	8,23 (2,28–29,72)	0,001
Плевральный выпот	8	0,13 (0,06–0,24)	5	0,08 (0,03–0,18)	1,72 (0,53–5,59)	–

туберкулеза в стадии кальцинации — не различались достоверно между группами (табл. 7).

Сравнение электрокардиографических показателей не выявило достоверных различий между группами больных.

## Заключение

В настоящем исследовании представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных и рентгенологических данных при госпитализации и перед выпиской у пациентов с болезнью легионеров (1-я группа) в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской обл. и у больных с нелегионеллезной ВП (2-я группа), лечившихся в пульмонологическом отделении ГКБ № 33 Екатеринбурга.

Были установлены следующие факторы риска легионеллезной ВП и наиболее частые (типичные) для этой патологии клинико-лабораторные и рентгенологические признаки:

- Лица старшего возраста в большей степени подвержены болезни легионеров, по сравнению с нелегионеллезной ВП ( $p = 0,001$ ).
- Пациенты с легионеллезной ВП, по сравнению с больными нелегионеллезной ВП, в 1,6 раза чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ ( $p = 0,014$  и  $p = 0,008$  соответственно).
- Болезнь легионеров имеет более тяжелое течение по сравнению с ВП другой этиологии, что подтверждается более частым СВР (чаще в 2,4 раза), более длительным пребыванием в ОРИТ ( $p < 0,05$ )

и высокими показателями больничной летальности ( $p < 0,05$ ), в т. ч. в ОРИТ ( $p < 0,05$ ).

- Для болезни легионеров, по сравнению с нелегионеллезной ВП, наиболее характерными в дебюте были фебрильная лихорадка ( $p = 0,001$ ) с ознобом ( $p = 0,0004$ ), малопродуктивный кашель ( $p = 0,0001$ ), одышка ( $p = 0,001$ ).
- При легионеллезной ВП чаще, чем при нелегионеллезной, выявлялись 2-стороннее поражение легких ( $p = 0,001$ ), локализация пневмонической инфильтрации в нижней доле справа ( $p = 0,001$ ) и долевое поражение ( $p = 0,001$ ), тогда как при нелегионеллезной ВП чаще определялась 1-сторонняя локализация пневмонической инфильтрации с поражением 1 сегмента легочной ткани ( $p = 0,002$ ).

Следует отметить, что у больных с легионеллезной ВП, в отличие пациентов с нелегионеллезной ВП, при выписке из стационара выявлено повышение медианного уровня тромбоцитов по сравнению с таковым при поступлении ( $p = 0,001$ ). По данным Л. Хиггинс, умеренный тромбоцитоз (от 400 до  $1\ 000 \times 10^9/\text{л}$ ) является относительно частым феноменом, который может наблюдаться при сильном стрессе, вызванном травмой или операцией, тяжелой инфекцией, хроническом воспалении. В случае болезни легионеров имели место и стресс (со слов больных, "неизвестная", "опасная", "смертельная" болезнь), и тяжелая инфекция [21].

Кроме того, после лечения у пациентов 1-й группы зарегистрировано увеличение в 2,2 раза уровня АСТ ( $p < 0,05$ ) и в 2 раза — уровня АЛТ, по сравнению

Таблица 7

Исход рентгенологических изменений у больных 1-й ( $n = 57$ ) и 2-й ( $n = 53$ ) групп \*

Изменения в легочной ткани	1-я группа		2-я группа		ОШ (95%-ный ДИ)
	n	Me (95%-ный ДИ)	n	Me (95%-ный ДИ)	
Инфильтрация отсутствует	41	0,72 (0,60–0,84)	43	0,81 (0,70–0,92)	0,60 (0,24–1,46)
Локальный пневмосклероз	4	0,10 (0,004–0,190)	4	0,08 (0,002–0,150)	1,32 (0,31–5,65)
Адгезивный плеврит	9	0,22 (0,09–0,35)	5	0,09 (0,01–0,18)	2,70 (0,83–8,80)
Очаговый туберкулез (кальцинаты)	1	0,02 (0,00–0,07)	–	–	–
Буллы	2	0,05 (0,00–0,12)	–	–	–

Примечание: \* – достоверных различий в изменениях легочной ткани между группами больных не установлено.

с исходным значением, в сочетании с повышением содержания эозинофилов ( $p < 0,01$ ), что, возможно, явилось проявлением "нежелательной реакции", в ответ на длительные курсы антибактериальной терапии [22]. Повышение содержания уровня трансминаз после курсов азитромицина в течение 10 дней и левофлоксацина — до 14 дней у больных легионеллезной ВП требует дополнительного анализа.

Эпидемия легионеллеза, ставшая крупнейшей зарегистрированной вспышкой в Российской Федерации, связанная с использованием населением горячей воды из системы центрального водоснабжения, контаминированной *L. pneumophila* [19], предоставила уникальную возможность выявить особенности клинико-лабораторной и рентгенологической картины при болезни легионеров.

Внезапный рост распространенности ВП требует должной оценки случаев "компактной" заболеваемости и госпитализации, анализа связи развития ВП с использованием бытовых водных систем и может оказаться единственным определяющим фактором, позволяющим предположить легионеллезную этиологию.

Комплексный подход, учитывающий эпидемиологические факторы, предшествующие заболеванию, характерные особенности клинико-лабораторных и рентгенологических изменений, будет способствовать своевременной диагностике легионеллезной ВП.

Авторы благодарят главного врача ЦГБ Верхней Пышмы *Е.М. Бубнову* за помощь в сборе клинических данных, проф. *И.С. Тартаковского* (ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва), проф. *Я.Б. Бейкина* (МУ "Диагностический центр лабораторной диагностики", Екатеринбург), к. м. н. *Е.П. Амон* (МУ "Екатеринбургский диагностический центр") за своевременное проведение лабораторных исследований у больных в период эпидемической вспышки, к. т. н. *А.А. Лившица* ("Преображенская клиника", Екатеринбург) за консультативную помощь при статистической обработке материала.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М.; 2003.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006; 8 (1): 54–86.
3. National Vital Statistics Report. Volume 57, Number 14, April 2009. Deaths: Final Date for 2006. Centers for Disease Control and Prevention. Available at [www.cdc.gov/nchs/data/nvcr/nvcr57/nvcr57\\_14.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvcr/nvcr57/nvcr57_14.pdf)
4. Dambrava P.G., Torres A., Valles X. et al. Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur. Respir. J. 2008; 38: 892–901.
5. 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: S27–S72.
6. Epidemiology, pathogenesis and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available at [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Horney B., Ewig S., Tartakovskiy I.S. et al. Legionellosis. In: Bartram J., Chartier Y., Lee J.V., eds. Legionella and prevention of Legionellosis. Geneva: WHO; 2007. 1–27.
8. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. J. A. M. A. 1992; 268: 3452–3455.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Атмосфера; 2006.
10. Mandell L., 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: 27–72.
11. Edelstein P.H., Meyer R.D. Legionella pneumonias. In: Pennington J.E., ed., Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press Ltd.; 1994. 26–43.
12. Harrison T. A multicenter evaluation of the Biotest Legionella urinary antigen EIA. Clin. Microbiol. Infect. 1998; 4 (7): 359–365.
13. Maiwald M., Helbig J., Lück P.C. Laboratory methods for the diagnosis of Legionella infections. J. Microbiol. Meth. 1998; 33: 59–79.
14. Lück P.C., Helbig J.H. et al. Epidemiology and laboratory diagnosis of Legionella infections. J. Lab. Med. 2002; 26 (2 / 3): 174–182.
15. Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф. и др. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмонии в г. Верхняя Пышма. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008; 2: 16–19.
16. Uldum S.A., Molbak K. PCR as a routine method for diagnosis of Legionnaires' disease. In: Marre R. et al., eds. Legionella. Washington: ASM Press; 2002. 213–215.
17. Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and Legionnaire's disease: 25 years of investigation. Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15 (3): 506–526.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
19. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Клиническое течение легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Урал. мед. журн. 2009; 3: 123–133.
20. den Boer J.W., Yzerman E.P.F., Schellekens J. et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 37–43.
21. Хиггинс Л. Расшифровка клинических лабораторных анализов. 3-е изд.: Пер. с англ. под ред. В.Л. Эммануэля. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2008.
22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина (гл. ред.), Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. М.: Эхо; 2009; вып. X.

## Информация об авторах

Бобылева Зинаида Давыдовна – к. м. н., главный терапевт Министерства здравоохранения Свердловской обл.; тел. / факс: (343) 270-18-61, (343) 270-18-69; e-mail: [zbobyleva@mail.ru](mailto:zbobyleva@mail.ru)

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф. кафедры фтизиатрии с курсом пульмонологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии; тел. / факс: (343) 246-44-75, (343) 246-44-75; e-mail: [leshchenkoiv@mail.ru](mailto:leshchenkoiv@mail.ru)

Винокурова Анна Николаевна – врач-ординатор пульмонологического отделения медицинского объединения "Новая больница", тел. / факс: (343) 242-48-42, (343) 246-44-75

Поступила 22.06.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-002-022-07(470.54)

*А.В.Жестков, В.В.Косарев, С.А.Бабанов*

## Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

*A.V.Zhestkov, V.V.Kosarev, S.A.Babanov*

## Chronic obstructive pulmonary disease among residents of a large industrial city: epidemiology and risk factors

### Summary

The authors have analyzed epidemiology of COPD at a large industrial city of the Middle Volga region. Two thousand and sixty three persons (903 men and 1,160 women) of four age groups (30–39 years, 40–49 years, 50–59 years,  $\geq 60$  years) were examined in Kirovsky and Krasnoglinsky districts of Samara. COPD was detected in 14.49 % of the participants (10.76, 10.89, 15.88 and 21.30 % in the age groups, respectively), in 18.72 % of the men and in 11.21 % of the women. The established leading risk factors of COPD were male gender, age, smoking history, ecology hazards, genetic predisposition, education level, marriage status.

**Key words:** epidemiology, chronic obstructive pulmonary disease.

### Резюме

На эпидемиологическом этапе были обследованы 2 063 человека (903 мужчины и 1 160 женщин) 4 возрастных групп (30–39, 40–49, 50–59,  $\geq 60$  лет) в Кировском и Красноглинском районах города Самары. Результаты исследования показали достаточно высокую распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. В общей выборке ХОБЛ была выявлена у 14,49 % от 2 063 обследованных независимо от пола (30–39 лет – 10,76 %, 40–49 лет – 10,89 %, 50–59 лет – 15,88 %, 60 лет и старше – 21,30 %). Среди мужчин ХОБЛ диагностирована в 18,72 % случаев (от 903 обследованных), среди женщин (1 160 обследованных) – в 11,21 % ( $p < 0,001$ ). Доказано, что ведущими факторами риска развития ХОБЛ являются мужской пол, возраст, табакокурение, экологические условия, наследственность, уровень образования, семейный статус.

**Ключевые слова:** эпидемиология, хроническая обструктивная болезнь легких.

В Российской Федерации среди заболеваний органов дыхания хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенной (> 55 % случаев) [1]. Это одна из важнейших проблем здравоохранения. ХОБЛ становится причиной роста временной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности [2]. Прогноз специалистов остается неблагоприятным: ожидается, что к 2020 г. ХОБЛ займет 3-е место среди причин смертности в мире [2–4]. Эксперты Всемирного банка предполагают также глобальное увеличение экономического ущерба от этого заболевания в последующие 20 лет.

В последнее 10-летие ХОБЛ была выделена в особую нозологическую форму, имеющую соответствующую стадийность, а также сформированы новые подходы к трактовке заболевания, методам его диагностики и профилактики [2, 3]. В то же время существовавшая длительное время неоднородность мнений в определении и методах постановки диагноза ХОБЛ, отсутствие четкой классификации не способствовали своевременному выявлению данной патологии, что привело к практически полному отсутствию достоверных сведений о фактической распространенности, факторах риска заболевания и региональных особенностях [5, 6]. Изучения частоты ХОБЛ особенно актуально в связи с ухудшени-

ем экологической обстановки, широкой распространенностью табакокурения, влиянием профессиональных вредностей, поздней диагностикой бронхообструктивного синдрома [4–7].

Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологии и факторов риска ХОБЛ в экологических и климатических условиях Самары – крупного промышленного центра Среднего Поволжья.

### Материалы и методы

Была сформирована случайная выборка взрослого населения Кировского и Красноглинского районов Самары, обслуживающегося в поликлинических отделениях ММУ "Медико-санитарная часть № 5" (Кировский район) и ММУ "Городская больница № 7" (Красноглинский район). Экологическую обстановку в индустриально развитом Кировском районе формируют такие крупные промышленные предприятия, как ОАО "Самарский металлургический завод", ОАО "Моторостроитель", Самарская и Безымянская ТЭЦ, ОАО "Авиакор". По сводным данным территориального управления Роспотребнадзора, среди вредных веществ, оказывающих наибольшее влияние на бронхолегочную систему, в Кировском районе преобладают сернистый ангидрид, оксиды углерода и азота, летучие органические смеси, аммиак,

Таблица 1  
Распространенность ХОБЛ среди мужчин и женщин

Возрастная группа, лет	Мужчины		Женщины		Общая выборка	
	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)
30–39	238	29 (12,18)	301	29 (9,63)	539	58 (10,76)
40–49	229	33 (14,41)	276	22 (7,97*)	505	55 (10,89)
50–59	248	53 (21,37)	325	38 (11,69**)	573	91 (15,88)
≥ 60	188	54 (28,72)	258	41 (15,89**)	446	95 (14,49)
Всего	903	169 (18,72)	1 160	130 (11,21***)	2 063	299 (14,49)

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с обследованными мужчинами из соответствующих возрастных групп.

хлористый водород, сажа, фтористые соединения, формальдегид, фенол, ацетон, бензин. Их концентрация превышает допустимый уровень. Этот район города был отнесен к экологически неблагоприятным, в отличие от Волжского склона и прилегающих к нему микрорайонов (Красноглинский район). В Красноглинском районе, кроме ОАО "СНТК им. Н.Д. Кузнецова" (конструкторское бюро), отсутствуют крупные промышленные предприятия и магистрали городского значения. Эта территория города хорошо аэрируется и озеленена в достаточной степени. Выбросы в атмосферу в Красноглинском районе характеризовались меньшим количеством вредных веществ и более низкой суммарной концентрацией, чем в Кировском районе. В основном преобладали летучие органические смеси, пары бензина, хлористый водород и сажа. При проведении клинико-эпидемиологического исследования этот участок города был отнесен к экологически благополучным.

На эпидемиологическом этапе прошли обследование 2 063 человека (903 мужчины и 1 160 женщин) в 4 возрастных группах: 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, ≥ 60 лет (планировалось обследовать 2 800 человек – по 350 человек в каждой возрастной группе среди мужчин и женщин, ответ на исследование составил 73,68 %), т. е. анализ эпидемиологических особенностей ХОБЛ проводился среди людей молодого, зрелого и старшего возраста. Чтобы выявить истинную распространенность ХОБЛ, на основании анкеты Европейского сообщества угля и стали (1993) был разработан стандартизированный вопросник, учитывающий особенности как эпидемиологического, так и социологического исследования [7, 8]. Все пациенты с респираторными жалобами прошли углубленное клинико-функциональное обследование с обязательным проведением компьютерной пневмотахографии.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев программы "Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ" [4] и клинических рекомендаций по пульмонологии, разработанных и рекомендованных Российским респираторным обществом [2, 3, 6, 9].

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали достаточно высокую распространенность ХОБЛ среди населения Самары. В общей выборке заболевание было выяв-

лено у 14,49 % из 2 063 обследованных (в группе 30–39 лет – у 10,76 %, 40–49 лет – у 10,89 %, 50–59 лет – у 15,88 %, ≥ 60 лет – у 21,30 %). Диагноз ХОБЛ был установлен у 18,72 % из всех 903 обследованных мужчин и у 11,21 % из 1 160 женщин ( $p < 0,001$ ). Среди мужчин 30–39 лет распространенность ХОБЛ составила 12,18 %, 40–49 лет – 14,41 %, 50–59 лет – 21,37 % ( $p > 0,05$ ), ≥ 60 лет – 28,72 % ( $p > 0,05$ ). У женщин в возрастной группе 30–39 лет ХОБЛ была диагностирована в 9,63 % случаев ( $p < 0,05$ ), 40–49 лет – в 7,97 % ( $p > 0,05$ ), 50–59 лет – в 11,69 %, ≥ 60 лет – в 15,89 % (табл. 1).

При анализе респираторного анамнеза выявлено, что среди обследованных с установленным в ходе эпидемиологического исследования диагнозом ХОБЛ 31 человек (2 человека в возрастной группе 40–49 лет, 8 человек в возрастной группе 50–59 лет, 21 человек в возрастной группе ≥ 60 лет) состоял на диспансерном учете по поводу заболевания дыхательной системы (хронического обструктивного бронхита, ХОБЛ), течение которого было средне-тяжелым или тяжелым. Лица с ранее определенным диагнозом составляют 1,5 % от общей выборки обследованных (10,37 % от общего числа лиц с диагнозом ХОБЛ, установленным в ходе эпидемиологического исследования). Это свидетельствует о значительной гиподиагностике ХОБЛ на амбулаторном этапе: регистрируются, как правило, только случаи со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Среди курящих мужчин ХОБЛ выявлена в 32,04 % случаев, среди некурящих – в 6,22 % (относительный риск (ОР) = 5,1511; этиологическая фракция (ЭФ) = 80,59 %). У обследованных женщин ХОБЛ обнаружена в 22,83 % случаев среди курящих и в 9,78 % – среди некурящих (ОР = 2,3344; ЭФ = 57,16 %). В табл. 2 и 3 представлена зависимость распространенности ХОБЛ от табакокурения в различных возрастных группах.

Значима и зависимость распространенности ХОБЛ от интенсивности табакокурения. Среди мужчин, выкуривающих до 10 сигарет в сутки, доля больных ХОБЛ составляет 22,43 %. Мужчины, выкуривающие 10–20 сигарет в сутки, болеют ХОБЛ значительно чаще (34,35 %). Среди мужчин, выкуривающих > 20 сигарет в сутки, ХОБЛ встречается еще чаще – в 37,0 % случаев. Среди женщин, выкуривающих в сутки до 10 сигарет, ХОБЛ была выявлена в 18,18 % случаев, среди выкуривающих 10–20 сигарет – в 24,0 %.

Таблица 2

## Распространенность ХОБЛ среди курящих и некурящих мужчин

Возрастная группа, лет	Всего	Некурящие		Курящие	
		всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)
30–39	238	90	8 (2,22)	148	27 (18,24*)
40–49	229	109	4 (3,67)	120	29 (24,17*)
50–59	248	146	9 (6,16)	102	44 (43,14*)
≥ 60	188	121	14 (11,57)	67	40 (59,70*)
<b>Всего</b>	<b>903</b>	<b>466</b>	<b>29 (6,22)</b>	<b>437</b>	<b>140 (32,04*)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с некурящими.

Таблица 3

## Распространенность ХОБЛ среди курящих и некурящих женщин

Возрастная группа, лет	Всего	Некурящие		Курящие	
		всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)
30–39	301	232	16 (6,89)	69	13 (18,84**)
40–49	276	251	17 (6,77)	25	5 (20,00*)
50–59	325	305	32 (10,49)	20	6 (30,00*)
≥ 60	258	245	36 (14,69)	13	5 (38,46)
<b>Всего</b>	<b>1 160</b>	<b>1 033</b>	<b>101 (9,78)</b>	<b>127</b>	<b>29 (22,83*)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с некурящими.

Установлено, что среди мужчин, подверженных частым острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), ОР развития ХОБЛ в 1,99 раза выше, а среди женщин – в 2,02 раза выше, чем среди редко болеющих. Так, у мужчин 30–39 лет ХОБЛ была диагностирована в 10,10 % и 22,50 % случаев среди редко и часто болеющих ОРЗ соответственно, 40–49 лет – в 12,10 % и 25,64 %, 50–59 лет – в 17,95 % и 33,96 %, ≥ 60 лет – в 25,00 % и 40,91 % (табл. 4). В общей мужской популяции ХОБЛ была диагностирована у 114 человек из 727 (15,68 %) редко болеющих ОРЗ и у 55 человек из 176 (31,25 %) часто болеющих ОРЗ ( $p < 0,01$ ; ОР = 1,9929; ЭФ = 49,83 %).

Среди женщин 30–39 лет ХОБЛ была выявлена в 7,79 % и 15,71 % случаев среди редко и часто болеющих ОРЗ соответственно, 40–49 лет – в 6,70 % и 13,46 %, 50–59 лет – в 9,63 % и 21,82 %, ≥ 60 лет – в 13,53 % и 25,49 % (табл. 5). В общей популяции обследованных женщин при анализе эпидемиологической характеристики ХОБЛ по признаку редко и часто болеющих, среди первых заболевание диагностируется у 87 женщин из 932 (9,33 %) и среди вторых – у 43 из 228 (18,86 %) (ОР = 2,0214; ЭФ = 50,53 %;  $p < 0,01$ ).

ХОБЛ была диагностирована у 13,33 % мужчин, живущих в экологически благополучном Красноглинском районе, и у 23,72 % мужчин, проживающих

Таблица 4

## Зависимость распространенности ХОБЛ среди мужчин от частоты ОРЗ

Возрастная группа, лет	Редко болеющие		Часто болеющие	
	Всего, n	Больные ХОБЛ, n (%)	Всего, n	Больные ХОБЛ, n (%)
30–39	198	20 (10,10)	40	9 (22,50)
40–49	190	23 (12,10)	39	10 (25,64*)
50–59	195	35 (17,95)	53	18 (33,96*)
≥ 60	144	36 (25,00)	44	18 (40,91)
<b>Всего</b>	<b>727</b>	<b>114 (15,68)</b>	<b>176</b>	<b>55 (31,25**)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с группой редко болеющих.

Таблица 5

## Зависимость распространенности ХОБЛ среди женщин от частоты ОРЗ

Возрастная группа, лет	Редко болеющие		Часто болеющие	
	Всего, n	Больные ХОБЛ, n (%)	Всего, n	Больные ХОБЛ, n (%)
30–39	231	18 (7,79)	70	11 (15,71)
40–49	224	15 (6,70)	52	7 (13,46)
50–59	270	26 (9,63)	55	12 (21,82*)
≥ 60	207	28 (13,53)	51	13 (25,49)
<b>Всего</b>	<b>932</b>	<b>87 (9,33)</b>	<b>228</b>	<b>43 (18,86**)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с группой редко болеющих.

в экологически неблагоприятном Кировском районе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, относительный риск развития ХОБЛ среди мужчин, проживающих в экологически неблагоприятном районе, в 1,78 раза выше ( $OR = 1,7794$ ;  $ЭФ = 43,80$  %). У женщин ХОБЛ выявлена в 9,04 % случаев в экологически благополучном Красноглинском районе и в 13,11 % – в Кировском районе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, относительный риск развития ХОБЛ у женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе, в 1,45 раза выше ( $OR = 1,4502$ ;  $ЭФ = 31,10$  %). В табл. 6 и 7 представлена зависимость распространенности ХОБЛ от экологических условий в различных возрастных группах среди мужчин и женщин.

Несомненно, повышенное содержание в атмосферном воздухе различных химических аэрозолей: сернистого газа, окислов азота и других вредных веществ вызывает транзиторное повышение реактивности бронхов, бронхоконстрикцию, и поэтому проживание на загрязненных территориях можно расценивать как фактор риска развития заболеваний органов дыхания, в т. ч. ХОБЛ.

Выявлена зависимость распространенности ХОБЛ от образования человека, которое предопределяет уровень санитарной культуры и распространенность в популяции различных вредных привычек, провоцирующих развитие респираторных симптомов, в т. ч. табакокурения. ХОБЛ встречается среди мужчин с незаконченным средним образованием в 31,16 % случаев, среди мужчин со средним и средне-специальным образованием – в 18,59 %, среди мужчин с высшим образованием – в 10,81 % случаев. Среди женщин с незаконченным средним образованием ХОБЛ выявлена в 23,92 % случаев, со средним образованием – в 6,02 %, с высшим образованием – в 3,26 % случаев.

ХОБЛ диагностирована в 31,93 % случаев у мужчин с заболеваниями легких в семейном анамнезе и в 16,71 % – у мужчин без семейного анамнеза ( $p < 0,05$ ;  $OR = 1,9108$ ;  $ЭФ = 47,67$  %). У женщин с патологией легких в семейном анамнезе ХОБЛ обнаружена в 22,13 % случаев и в 8,30 % – у женщин без отягощенной наследственности по заболеваниям легких ( $p < 0,05$ ;  $OR = 2,6662$ ;  $ЭФ = 62,50$  %).

Эти данные подтверждаются мнением акад. РАМН проф. А.Г. Чучалина и других исследователей [2, 5] о том, что любые этиологические факторы риска ХОБЛ (внешние аэрозоли, табакокурение) оказывают свое действие на фоне имеющейся наследственной предрасположенности, проявляющейся в большей чувствительности рецепторов слизистой оболочки бронхов к аэрополлютантам, и снижения местной иммунологической реактивности, способствующего бактериальному инфицированию и возникновению инфекционнозависимых обострений ХОБЛ.

Среди мужчин  $OR$  развития ХОБЛ выше в 2,91 раза у лиц с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, ринит), чем у не имеющих их (распространенность ХОБЛ составила 35,43 % и 12,17 % соответственно;  $OR = 2,9113$ ;  $ЭФ = 65,65$  %). У женщин  $OR$  возникновения ХОБЛ в 2,72 раза выше среди лиц с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей (19,06 % случаев, по сравнению с 7,01 % у женщин без данной патологии;  $OR = 2,7189$ ;  $ЭФ = 63,22$  %). Повышенная распространенность ХОБЛ в этом случае, очевидно, связана с тем, что при хроническом тонзиллите, который является очагом постоянной инфекции, бронхиальное дерево становится более уязвимым, а при рините происходит нарушение обезвреживания микроорганизмов и элиминации пылевых и химических аэрозолей из верхних дыхательных путей.

**Таблица 6**  
**Зависимость распространенности ХОБЛ среди мужчин от экологических условий**

Возрастная группа, лет	Экологически неблагоприятный район		Экологически благополучный район	
	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)
30–39	121	19 (15,70)	117	10 (8,55)
40–49	120	21 (17,50)	109	12 (11,01)
50–59	131	37 (28,24)	117	16 (13,68*)
≥ 60	96	34 (35,42)	92	20 (21,74)
<b>Всего</b>	<b>468</b>	<b>111 (23,72)</b>	<b>435</b>	<b>58 (13,33**)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с проживающими в экологически неблагоприятном районе.

**Таблица 7**  
**Зависимость распространенности ХОБЛ среди женщин от экологических условий**

Возрастная группа, лет	Экологически неблагоприятный район		Экологически благополучный район	
	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)	всего, n	больные ХОБЛ, n (%)
30–39	163	19 (11,66)	138	10 (3,25)
40–49	140	14 (10,00)	136	8 (5,88)
50–59	176	22 (12,50)	149	16 (10,74)
≥ 60	139	26 (18,71)	119	15 (12,61)
<b>Всего</b>	<b>618</b>	<b>81 (13,11)</b>	<b>542</b>	<b>49 (9,04*)</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с проживающими в экологически неблагоприятном районе.



В общей выборке мужчин ХОБЛ встречалась в 1,32 раза чаще среди злоупотребляющих алкоголем (ОР = 1,3178; ЭФ = 24,12 %), чем при умеренном употреблении алкоголя (распространенность заболевания – 23,26 % и 17,65 % соответственно). Аналогичная ситуация наблюдается и в женской популяции: случаи ХОБЛ встречаются в 1,19 раза чаще у злоупотребляющих алкоголем – в 13,21 % (ОР = 1,1998; ЭФ = 16,65 %), чем среди употребляющих его в умеренном количестве (11,01 %).

## Заключение

Таким образом, впервые были изучены распространенность и факторы риска ХОБЛ в крупном промышленном центре Среднего Поволжья – Самаре. На основе методов клинической эпидемиологии и доказательной медицины определен ОР развития ХОБЛ среди лиц, экспонированных к воздействию различных факторов риска.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными в других крупных промышленных центрах Российской Федерации. Так, истинная распространенность ХОБЛ составила 14,49 % случаев среди всех обследованных и была диагностирована у 18,71 % мужчин и 11,21 % женщин.

Ведущими факторами риска являются пожилой возраст, мужской пол, табакокурение, перенесенные респираторные инфекции, хронические заболевания верхних дыхательных путей, экологическое неблагополучие в районе проживания, отсутствие семьи, низкий образовательный уровень, злоупотребление алкоголем.

## Литература

1. Величковский Б.Т. О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы. Пульмонология 2007; 3: 5–9.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М.: Медицина; 2004. 7–34.
3. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007; 2: 5–10.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
5. Жестков А.В., Бабанов С.А., Косарев В.В. Эволюция представлений о хронической обструктивной болезни легких. Самар. мед. журн. 2008; 2: 3–6.
6. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2005; 3: 101–109.
7. Бабанов С.А. Распространенность табакокурения среди городского населения Самары и факторы, ее определяющие. Тер. арх. 2008; 1: 69–73.
8. Ядов В.А. Социологическое исследование: методология, программа, методы. М.; 1987. 23–29.
9. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: Атмосфера; 2007.

## Информация об авторах

*Жестков Александр Викторович* – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, главный аллерголог-иммунолог Минздравсоцразвития Самарской обл.; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru

*Косарев Владислав Васильевич* – д. м. н., проф., зав. кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, главный профпатолог Минздравсоцразвития Самарской обл.; тел.: (846) 241-92-87; e-mail: info@samsmu.ru

*Бабанов Сергей Анатольевич* – д. м. н., ассистент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 241-92-86; e-mail: s.a.babanov@mail.ru

Поступила 25.06.09  
© Коллектив авторов, 2009  
**УДК 616.24-036.12-02**

## Распространенность хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, по данным патолого-анатомических исследований, на юге Западной Сибири

МУЗ "Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова": 644112, Омск, ул. Перелета, 7

*N.V.Bagisheva, N.V.Ovsyannikov, A.M.Kochetov*

## Prevalence of chronic obstructive respiratory diseases according to data of pathologic investigations in the South of Western Siberia

### Summary

Prevalence of COPD and bronchial asthma was studied at the largest city of Western Siberia using retrospective analysis of 1,121 reports of pathologic examination. Of them, 58.8 % had morphological signs of chronic respiratory diseases with bronchial obstruction.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, bronchial asthma, prevalence, pathologic examination.

### Резюме

На основании ретроспективного анализа 1 121 протокола патологоанатомических исследований в крупном промышленном центре Юга Западной Сибири изучена распространенность хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Установлено, что 58,8 % умерших имели морфологические проявления хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, распространенность, патологоанатомические исследования.

Изучение распространенности хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение для общества, поскольку оказывает влияние на организацию и проведение медицинских программ, направленных на профилактику и лечение этой патологии, на планирование расходов на здравоохранение, на инвалидизацию населения и смертность от этих заболеваний. Наиболее распространены хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА).

По определению GOLD пересмотра 2003 г., ХОБЛ – "заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы" [1]. БА – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором задействованы многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, кото-

рая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [2]. Существовавшие в литературе разночтения в определении ХОБЛ в 90-е гг. оказали негативное влияние на постановку этого диагноза и оценку его распространенности [3, 4]. Так, в Омске распространенность ХОБЛ (J.44) за период 1994–2005 гг. увеличилась в 52,8 раза, поскольку изменился подход к шифровке заболевания, в то же время в группе J.40–44 за этот период распространенность увеличилась всего на 10 % [5].

Диагностические критерии БА четко определены, однако проблема ее своевременной диагностики до сих пор не решена. Примерно у 86 % больных, страдающих БА, в течение всей жизни это заболевание не выявляется, а у остальных 14 % – диагностируется через несколько лет после своего начала [6].

ХОБЛ широко распространена. В США в период 1988–1994 гг., по данным статистики обращений к врачу, среди пациентов в возрасте 25–75 лет у 6,9 % была ХОБЛ легкой тяжести и у 6,6 % – средней [7]. В Великобритании распространенность ХОБЛ среди взрослых достигает 50 % [8], в России – от 1 100 до 4 500 случаев на 100 000 населения [9]. При этом показатели заболеваемости, выявленные по данным обращаемости, в 3,8 раза ниже, чем полученные в ходе эпидемиологического обследования [10]. Распространенность БА, по результатам эпидемиологических исследований, в разных странах составляет 8–10 % среди взрослых и 10–15 % среди детей; при

этом распространенность по данным обращаемости ниже в 2,9 раза [10, 11].

Заболеваемость ХОБЛ зависит от климатических условий. Чем севернее территория и чем жестче климат, тем более распространена данная патология [12, 13]. В России самый высокий показатель — в Западно-Сибирском регионе, где сочетаются суровый климат и высокая антропогенная нагрузка: по данным обращаемости, он составляет до 4 505 случаев на 100 000 населения [9, 14]. ХОБЛ характеризуется стертой манифестацией в дебюте. Она диагностируется через 15–20 лет после начала, когда проявляется "накопительный эффект" курения и иных факторов риска, и поэтому относится к болезням 2-й половины жизни [4, 15]. Распространенность БА напрямую зависит от состояния окружающей среды и антропогенной нагрузки, при этом и у пожилых людей, и у более молодых ее показатели сходны [2, 10].

Среди причин смерти у людей старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место в мире, и эта тенденция неуклонно растет, хотя у лиц в возрасте до 45 лет уровень смертности от ХОБЛ невелик и примерно одинаков у мужчин и женщин. После 70 лет смертность от ХОБЛ у мужчин в 2 раза выше, а после 85 лет — в 3,5 раза выше, чем у женщин [1, 4, 9]. Данные о смертности от БА малодостоверны, особенно в возрастных группах старше 35 лет. Они имеют низкую чувствительность, но высокую специфичность [2].

Большой интерес представляет оценка распространенности БА и ХОБЛ по материалам аутопсии. *R. Mitchell et al.* считали этот метод "золотым стандартом" диагностики заболеваний легких, сопровождающихся обструкцией бронхов [16]. Интересно, что в Дании, по данным аутопсии, распространенность ХОБЛ очень высока и составляет 24,9 %, при этом почти у 1/2 умерших при жизни показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с были нормальными [17].

Цель настоящего исследования — определить распространенность хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, по материалам протоколов патологоанатомических вскрытий в крупном промышленном центре юга Западной Сибири.

## Материалы и методы

Исследование было ретроспективным и проводилось на базе прозекутуры Кировского округа при МУЗ "Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова". В данном патологоанатомическом отделении проводились вскрытия умерших в 3 крупных лечебных учреждениях г. Омска — ОГКБ № 1, БСМП № 1, ГБ № 9. Эти стационары являются многопрофильными, в них имеются отделения терапевтического, неврологического, кардиологического, пульмонологического и хирургического профиля, госпитализация осуществляется по скорой и неотложной помощи, поэтому смерть людей происходила от самых разных причин.

Проведен анализ протоколов вскрытий умерших, в которых отражены клинический и патолого-анатомический диагноз по 4 разделам: основное заболевание, фоновое, осложнения основного заболевания и сопутствующие заболевания. Оценены макроскопическое описание бронхов, легких и сердца (толщина стенки правого желудочка), гистологическое описание бронхов, сосудов и легочной ткани и патологоанатомический эпикриз, в котором описаны основное заболевание и непосредственная причина смерти. Оценивалось наличие хронической обструктивной патологии органов дыхания, обозначаемой в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как J41–J45. Проведен анализ 1 121 протокола вскрытий умерших от разных причин в 2005 г. При этом ХОБЛ и БА обнаруживались как основные или фоновые заболевания, но чаще — как сопутствующие. Были выделены несколько групп: 1-я группа — заболевания групп J41–J45 как основные или сопутствующие и в клиническом, и в патологоанатомическом диагнозе; 2-я группа — J41–J45 как основные или сопутствующие только в клиническом диагнозе; 3-я группа — J41–J45 как основные или сопутствующие только в патологоанатомическом диагнозе; 4-я группа — J41–J45 как основные или сопутствующие и в клиническом, и в патологоанатомическом диагнозе; 5-я группа — при макроскопическом или микроскопическом исследовании описаны признаки хронического воспаления, но указаний на J41–J45 нет ни в клиническом, ни в патологоанатомическом диагнозе. При внутреннем исследовании органов дыхания описаны стенка и содержимое бронхов, характер мокроты, воздушность легочной ткани. Макроскопические изменения в стенке бронхов разделены в зависимости от их выраженности на 4 стадии: 0 стадия — стенка эластичная, ровная; I стадия — гиперемия слизистой оболочки, в просвете небольшое количество слизистой мокроты; II стадия — стенка бронха уплотнена, утолщена, в просвете слизисто-гнойная мокрота; III стадия — склероз стенки, бронхи выступают на разрезе в виде пеньков, в просвете слизисто-гнойная или гнойная мокрота. В описании сердца указывалась толщина стенки правого желудочка. При гистологическом исследовании обращали внимание на наличие хронического воспаления в стенке бронхов, перибронхиального и периваскулярного склероза, ателектазов, эмфиземы, пневмосклероза в легочной ткани.

За 2005 г. в отделении проведено 1 200 вскрытий, из них для анализа был предоставлен 1 121 протокол (93,42 %), остальная часть (79 протоколов — 6,58 %) на момент исследования находилась на доработке или была изъята по различным причинам.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Biostat* и *Excel*. Данные представлены как  $mean \pm SD$ . Достоверность различий внутри одной группы определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждения

Основную часть умерших составили лица среднего и пожилого возраста (средний возраст > 60 лет), соотношение мужчин и женщин было примерно равным. По социальному статусу большинство из них были инвалидами и пенсионерами, при небольшом проценте рабочих, служащих и учащихся (табл. 1). Не работали в большинстве своем лица молодого и среднего возраста, социально дезадаптированные, без определенного места жительства, с хронической алкогольной интоксикацией в качестве сопутствующего или фонового заболевания.

Тела умерших доставлялись в прозектуру из хирургических, терапевтических, неврологических, нейрохирургических, пульмонологических, торакального и кардиоинфарктного отделений. Причинами смерти были различные заболевания, частота которых представлена в табл. 2.

К числу прочих нами отнесены нозологические формы, которые встречались единично: язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, желчекаменная болезнь (ЖКБ), хронический панкреатит, рожистое воспаление, флегмоны, абсцесс, гангрена различных локализаций, энцефалопатия различной этиологии, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет и его осложнения, бактериальный эндокардит, гипертоническая болезнь, неспецифический язвенный колит, системные заболевания соединительной ткани. Осложнения данных заболеваний привели к развитию отека головного мозга, фатальной сердечной, дыхательной, полиорганной недостаточности, инфекционно-токсическому шоку и прочим осложнениям, несовместимым с жизнью (гемотампонаде сердца, почечно-печеночной недостаточности, гепатаргии, перитониту, уремии, тиреотоксическому сердцу).

Для определения распространенности хронической обструктивной патологии был проведен детальный анализ клинического и патологоанатомического диагнозов (табл. 3).

**Таблица 1**  
Распределение умерших по возрасту, полу, социальному статусу

	n	%
Средний возраст	60,99 ± 15,44	–
Социальный статус		
Рабочие	62	5,53
Служащие	47	4,19
Неработающие	192	17,13
Пенсионеры	545	48,62
Учащиеся	5	0,45
Инвалиды I группы	53	4,73
Инвалиды II группы	196	17,48
Инвалиды III группы	21	1,87
Пол		
Мужчины	594	52,99
Женщины	527	47,01

Из табл. 3 следует, что лишь в небольшом проценте случаев хроническая обструктивная патология является основной (2,05 %), чаще всего это сопутствующее заболевание, которое не всегда диагностируется при жизни, а выявляется только при вскрытии. Причем изменения, макроскопически определяемые на ауто-

**Таблица 2**  
Характеристика места и причин смерти

	n	%
<b>Стационар</b>		
БСПМ № 1	738	65,8
ОГКБ № 1	201	17,93
ГБ № 9	155	13,83
Родильный дом № 5	1	0,09
<b>Дома</b>	26	2,32
<b>Отделения</b>		
хирургическое	286	25,5
терапевтическое	285	25,42
неврологическое и нейрохирургическое	267	23,82
пульмонологическое и торакальной хирургии	94	8,39
кардиоинфарктное	79	7,05
урологическое и хронического гемодиализа	46	4,1
гематологическое	42	3,75
травматологическое	3	0,27
<b>Средняя длительность пребывания в стационаре</b>	8,36 ± 0,36	
До 1 сут.	145	12,9
От 1 до 30 сут.	953	85
> 30 сут.	23	2,05
<b>Основное заболевание как причина госпитализации</b>		
Острый инфаркт головного мозга, кровоизлияние в головной мозг	387	34,52
Злокачественные новообразования различной локализации	104	9,28
Пневмония	59	5,26
Гепатит, цирроз	58	5,17
Сахарный диабет	43	3,84
Лейкоз	25	2,23
ХОБЛ, БА	23	2,05
Острый инфаркт миокарда	22	1,96
Острая сосудистая болезнь кишечника	13	1,16
Туберкулез легких	9	0,8
Прочие	387	34,52
<b>Непосредственная причина смерти</b>		
Отек головного мозга	274	22,66
Инфекционно-токсический шок	146	13,02
Полиорганная недостаточность	113	10,08
Острая и хроническая легочно-сердечная недостаточность	110	9,81
Тромбоз эмболия легочной артерии	67	5,98
Геморрагический шок	32	2,85
Кардиогенный шок	31	2,76
Отек легких	28	2,49
Дыхательная недостаточность	23	2,05
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	17	1,52
Почечно-печеночная недостаточность, уремия	12	1,07
Прочее	268	23,9

Таблица 3  
Распространенность хронической обструктивной патологии

Диагноз по МКБ-10	Клинический диагноз				Патологоанатомический диагноз			
	основное	фоновое	осложнение	сопутствующее	основное	фоновое	осложнение	сопутствующее
J41	0	21	6	162	0	31	10	153
J43	0	0	5	1	0	21	9	1
J44	18	16	10	134	21	20	21	123
J45	5	0	0	0	5	0	0	0
Всего	23	37	21	297	26	72	40	277
Итого	378				415			
%	33,72				37,02			

псии, свидетельствуют уже на II–III стадии заболевания, тогда как на начальных стадиях имеются лишь функциональные нарушения.

При анализе совпадений клинического и патологоанатомического диагнозов в протоколах аутопсий (табл. 4) установлено, что в 25,60 % случаев имеются указания на ХОБЛ или БА в качестве основного или сопутствующего заболевания и в клиническом и в патолого-анатомическом диагнозе. Следовательно, у данных пациентов клинические проявления сопровождались морфологическими изменениями в бронхах, что можно трактовать как позднюю стадию заболевания. В 8,12 % случаев имелись только клинические проявления ХОБЛ, что указывает на начальную стадию заболевания. У 11,42 % при жизни диагноз ХОБЛ вообще не был распознан, хотя макро- и микроскопические изменения в бронхиальном дереве были четкими.

Таким образом, у 25 % жителей Омска среднего и старшего возраста имеются клинические проявления хронической обструктивной патологии легких, подтвержденные на аутопсии, а если брать во внимание ранние клинические проявления заболевания и не диагностированные при жизни случаи, то этот процент может повыситься до 45,14 %. Анализ макроскопических изменений стенки бронхиального дерева, описанных врачом-патологоанатомом при заполнении протокола, показал различную степень выраженности патологии – от гиперемии слизистой оболочки до склероза стенки (табл. 5).

Воздушность легочной ткани была снижена у 70 % исследованных, повышена – у 10 %. Толщина стенки правого желудочка колебалась от 0,2 до 1,7 см, в среднем составил  $0,393 \pm 0,004$  см.

По гистоморфологическим описаниям изменений внутренних органов анализировались состояние

бронхиальной стенки, сосудов и легочной ткани. В бронхиальной стенке обнаруживались изменения, характерные для хронического воспаления или перибронхиального склероза, в стенке сосудов – периваскулярный склероз, в легочной ткани имеются признаки ателектазов, эмфиземы или пневмонической инфильтрации (табл. 6).

Микроскопические исследования подтверждают высокую частоту нарушений в бронхиальном дереве, характерных для различных стадий ХОБЛ, эмфиземы, пневмосклероза. Примерно у 50 % людей старше 60 лет, живущих в крупном промышленном городе с большим количеством автомобильного транспорта, выявляются в бронхах изменения, свойственные ХОБЛ, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

## Заключение

1. По данным протоколов аутопсии, в Омске хроническая патология дыхательных путей как основное заболевание, приведшее к летальному исходу, встречается в 2,05 % случаев (у 2 051 на 1 000 000 человек).
2. В 25,6 % случаев имелись клинические и морфологические проявления ХОБЛ как сопутствующего заболевания, которое в большинстве случаев

Таблица 5  
Макроскопические изменения бронхиальной стенки

Стадия	Количество	%
0	462	41,21
I	21	1,87
II	323	28,81
III	315	28,10
Всего	659	58,79

Таблица 6  
Гистологические изменения бронхолегочной системы

Локализация	Изменения	Количество	%
Бронхи	Хроническое воспаление	115	10,26
	Перибронхиальный склероз	304	27,12
Сосуды	Периваскулярный склероз	119	10,62
Легочная ткань	Ателектазы	156	13,92
	Эмфизема	149	13,29
	Пневмония	174	15,52

Таблица 4  
Совпадения клинического и патологоанатомического диагнозов

Диагноз по МКБ-10	Количество	%
J45, J44 в клиническом и патологоанатомических диагнозах	287	25,60
J45, J44 только в клиническом диагнозе	91	8,12
J45, J44 только в патологоанатомическом диагнозе	128	11,42
J45, J44 ни в клиническом, ни в патологоанатомическом диагнозах	615	54,86

при отсутствии адекватной терапии, способствовало прогрессированию основного патологического процесса.

3. В 58,8 % случаев аутопсии при исследовании органов дыхания обнаруживались макроскопические проявления ХОБЛ.
4. Гистоморфологическое исследование подтверждает высокую частоту поражения бронхиального дерева у людей, проживающих в крупном промышленном центре Западной Сибири, что обусловлено суровыми климатическими условиями и значительной концентрацией аэрополлютов промышленных предприятий, автомобильного транспорта, табачного дыма.
5. Высокая распространенность хронической обструктивной патологии требует улучшения качества ранней диагностики и своевременного начала базисной терапии, чтобы предупредить прогрессирование заболеваний.

## Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. М.: Атмосфера; 2003.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: Атмосфера; 2003.
4. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003.
5. Багишева Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. Некоторые аспекты проблемы. Омск. науч. вестн. Прил., Ч. III 2006; 3 (37): 97–101.
6. Голевцова З.Ш., Багишева Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–53.
7. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS / ERS, пересмотр 2004): Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2005: 96.
8. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108 (2): 43–52.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 2000.
10. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России. Пульмонология 2006; 4: 83–88.
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006.
12. Колпакова А.Ф. О связи нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких со степенью антропогенного загрязнения среды обитания населения крайнего Севера. Пульмонология 2003; 3: 28–31.
13. Логвиненко И.И. Хронические неспецифические заболевания легких – биологический индикатор экологического благополучия крайнего Севера. Пульмонология 1997; 2: 52–54.
14. Скачков М.В., Шульга И.А., Скачкова М.А. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей населения в регионах с разной антропогенной нагрузкой. Пульмонология 2004; 3: 43–48.
15. Orozco-Levi M., Garcia-Aymerich J., Villar J. et al. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 542–546.
16. Mitchell R.S., Maisel J.C., Dart G.A., Silvers G.W. The accuracy of the death certificate in reporting cause of death in adults. With special reference to chronic bronchitis and emphysema. Am. Rev. Respir. Dis. 1971; 104: 844–850.
17. Jensen H.H., Godfredsen N.S., Lange P., Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. Eur. Respir. J. 2006; 28: 781–785.

### Информация об авторах

Багишева Наталья Викторовна – к. м. н., врач-пульмонолог Омской городской клинической больницы № 1 им. А.Н.Кабанова; тел.: 8 (3812) 74-45-25; e-mail: ppi100@rambler.ru  
Овсянников Николай Викторович – к. м. н., главный пульмонолог Департамента здравоохранения Омска, заведующий пульмонологическим отделением Омской городской клинической больницы № 1 им. А.Н.Кабанова; тел.: 8 (3812) 74-45-25; e-mail: niklajjovs@rambler.ru  
Кочетов Александр Михайлович – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Омской городской клинической больницы № 1 им. А.Н.Кабанова; e-mail: ogkb-1@mail.ru

Поступила 22.10.07

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.233-007.271-036.12(571)

*Н.С.Айрапетова, М.А.Рассулова, Е.Б.Поликанова, Л.Д.Госн, О.В.Куликова, И.В.Ксенофонтова, Н.В.Никола*

## Медицинская реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с включением общих скипидарных ванн

ФГУ "Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Минздрава России": 121069, Москва, Борисоглебский пер., 9

*N.S.Ajrapetova, M.A.Rassulova, E.B.Polikanova, L.D.Gosn, O.V.Kulikova, I.V.Ksenofontova, N.V.Nikoda*

## Medical rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease using whole-body turpentine baths

### Summary

The paper has demonstrated effects of the whole-body turpentine baths with white solution, yellow solution or both on inflammation, immune status, lung function, pulmonary haemodynamics, and physical capacity in patients with COPD. The article includes indications and contraindications to administration of each type of solutions depending on features of clinical course of the disease and concomitant pathology.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, medical rehabilitation, whole-body turpentine baths.

### Резюме

В работе представлены результаты научных исследований, посвященных изучению действия общих скипидарных ванн с белой эмульсией, желтым раствором и смешанных на течение воспалительного процесса, состояние иммунокомпетентной системы, функцию внешнего дыхания, легочную кардиогемодинамику, физическую работоспособность больных хронической обструктивной болезнью легких. Указаны дифференцированные показания к назначению каждого вида ванн в зависимости от особенностей клинической картины заболевания, сопутствующей патологии, приведены противопоказания к использованию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, медицинская реабилитация, общие скипидарные ванны.

Повышение эффективности лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — важная медико-социальная проблема современной медицины. Распространенность ХОБЛ в мире составляет в среднем 4 %, в Европе — 7,4 %; сейчас она занимает 2-е место среди неинфекционных заболеваний, относится к наиболее частой патологии дыхательной системы, приводит к значительному (до 8 лет) снижению продолжительности жизни больных. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих патологий по числу дней нетрудоспособности, тяжелой инвалидности, занимает 4-е место среди причин смертности; согласно научному прогнозу, к 2030 г. в странах Европы уровень летальности при данной нозологической форме возрастет вдвое [1–3].

Центральное место в патогенезе ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению и сужению дыхательных путей. В соответствии с рекомендациями ведущих пульмонологических обществ и принятыми стандартами лечения основу базисной терапии ХОБЛ должны составлять бронходилатирующие и противовоспалительные средства. Вместе с тем бронхолитики, несмотря на способность улучшать проходимость респираторного тракта, не могут предупредить прогрессирование заболевания, развитие эмфиземы, дыхательной недостаточности, легочного сердца. Сложность лечения больных ХОБЛ в значительной степени связана с отсутствием в пульмонологической клинике надежных и безопасных препаратов

противовоспалительного действия. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов при данной патологии недостаточно результативно, а системные стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты способны индуцировать серьезные побочные реакции, в т. ч. развитие стероидной миопатии, обуславливающей утомление дыхательных мышц, нарастание одышки, активацию инфекционной флоры. Поэтому поиск эффективных методов, способствующих регрессу воспалительного процесса, является одним из приоритетных направлений в решении данной проблемы [4–7].

Установлено, что замедления темпов прогрессирования патологического процесса, улучшения прогноза и качества жизни пациентов можно достигнуть последовательным включением в лечебные схемы реабилитационных технологий, прежде всего немедикаментозных. К преимуществам последних следует отнести способность увеличивать физиологические резервы организма, неспецифическую резистентность, оптимизировать регуляторные механизмы [8, 9]. При ХОБЛ приоритетны физические методы, способные оказывать влияние на течение воспалительного процесса. Эффективность реабилитационных мероприятий выше на ранних этапах заболевания, когда доминируют функциональные нарушения физиологических систем.

В данном контексте обосновано изучение целесообразности применения общих скипидарных ванн, рассасывающий эффект которых опосредован

выраженным усилением микроциркуляции, гемодинамики, обменных процессов, оксигенации тканей, сочетается с антисептическим и муколитическим действием [10, 11]. В практической деятельности используют скипидарные ванны с белой эмульсией и желтым раствором, в состав которых входят следующие эмульгаторы: салициловая кислота, детское мыло – в 1-м случае, касторовое масло, едкий натр, олеиновая кислота – во 2-м. Наличие теоретических предпосылок к использованию гидротерапевтического метода и отсутствия научных работ, посвященных изучению лечебного действия скипидарных ванн с белой эмульсией, желтым раствором и смешанных у больных ХОБЛ, послужили основанием для проведения настоящего исследования.

## Материалы и методы

Рандомизированные проспективные контролируемые исследования в параллельных группах проведены у 120 больных ХОБЛ, которая у 6 % лиц сочеталась с пневмонией затяжного течения; основной удельный вес составили мужчины трудоспособного возраста (59,6 %) – от 40 до 63 лет. Легкое течение заболевания установлено у 41,6 %, среднетяжелое – у 58,4 % больных, клинико-лабораторные признаки вялотекущего воспалительного процесса выявлены в 22,7 % случаев. Эмфизема легких определялась у 52,3 %, пневмосклероз очагового характера – у 18,1 %, диффузного – у 45,6 % пациентов. Дыхательная недостаточность I и II степени зарегистрирована у 54,4 % и 16,1 % больных соответственно.

Большинство пациентов (67,5 %) в течение многих лет курили (индекс курения –  $22,6 \pm 2,8$  пачки / лет), у 48,3 % в анамнезе прослеживался контакт с производственными вредностями, техногенными поллютантами. Указания на бытовую, пылецевую, медикаментозную, поливалентную аллергию встречались у 18,3 %, аллергическую риносинусопатию – у 7,5 %, атопический дерматит – у 4,1 % обследованных. В числе сопутствующих заболеваний следует отметить наличие очагов хронической инфекции в верхних дыхательных путях (52,5 %), патологию органов кровообращения (преимущественно артериальную гипертензию I степени – мягкую, ишемическую болезнь сердца – у 27,6 %), опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы (44,2 %), желудочно-кишечного тракта (21,7 %), воспалительные заболевания мочевыделительной и половой систем (6,7 %).

Функцию внешнего дыхания изучали с помощью метода спирографии на спироанализаторе *Fukuda* (Япония), регистрируя кривую поток–объем форсированного выдоха. Легочную кардиогемодинамику исследовали на 6-канальном электрокардиографе 6-НЕК-3 (Германия) с помощью 4-канальной реографической приставки 4-РГ-1. За норму приняты показатели реопульмонографии 30 практически здоровых людей в возрасте 23–58 лет, полученные на том же аппарате и сопоставимые с приведенными в литературных источниках.

Активность воспалительного процесса оценивали на основании клинических проявлений заболевания, характерных изменений показателей морфологического состава периферической крови и биохимических тестов: С-реактивного белка (СРБ), церулоплазмينا в сыворотке крови, серомукоида, фибриногена.

Состояние иммунокомпетентной системы оценивали посредством иммунологических тестов. Определяли абсолютное и относительное количество Т- и В-лимфоцитов, проводили субпопуляционный анализ. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M регистрировали методом простой радиальной иммунодиффузии. Функциональную активность лимфоцитов изучали посредством реакции бластной трансформации лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинаина (ФГА). Для выявления циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали тест, основанный на осаждении ЦИК с помощью полиэтиленгликоля.

Для определения физической работоспособности как интегрального показателя резервных возможностей кардио-респираторной системы осуществляли велоэргометрическую пробу (ВЭМ) на велоэргометре *Simens Elema* (Швеция). Осциллоскопирование и регистрацию ЭКГ в отведениях по Небу проводили с применением 4-канального электрокардиографа *Mingograf-34* (Германия). Пробу начинали с мощности 50 Вт с последующим повышением каждой ступени нагрузки на 25 Вт. Исследование прекращали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения.

Полученные результаты анализировали с помощью методов вариационной статистики на основе компьютерной программы *Statistica*. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента (при  $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Основными клиническими проявлениями ХОБЛ были кашель (100 %), в ряде случаев приступообразный, выделение мокроты слизистого (65,8 %) или слизисто-гнойного (21,5 %) характера, одышка разной степени выраженности (70,5 %), симптомы интоксикации (61,7 %). Аускультативно определялось жесткое (58,4 %) или ослабленное (34,9 %) дыхание, удлинение фазы выдоха (61,7 %), сухие, преимущественно экспираторные хрипы разной тональности (76,5 %), разнокалиберные влажные хрипы (23,5 %), шум трения плевры (3,3 %).

Рентгенологические изменения, характерные для эмфиземы легких, проявлялись разрежением, обеднением легочного рисунка в периферических отделах, увеличением прозрачности легочных полей, уплощением диафрагмы (14,8–37,6 %). При наличии пневмосклероза отмечены усиление, деформация легочного рисунка, уплотнение корней легких (39,6–45,6 %). Плевральные спайки, утолщение междолевой плевры, облитерация плевро-диафрагмальных синусов выявлены у пациентов с затяжными воспалительными процессами в анамнезе (2,5 %). У 11,4 % больных



обнаружено взбухание конуса легочной артерии, патогномоничное для гипертензии малого круга кровообращения.

Увеличение содержания лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, повышение СОЭ, наличие СРБ, увеличение уровня церулоплазмينا, серомукоида, фибриногена (в 19,5–34,2 % случаев) регистрировали у лиц с вялотекущим системным воспалительным процессом. Больным с выраженными признаками воспаления водолечебный метод не назначали в связи с потенциальной угрозой провокации обострения. Умеренный эритроцитоз (у 34,8 % пациентов) расценивали как компенсаторную реакцию, обусловленную гипоксией и гипоксемией.

Развитие ХОБЛ вызвало изменение иммунологической картины крови. О нарушении клеточного звена свидетельствовало снижение уровня тимус-зависимых лимфоцитов (62,3 %) и их функциональной активности (63,7 %). Увеличение спонтанной пролиферации лимфоцитов (45,6 %) связывали с антигенной стимуляцией, характерной для хронического инфекционного процесса. Нарушение соотношения главных регуляторов иммунной системы – Т-хелперов (Th) и Т-супрессоров (Ts) сопровождалось снижением иммунорегуляторного индекса Th / Ts (74 %). Дисфункция гуморального звена характеризовалась увеличением содержания В-популяции лимфоцитов (46,3 %), иммуноглобулинов (Ig) G, A, M у 51,4, 65,2 и 60,1 % обследованных соответственно. Избыточная концентрация ЦИК у 29 % пациентов могла служить причиной воспалительных реакций иммунокомплексного типа.

Изучение легочной кардиогемодинамики методом реопульмонографии позволило выявить в среднем по группе наличие легочной гипертензии, обусловленной повышением сопротивления сосудов легких мелкого и среднего сечения (увеличение средней скорости медленного изгнания ( $V_{cp}$ ), удлинение фазы медленного изгнания (ФМИ) и затруднением венозного оттока из системы малого круга кровообращения (снижение систоло-диастолического коэффициента –  $(A_c / A_d)$ ). Изменение фазовой структуры систолы правого желудочка (удлинение периода напряжения – Т, фаз асинхронного и изометрического (АС и ИС) сокращения, ФМИ, сокращение фазы быстрого изгнания (ФБИ) свидетельствовало о снижении сократительной его функции и сопровождалось уменьшением ударного выброса правого желудочка (снижение максимальной скорости быстрого изгнания ( $V_m$ ) и пульсового кровенаполнения легких (уменьшение реографического индекса (РИ).

При оценке функционального состояния респираторной системы методом спирометрии с регистрацией парциальной кривой поток–объем максимального выдоха в целом по группе отмечено снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), бронхиальной проходимости (уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ) и индекса Тиффно – отношения  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в результате обструкции крупных,

средних и мелких дыхательных путей (показатели мгновенной объемной скорости при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ ( $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ ). Бронходилатационный тест с ипратропиума бромидом или салбутамолом у всех больных был отрицательным – < 11 %, что служило подтверждением диагноза ХОБЛ.

Снижение толерантности к физической нагрузке (уменьшение мощности пороговой нагрузки – МПН, индекса производительности левого желудочка – ИПЛЖ, двойного произведения при пороговой нагрузке –  $ДП_{пор.}$ ) и высокие энергетические затраты при ее выполнении (увеличение двойного произведения при стандартной нагрузке –  $ДП_{станд.}$ ) демонстрировали снижение компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы.

Все больные были разделены на 4 группы, сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам. Больным 1-й группы (31 человек) назначали скипидарные ванны с белой эмульсией, 2-й (30 человек) – с желтым раствором, 3-й (30 человек) – смешанные ванны, 4-й, контрольной (29 человек), – только симптоматические лекарственные средства (бронхолитические, мукоактивные препараты), аналогичные тем, которые получали пациенты 1–3-й групп.

Общие скипидарные ванны проводили в ванной установке объемом 200 л с начальным количеством белой эмульсии, желтого раствора или их смеси 20 мл на 200 л пресной воды с постепенным увеличением – по 5 мл на каждую последующую процедуру, доводя общее количество до 65–70 мл. Для смешанных ванн белую эмульсию и желтый раствор добавляли в равных пропорциях. Процедуры назначали 5 раз в неделю, при температуре воды 38–39 °С, экспозиция составляла 10–15 мин; курс содержал 10–12 ванн. Как правило, больные ХОБЛ хорошо переносили лечение скипидарными ваннами, отмечали ощущение приятного тепла, иногда – легкого покалывания кожных покровов, релаксации, субъективного комфорта и легкий запах хвои. Вместе с тем у 4 больных после 1–3 ванн с белой эмульсией скипидара наблюдались негативные реакции: развитие контактного дерматита (1 человек), рецидив атопического дерматита (2 человека), усиление симптомов аллергической риносинусопатии (1 человек), развитие острого цистита (1 человек), что послужило причиной отмены ванн и проведения медикаментозной коррекции.

Клиническая эффективность в результате курсового применения скипидарных ванн с белой эмульсией, желтым раствором и смешанных составила 74,2; 80,0 и 66,7 % соответственно. Состояние больных контрольной группы улучшилось в 41,4 % случаев. Динамика клинического состояния проявлялась улучшением самочувствия, уменьшением одышки, снижением объема мокроты, уменьшением ее гнущности и вязкости, нивелированием симптомов хронической интоксикации. Произошли положительные изменения характера дыхания, устранились сухие и влажные хрипы или значительно уменьшилась их выраженность, сократилась фаза выдоха. У больных

с сопутствующей затяжной пневмонией нормализовался бронхолегочный рисунок, уменьшились тени корня легкого с соответствующей стороны, по данным контрольной рентгенографии органов грудной клетки.

Подтверждением регресса воспалительного процесса после курсового применения белых скипидарных ванн служило снижение количества лейкоцитов с  $9,92 \pm 0,68$  до  $5,76 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), палочкоядерных гранулоцитов — с  $7,96 \pm 0,47$  до  $5,31 \pm 0,78$  % ( $p < 0,05$ ), СОЭ — с  $17,71 \pm 1,06$  до  $14,00 \pm 0,12$  мм/ч ( $p < 0,05$ ), СРБ — с  $1,44 \pm 0,24$  до  $0,68 \pm 0,12$  у. е. ( $p < 0,02$ ), церулоплазмина — с  $402,3 \pm 7,52$  до  $380,4 \pm 5,17$  мг/л ( $p < 0,05$ ), серомукоида — с  $0,263 \pm 0,012$  до  $0,218 \pm 0,009$  у. е. ( $p < 0,02$ ). В то же время у 6 больных выявлена тенденция к повышению концентрации фибриногена с  $4,70 \pm 0,34$  до  $6,31 \pm 0,59$  г/л ( $p > 0,05$ ), и у 5 пациентов достоверно увеличилась концентрация эозинофилов — с  $3,70 \pm 1,04$  до  $7,51 \pm 0,59$  % ( $p < 0,05$ ), что может быть следствием активации аллергического воспаления.

Под влиянием курсового использования желтых скипидарных ванн однонаправленная динамика показателей, характеризующих активность воспаления, демонстрировала большую степень достоверной значимости ( $p < 0,01-0,002$ ). Кроме того, уменьшение уровня фибриногена с  $5,40 \pm 0,51$  до  $3,60 \pm 0,31$  г/л ( $p < 0,05$ ) и компенсаторного эритроцитоза с  $5,25 \pm 0,046$  до  $5,12 \pm 0,030 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) у больных этой группы косвенно свидетельствовали об уменьшении вязкости крови и гипоксемии. В группе пациентов, получавших смешанные скипидарные ванны, степень выраженности положительных изменений гемограммы ( $p < 0,05$ ) уступала показателям в 1-й и 2-й группах. У больных контрольной группы с признаками воспалительной активности отмечалась лишь тенденция к уменьшению лейкоцитоза ( $p > 0,05$ ).

Эти данные свидетельствуют о наиболее активном противовоспалительном действии скипидарных ванн с желтым раствором. Это можно объяснить особенностями химического состава желтого раствора, ингредиенты которого создают масляную пленку на поверхности воды и, препятствуя испарению, способствуют повышению внутренней температуры тела. Следствием служит выраженное расширение капиллярной сети, усиление гемодинамики, интенсификация обменных, в т. ч. окислительно-восстановительных процессов, высвобождение из кожи и поступление в кровеносное русло биологически активных веществ, что в итоге обеспечивает реализацию рассасывающего действия.

Реабилитационные мероприятия оказали благоприятное влияние на состояние иммунной системы больных ХОБЛ. После применения белых скипидарных ванн повышался уровень Т-лимфоцитов с  $40,60 \pm 0,65$  до  $45,80 \pm 1,38$  % ( $p < 0,01$ ), в абсолютном значении — с  $768,7 \pm 41,3$  до  $918,3 \pm 28,1$  абс./л  $\times 10^6$  ( $p < 0,01$ ), увеличение их пролиферативной способности, о чем судили на основании увеличения бласттрансформации лимфоцитов (БТЛ) при воздействии

ФГА с  $26\ 507,8 \pm 1\ 902,0$  до  $38\ 306,0 \pm 2\ 474,0$  имп./мин ( $p < 0,002$ ), а также индекса стимуляции с  $33,20 \pm 2,35$  до  $43,80 \pm 2,74$  у. е. ( $p < 0,01$ ). Изменение содержания иммунорегуляторных субпопуляций характеризовалось повышением исходно сниженного уровня Th с  $14,70 \pm 1,27$  до  $19,50 \pm 1,19$  % ( $p < 0,02$ ), по абсолютным показателям — с  $171,8 \pm 17,8$  до  $237,5 \pm 15,3$  абс./л  $\times 10^6$  ( $p < 0,02$ ), снижением избыточной концентрации Ts с  $25,00 \pm 1,19$  до  $19,80 \pm 1,35$  % ( $p < 0,01$ ), в абсолютном значении — с  $271,2 \pm 19,5$  до  $182,3 \pm 20,1$  абс./л  $\times 10^6$  ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось повышением иммунорегуляторного индекса с  $1,09 \pm 0,07$  до  $1,43 \pm 0,05$  ( $p < 0,002$ ). Положительные изменения гуморальных факторов иммунитета заключались в снижении высоких стартовых значений В-лимфоцитов с  $27,40 \pm 0,46$  до  $22,80 \pm 1,48$  % ( $p < 0,02$ ), в абсолютном значении — с  $630,8 \pm 24,3$  до  $526,8 \pm 39,8$  абс./л  $\times 10^6$  ( $p < 0,05$ ), IgG — с  $15,83 \pm 0,38$  до  $13,61 \pm 0,29$  г/л ( $p < 0,05$ ) и в тенденции к уменьшению уровня IgA с  $2,90 \pm 0,15$  до  $2,48 \pm 0,15$  г/л ( $p > 0,05$ ).

В группе больных, получавших скипидарные ванны с желтым раствором, получена сходная, но менее отчетливая динамика параметров клеточного иммунитета ( $p < 0,05-0,02$ ). В то же время, в отличие от изменений показателей иммунограммы больных 1-й группы, наблюдалось снижение числа сенсibilизированных клеток в тесте БТЛ с  $2\ 160,0 \pm 358,7$  до  $1\ 277,7 \pm 131,3$  имп./мин ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить уменьшением антигенной нагрузки на фоне отчетливой редукции воспалительного процесса. Подтверждением служило и более значимое снижение повышенных до лечения уровней всех изучаемых факторов гуморального иммунитета: В-лимфоцитов, Ig классов G, A, M ( $p < 0,02-0,01$ ), ЦИК ( $p > 0,05$ ). При курсовом применении смешанных скипидарных ванн, наряду с тенденцией к увеличению содержания Т-лимфоцитов, наблюдалось снижение повышенного уровня Ts и отдельных показателей гуморального иммунитета — В-лимфоцитов, Ig классов G и A. В контрольной группе прослеживалась тенденция к снижению абсолютного числа В-лимфоцитов и концентрации IgA ( $p > 0,05$ ). Оценка динамики параметров иммунокомпетентной системы позволяет судить о том, что преимуществом обладали белые и желтые скипидарные ванны. При этом ванны с белой эмульсией в основном воздействовали на количественный уровень и функциональную активность клеточных факторов иммунитета. Отличием ванн с желтым раствором явилось выраженное влияние на гуморальное звено, что связано, вероятно, с более значимым противовоспалительным действием этого вида гидротерапии.

Скипидарные ванны способствовали улучшению легочной кардиогемодинамики. Лечение белыми скипидарными ваннами сопровождалось уменьшением легочного сосудистого сопротивления (укорочение ФМИ с  $0,1380 \pm 0,0060$  до  $0,1190 \pm 0,0061$  отн. ед. при  $p < 0,05$ ; увеличение  $V_{\text{ср}}$  с  $0,510 \pm 0,019$  до  $0,550 \pm 0,012$  Ом/с при  $p < 0,05$ ) и улучшением венозного оттока (повышение  $A_c / A_d$  с  $1,380 \pm 0,027$  до  $1,460 \pm$

0,018 отн. ед. при  $p < 0,05$ ) из системы малого круга кровообращения. Заметный рост ударного выброса правого желудочка и интенсивности легочного кровообращения (увеличение ФБИ с  $0,0630 \pm 0,0015$  до  $0,0680 \pm 0,0012$  отн. ед. при  $p < 0,02$ ;  $V_m$  — с  $2,060 \pm 0,055$  до  $2,290 \pm 0,055$  Ом/с при  $p < 0,01$ ; РИ — с  $2,050 \pm 0,061$  до  $2,290 \pm 0,059$  Ом при  $p < 0,01$ ) в сочетании с улучшением фазовой структуры систолы правого желудочка (ФМИ, ФБИ,  $V_m$ ) позволяет сделать вывод о заметном повышении сократительной функции миокарда правого желудочка.

После курсового применения желтых скипидарных ванн отмечено достоверно более значимое, по сравнению с 1-й группой, сокращение ФМИ ( $p < 0,02$ ), увеличение  $V_{cp.}$  ( $p < 0,01$ ) и  $A_c / A_d$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженном спазмолитическом действии и уменьшении застойных явлений в сосудах малого круга кровообращения. Вместе с тем благоприятные сдвиги  $V_m$  ( $p < 0,05$ ) и РИ ( $p < 0,02$ ) проявлялись в меньшей степени. Применение смешанных скипидарных ванн оказало сходное, но сравнительно менее выраженное влияние на реографические показатели. В контрольной группе положительные изменения ограничивались лишь тенденцией к снижению легочного сосудистого сопротивления (увеличение  $V_{cp.}$ ;  $p > 0,05$ ). Оценка результатов реографического исследования легких дает основание утверждать, что белые скипидарные ванны оказывали наиболее выраженное влияние на сократительную функцию миокарда, а желтые — на регионарную гемодинамику.

Перестройка деятельности исполнительных систем организма привела к улучшению функционального состояния аппарата внешнего дыхания. В результате курсового применения белых скипидарных ванн отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> с  $69,40 \pm 2,54$  до  $76,60 \pm 2,21$  % ( $p < 0,05$ ), тенденция к повышению индекса Тиффно с  $66,90 \pm 2,41$  до  $73,10 \pm 2,23$  % ( $p > 0,05$ ), рост пиковой скорости выдоха (ПСВ) с  $73,40 \pm 2,24$  до  $81,20 \pm 2,17$  % ( $p < 0,02$ ) и МОС<sub>25</sub> — с  $61,60 \pm 1,57$  до  $67,30 \pm 1,43$  % ( $p < 0,02$ ). Подобные изменения свидетельствуют об улучшении бронхиальной проходимости, преимущественно на уровне крупных дыхательных путей. Вместе с тем наблюдалась тенденция к снижению констрикции бронхов среднего калибра (увеличение МОС<sub>50</sub> с  $53,60 \pm 1,62$  до  $58,50 \pm 1,92$  % при  $p > 0,05$  и повышение ЖЕЛ с  $73,30 \pm 1,72$  до  $77,60 \pm 1,09$  % при  $p < 0,05$ ).

После реабилитационных воздействий, включавших в себя желтые скипидарные ванны, наряду с увеличением интегральных показателей бронхиальной проходимости — ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ) и индекса Тиффно ( $p < 0,05$ ) — выявлена позитивная динамика всех параметров кривой поток—объем. Повышение значений скоростных показателей — ПСВ (с  $70,10 \pm 1,81$  до  $77,50 \pm 2,70$  % при  $p < 0,05$ ), МОС<sub>25</sub> (с  $64,70 \pm 1,17$  до  $70,10 \pm 2,32$  % при  $p < 0,05$ ),  $V_{50}$  (с  $50,10 \pm 2,15$  до  $56,90 \pm 1,68$  % при  $p < 0,02$ ),  $V_{75}$  (с  $40,10 \pm 2,05$  до  $46,70 \pm 1,67$  % при  $p < 0,05$ ) свидетельствовало об улучшении проходимости бронхов на всех уровнях респираторного тракта и сочеталось с повышением

ЖЕЛ (с  $72,60 \pm 1,27$  до  $76,80 \pm 1,54$  % при  $p < 0,05$ ). Курсовое применение смешанных ванн способствовало уменьшению обструкции крупных бронхов (увеличение МОС<sub>25</sub> при  $p < 0,05$  и ПСВ при  $p > 0,05$ ). В контрольной группе выявлена тенденция к уменьшению констрикции проксимальных дыхательных путей (увеличение МОС<sub>25</sub>;  $p > 0,05$ ). Согласно результатам исследования, скипидарные ванны с белой эмульсией способствовали повышению проходимости крупных бронхов, что можно объяснить значительной экспекторацией бронхиального секрета, зарегистрированной у больных этой группы. Ванны с желтым раствором вызывали уменьшение констрикции на всех уровнях бронхиального дерева, по-видимому, за счет выраженного уменьшения воспалительного отека слизистой оболочки и венозного застоя в малом круге кровообращения.

Следствием улучшения функционального состояния кардиореспираторной системы у больных ХОБЛ стало повышение физической работоспособности. Применение белых скипидарных ванн сопровождалось увеличением мощности пороговой нагрузки (МПН) с  $94,10 \pm 0,69$  до  $96,30 \pm 0,68$  Вт ( $p < 0,05$ ), ДП<sub>пор.</sub> — с  $238,00 \pm 3,68$  до  $251,60 \pm 3,26$  у. е. ( $p < 0,02$ ) и ИПЛЖ — с  $0,526 \pm 0,004$  до  $0,546 \pm 0,006$  у. е. ( $p < 0,02$ ).

Аналогичные изменения, характеризующие повышение толерантности к физической нагрузке, наблюдались и после лечения желтыми скипидарными ваннами. При этом выявлено отчетливое уменьшение энергозатрат при выполнении работы (снижение ДП<sub>станд.</sub> с  $189,50 \pm 2,58$  до  $179,70 \pm 2,49$  у. е.;  $p < 0,02$ ), в то время как при назначении белых скипидарных ванн прослеживалась лишь тенденция к росту экономизации сердечной деятельности ( $p > 0,05$ ). Результатом применения смешанных ванн явилось умеренное повышение МПН и ДП<sub>пор.</sub> ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе динамика показателей ВЭМ оказалась недостоверной ( $p > 0,5$ ). Таким образом, очевидно более активное влияние на физическую работоспособность больных ХОБЛ скипидарных ванн с белой эмульсией и желтым раствором.

## Заключение

Подводя итог проведенным исследованиям, можно аргументированно говорить о целесообразности и эффективности применения скипидарных ванн с белой эмульсией, желтым раствором и смешанных у больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, в фазе полной и неполной ремиссии, при наличии дыхательной недостаточности I и II степени. Полученные результаты позволяют рекомендовать дифференцированное применение разных видов ванн в зависимости от особенностей клинического течения заболевания и сопутствующей патологии. В частности, белые скипидарные ванны предпочтительны при преобладании проксимальной обструкции дыхательных путей, обусловленной преимущественно дискриническими и эвакуаторными нарушениями, в т. ч. при сочетании со снижением сократительной функции

миокарда, супрессией клеточного иммунитета. Основанием для выбора в качестве реабилитационного метода желтых скипидарных ванн служит наличие бронхиальной обструкции, связанной с вялотекущим воспалительным процессом в респираторной системе на фоне гиперфункции гуморального иммунитета и гемодинамических нарушений в системе малого круга кровообращения. Смешанные скипидарные ванны можно назначать при легком течении ХОБЛ.

Малоэффективно использование водолечебного метода при формировании выраженных морфологических изменений в бронхолегочной системе. Противопоказано применение скипидарных ванн у больных с аллергическими заболеваниями кожных покровов, сопутствующей патологией мочевыделительной системы и при индивидуальной непереносимости скипидара.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary. Update. 2003; 96.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–34.
3. Илькович М.М. "Айсберг" под названием ХОБЛ. Consilium Medicum. Экстравыпуск. М.: Media Medica; 2007; 13–14.
4. Чучалин А.Г. Механизмы утомления респираторной мускулатуры. Пульмонология 1992; 4: 82–89.
5. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2007; 6: 110–118.
6. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: вопросы терминологии и диагностики. Лечебное дело 2004; 1: 18–26.
7. Степанян И.Э. Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT. Пульмонология 2008; 6: 90–94.
8. Клячкин Л.М. Реабилитация в пульмонологии. Пульмонология 1994; 1: 6–9.
9. Самойлов В.О., Пономаренко Г.Н. Физиотерапевтические аспекты медицинской реабилитации пульмонологических больных. В кн.: Нац. конгресс по болезням органов дыхания – 7-й: Сборник резюме. М.: 1997. 321.
10. Алтымышев А. Лекарственные богатства Киргизии. Фрунзе: изд-во "Кыргызстан"; 1976; 181–182.
11. Залманов А.С. Тайная мудрость человеческого организма. М.: Медицина; 1966.

## Информация об авторах

Айрапетова Нина Степановна – д. м. н., руководитель отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26; e-mail: nin4airapetova@mail.ru  
Рассулова Марина Анатольевна – д. м. н., проф., заместитель генерального директора РНЦ восстановительной медицины и курортологии по лечебной работе, ведущий научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии, зав. отделением реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания; тел.: (495) 690-48-68  
Поликанова Елена Борисовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26  
Госн Лариса Дмитриевна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26  
Куликова Ольга Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26  
Ксенофонтова Ирина Васильевна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26  
Никода Нина Вадимовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела восстановительной пульмонологии РНЦ восстановительной медицины и курортологии; тел.: (495) 697-71-26

Поступила 08.06.09  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.24-036.12-085.838

Л.М.Огородова<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, Е.С.Куликов<sup>1</sup>, Ф.И.Петровский<sup>2</sup>, И.А.Деев<sup>1</sup>, А.Г.Чучалин<sup>3</sup>

## Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – Ханты-Мансийский государственный медицинский институт: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73;

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

*L.M.Ogorodova, A.S.Belevsky, E.S.Kulikov, F.I.Petrovsky, I.A.Deev, A.G.Chuchalin*

## Comparative efficacy of different strategies for achieving asthma control in real clinical practice. Results of multicenter study STRELA

### Summary

This study was aimed in comparison of different strategies of combined therapy in patients with persistent asthma using the Asthma Control Test (ACT™) in the real clinical practice. This multicenter prospective observational study was performed in 19 Russian centers according to the unique protocol. Statistical analysis of efficacy included data of 543 patients. In the real clinical practice, gradual increase in doses and long-term (> 6 months) therapy with a stable dose of the medication provided achievement of asthma control in 73.3 % and 69.4 %, respectively. Gradual increase in doses of combined drugs provided 1.5-fold and 5-fold higher opportunity to achieve the control when compared to the long-term treatment with a stable dose or decreasing the dose and other treatment regimens, respectively.

**Key words:** asthma, combined therapy, real clinical practice.

### Резюме

Целью данного исследования было сравнение эффективности различных стратегий комбинированной терапии у пациентов с персистирующей БА в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой (ACT™). Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование проведено в 19 центрах России по единому протоколу. Статистический анализ эффективности проведен для данных, полученных от 543 пациентов. В условиях реальной клинической практики применение режима ступенчатого увеличения дозы и длительной терапии > 6 мес. в стабильной дозе обеспечивает достижение критериев контроля заболевания в 73,3 % и 69,4 % соответственно. При этом ступенчатое увеличение объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышает вероятность достижения контроля заболевания по сравнению с длительным дозированием в стабильном объеме и в более чем 5 раз – по сравнению со снижением дозы либо переходом на другой вариант терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, комбинированная терапия, реальная клиническая практика.

Широкомасштабные эпидемиологические исследования бронхиальной астмы (БА), проведенные в период с 1999 по 2002 гг. на территории Европы (AIRCEE – *Asthma Insights and Reality in Eastern Europe*, Понимание астмы и реальность в Восточной Европе), США (AIA – *Asthma in America survey*, Опрос – астма в Америке), Азиатско-Тихоокеанском регионе (AIRIAP – *Asthma control in the Asia-Pacific region*, Контроль астмы в Азиатско-Тихоокеанском регионе), продемонстрировали низкий уровень контроля заболевания по критериям GINA 2002 г. При этом показано, что достижение полного контроля в популяции больных БА не превышало 5 % [1–3].

Более поздние исследования, выполненные в 2007–2008 гг., также показали низкое достижение полного контроля, несмотря на внедрение GINA в реальную клиническую практику. Так, на территории США и Канады оно не превышало 23 % [4]. Согласно результатам данных исследований, несмотря на изменение формулировки целей лечения в направлении достижения полного контроля, значительный прогресс в области клинической фармакологии, широкое внедрение в практику документов, регла-

ментирующих лечение и профилактику БА, в популяции больных регистрируется > 80 % пациентов, у которых имеются клинические проявления заболевания и потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия на фоне получаемой терапии. До сих пор лидерами продаж на фармацевтическом рынке уверенно остаются препараты скорой помощи, а не препараты базисной терапии.

В настоящий момент данные эпидемиологических исследований характеризуют достижение полного контроля в популяции как низкое ( $\leq 5\%$ ). При этом результаты контролируемых исследований показывают, что достижение контроля возможно у > 70 % пациентов [5]. Необходимо отметить, что клинко-фармакологические исследования, в рамках которых показан высокий уровень контроля, проводятся в условиях, далеких от реальной клинической практики.

Сегодня невозможно достаточно точно ответить на вопрос, какая доля пациентов может иметь контролируемое течение заболевания и какой фармакотерапевтический режим будет оптимальным с позиции достижения контроля в условиях реальной клинической практики. В связи с этим было спланировано

и проведено исследование СТРЕЛА-АСТ (Стремление к контролю астмы в реальной клинической практике – АСТ).

В качестве инструмента оценки контроля использовали валидизированный вопросник АСТ (*Asthma Control Test*, Тест по контролю над астмой), который имеет сертифицированную языковую адаптацию, является простым и удобным инструментом оценки контроля и отличается высокой чувствительностью к изменению клинико-функциональных характеристик течения заболевания [6–8].

Целью данного исследования было сравнение эффективности различных стратегий терапии у пациентов с персистирующей БА в условиях реальной клинической практики с помощью теста по контролю над астмой (АСТ).

## Материалы и методы

Данное исследование выполнено в дизайне многоцентрового проспективного наблюдательного с продолжительностью периода наблюдения 24 нед. Оно было проведено в 19 центрах России: Санкт-Петербурге, Москве, Краснодаре, Иркутске, Смоленске, Ростове-на-Дону, Томске, Екатеринбурге, Барнауле, Казани, Ярославле, Новосибирске, Красноярске, Нижнем Новгороде, Саратове. В каждом из них в исследовании участвовали по 35 пациентов.

Отбор участников проведен согласно следующим критериям:

- лица мужского или женского пола в возрасте  $\geq 12$  лет и  $\leq 60$  лет;
- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $> 60\%$  долж., установленный при спирометрии в течение 7 дней до включения в исследование, а также отсутствие в амбулаторной карте и другой медицинской документации данных о снижении ОФВ<sub>1</sub> до значения  $\leq 60\%$  долж. в течение 12 мес. до включения в исследование;
- документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей БА длительностью как минимум 6 мес. на момент включения;
- терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат в течение не менее 4 нед. на момент включения в исследование;
- уровень контроля БА, согласно опроснику АСТ,  $\geq 10$  и  $\leq 19$  баллов на момент включения в исследование;
- получение от пациента письменного информированного согласия.

Критериями исключения являлись:

- тяжелое обострение БА на момент включения;
- использование максимальной лицензированной дозы сальметерола / флутиказона – 100 / 1 000 мкг в сутки;
- использование препаратов, эффект которых, по мнению врача-исследователя, может повлиять на эффективность терапии БА (например,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты и т. п.);

- известные клинические / лабораторные / анамнестические данные о наличии значимого (по мнению врача-исследователя) сопутствующего заболевания, которое может повлиять на интерпретацию результатов;
- беременность или период кормления грудью;
- длительная (с общей продолжительностью всех эпизодов  $\geq 1$  мес.) терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) в любой дозе в течение 6 мес. перед включением в исследование и в любое время в течение исследования;
- отказ пациента от участия в исследовании (включая отказ от заполнения опросника АСТ).

В рамках исследования были спланированы 3 визита с интервалом в 12 нед., общая продолжительность периода наблюдения составила 24 нед. (рис. 1).

В течение всего периода наблюдения регистрировались следующие данные: балл АСТ на каждом визите, ОФВ<sub>1</sub> на 1-м визите (проведение спирометрии на 2-м и 3-м визитах в рамках данного исследования не было обязательным), изменения терапии на визите или в период между визитами, количество обострений, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации за последние 12 нед., количество обращений за неотложной помощью за последние 12 нед., количество нежелательных явлений в период между визитами.

Апостериорно по окончании периода наблюдения пациенты были распределены в группы сравнения:

- группа А – ступенчатое увеличение объема терапии комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат;
- группа В – длительная терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат в стабильной дозе;
- группа С – исходная терапия комбинированным препаратом сальметерол / флутиказона пропионат с последующим снижением дозы и / или переходом на любой другой вариант терапии.

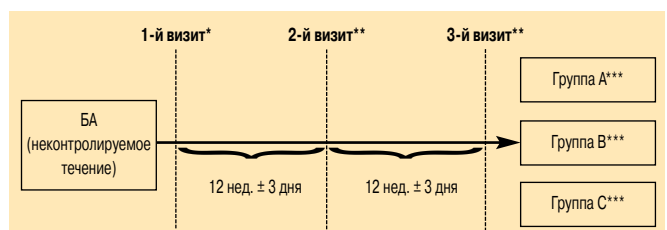


Рис. 1. Схема исследования

Примечания: \* – 1-й визит: оценка соответствия критериям включения / исключения, подписание информированного согласия, демографические данные, продолжительность заболевания, сопутствующая патология, сопутствующая терапия, терапия БА, оценка текущего состояния пациента, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; \*\* – 2-й, 3-й визиты: регистрация изменений сопутствующей патологии и терапии, изменения терапии БА, уровень контроля БА по данным опросника АСТ, количество и тяжесть обострений за предшествующие 12 нед., количество обращений за неотложной помощью за предшествующие 12 нед., нежелательные явления за предшествующие 12 нед., спирометрия, заполнение индивидуальной регистрационной карты; \*\*\* – апостериорная стратификация в группы сравнения на основе изменений характера и объема фармакотерапии БА в течение периода наблюдения.

Таблица 1

## Клиническая характеристика изучаемой популяции\*

Показатель	Всего, n = 543	Женщины, n = 354	Мужчины, n = 188
Возраст, лет	38,0 ± 0,7	43,9 ± 0,7	27,1 ± 1,1**
АСТ-тест, баллы	15,5 ± 0,1	15,2 ± 0,1	16,2 ± 0,2**
Доза сальметерола / флутиказона пропионата, мкг в сутки по флутиказона пропионату	372,1 ± 6,4	386,4 ± 7,8	345,6 ± 10,9**
ОФВ <sub>1</sub> , %	85,1 ± 0,8	85,9 ± 0,9	83,7 ± 1,3

Примечания: \* – при описании характеристики пациентов по полу в данной популяции не были учтены данные 1 пациента (отсутствовали сведения по половой принадлежности); \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с женщинами.

Необходимо отметить, что в соответствии с дизайном исследователь лишь регистрировал изменения объема терапии, которые были предписаны лечащим врачом пациента.

Исходно в исследование были включены 627 пациентов, 22 больных не соответствовали критериям включения / исключения и поэтому не были распределены по группам терапии, в 48 случаях участие в исследовании не было завершено либо имелись серьезные нарушения протокола. Также в группы сравнения не были распределены 14 пациентов (в связи с несоблюдением характера изменений терапии согласно протоколу) и поэтому были исключены из статистической обработки.

В данной публикации анализ эффективности описан на РР (*per-protocol*) – популяции (543 пациента), которая включает пациентов, завершивших исследование по протоколу и не имевших серьезных его нарушений.

В качестве основного показателя эффективности оценивалась доля пациентов, у которых был достигнут полный контроль БА (25 баллов) по результатам теста АСТ в группе А в сравнении с группами В и С к окончанию исследования. Были проанализированы и дополнительные показатели эффективности:

- доля пациентов, достигших критериев хорошего контроля (20–24 балла включительно) к окончанию периода наблюдения;
- доля пациентов, достигших уровня контроля  $\geq 20$  баллов;
- среднее значение уровня контроля БА на основании вопросника АСТ к окончанию периода наблюдения;
- количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализаций в течение периода наблюдения;
- показатель ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>долж.</sub>) к окончанию периода наблюдения.

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ *Statistica 6.0 for Windows*. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки вероятностей использовалась программа *Statcalc 6*.

Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ .

## Клиническая характеристика сравниваемых групп

Статистический анализ эффективности проведен для данных, полученных от 543 пациентов, средний возраст которых составил  $38,0 \pm 0,7$  года.

В целом в популяции уровень контроля БА, по данным вопросника АСТ, на момент включения в исследование составил  $15,5 \pm 0,1$  балла. Исходно пациенты получали комбинированную терапию препаратом сальметерол / флутиказона пропионат

в среднем объеме  $372,1 \pm 6,4$  мкг в сутки по флутиказона пропионату. На фоне текущего режима и объема базисной противовоспалительной терапии в данной популяции зарегистрировано некоторое снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) относительно условных возрастных норм: так, среднее значение ОФВ<sub>1</sub> составило  $85,1 \pm 0,8$  % (табл. 1).

Среди пациентов данной популяции преобладали женщины (65,3 %;  $p < 0,00001$ ), при этом они были достоверно старше мужчин, на момент включения имели более низкий уровень контроля заболевания, по данным АСТ, и исходно получали достоверно более высокую дозу сальметерола / флутиказона пропионата (табл. 1).

На момент включения в исследование сформированные группы статистически достоверно различались по возрасту, исходному уровню контроля БА, начальной дозе препарата базисной терапии и показателям ФВД (табл. 2). Так, больные группы А были достоверно старше в сравнении с пациентами других групп, имели более низкий контроль БА и более низкие показатели ФВД. Также пациенты группы А получали достоверно меньшую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии, в сравнении с пациентами группы В.

Сформированные группы были неоднородны и по гендерному признаку. Так, группа А характеризовалась достоверным преобладанием женщин в сравнении с другими группами (рис. 2).

Таблица 2

## Сравнительная клиническая характеристика сформированных групп

Показатель	Группы сравнения		
	А, n = 285	В, n = 193	С, n = 65
Возраст, лет	42,2 ± 0,8	34,5 ± 1,2*	30,5 ± 2,1*
АСТ-тест, баллы	14,7 ± 0,2	16,4 ± 0,2*	16,9 ± 0,3*
Доза сальметерола / флутиказона пропионата, мкг в сутки по флутиказона пропионату	342,1 ± 8,7	421,2 ± 10,1*	357,3 ± 18,4**
ОФВ <sub>1</sub> , %	81,6 ± 0,9	88,8 ± 1,4*	89,5 ± 2,7*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой А; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой В.

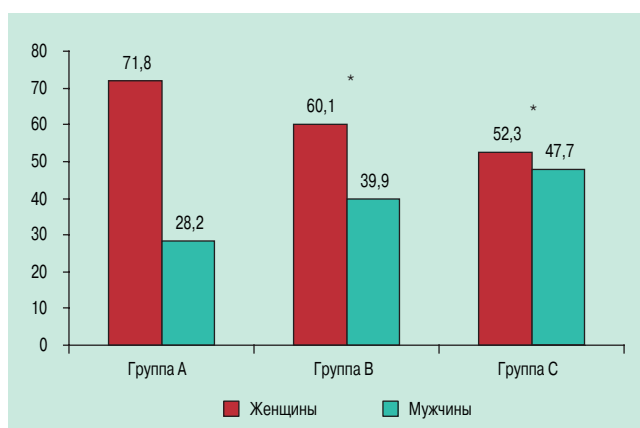


Рис. 2. Гендерная характеристика анализируемых групп сравнения  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой А.

## Результаты

### Оценка доли пациентов, достигших критериев контроля БА

Согласно критериям включения на момент визита 1 в группах терапии не было пациентов с хорошим (от 20 до 24 баллов) и полным (25 баллов) контролем БА. По окончании периода наблюдения (24 нед.) на момент визита 3 в группе А полного контроля достигли 12,6 % пациентов, в группе В – 19,2 %, в группе С – 16,9 % (рис. 3). Таким образом, на момент окончания исследования между группами сравнения не было зарегистрировано достоверных различий в доле пациентов, достигших полного контроля заболевания.

Однако к окончанию периода наблюдения (визит 3) наибольшая доля пациентов, достигших критериев хорошего контроля (от 20 до 24 баллов) и критериев контролируемого течения заболевания (от 20 до 25 баллов), была зарегистрирована в группе ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии, несколько меньшие доли были зарегистрированы в группе стабильного дозирования, хотя статистически значимые различия между группами по данному показателю отсутствовали (рис. 4, 5).

Важно упомянуть, что формирование сравниваемых групп было апостериорным, и изначально группа ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии характеризовалась более низким уровнем контроля БА и показателями ФВД, в сравнении с другими.

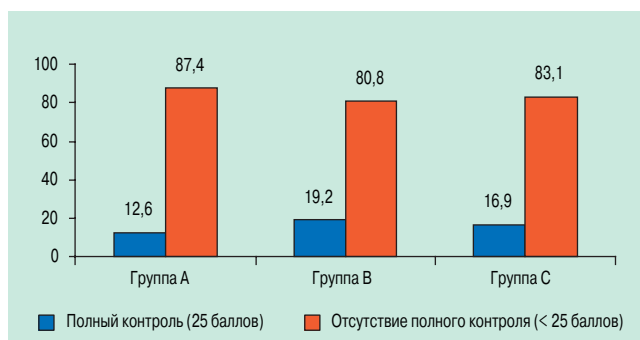


Рис. 3. Пациенты, достигшие критериев полного контроля (25 баллов)

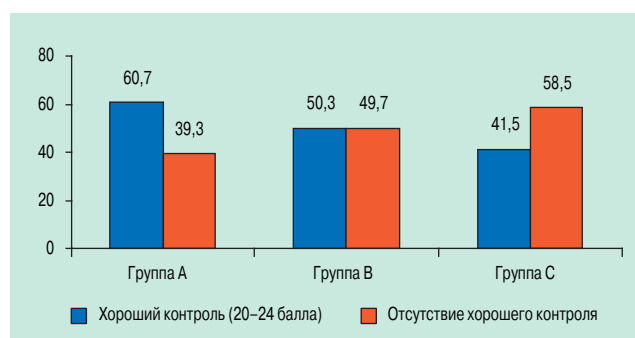


Рис. 4. Пациенты, достигшие критериев хорошего контроля болезни (20–24 балла)

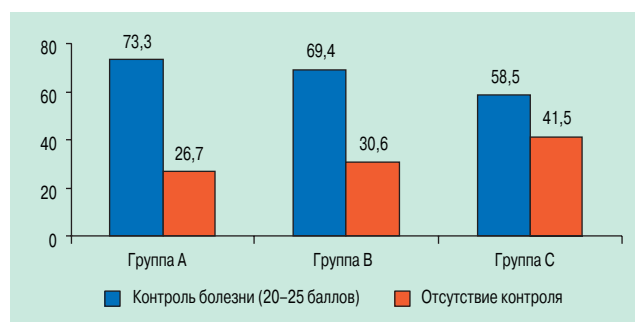


Рис. 5. Пациенты, достигшие критериев контроля болезни (20–25 баллов)

### Оценка динамики уровня контроля и ФВД к окончанию наблюдения

При определении динамики прироста балла АСТ к окончанию периода наблюдения (между 1-м и 2-м визитами) в группе ступенчатого увеличения объема терапии зарегистрирован наибольший прирост среднего балла АСТ –  $6,1 \pm 0,2$ ; в группе стабильного дозирования и группе снижения объема терапии этот показатель составил  $4,4 \pm 0,2$  и  $2,4 \pm 0,6$  балла соответственно. При этом различия между группами по данному показателю достигли статистической значимости ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные результаты были получены и для показателей, характеризующих функцию легких. Как в группе увеличения объема терапии, так и в группе стабильного дозирования к окончанию периода наблюдения (между 1-м и 2-м визитами) зарегистрирована положительная динамика ОФВ<sub>1</sub> –  $6,4 \pm 1,5$  % и  $5,0 \pm 1,5$  %, при этом между данными группами достоверных различий не зарегистрировано. В группе снижения объема терапии и / или перехода на другой вариант лечения зарегистрирована отрицательная динамика ОФВ<sub>1</sub> ( $-8,2 \pm 2,8$  %), при этом падение показателей ФВД в группе С было статистически значимым, в сравнении с группами А и В ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на зарегистрированные различия динамики показателей АСТ и ОФВ<sub>1</sub>, между группами не установлено различий средних значений уровня контроля болезни и показателей ФВД на момент окончания исследования (3-й визит).





Таблица 3

Оценка вероятности достижения контроля БА к окончанию периода наблюдения

Группа	Полный контроль, n = 84	Хороший контроль, n = 297	Контроль, n = 381
A	36	173	209
B	37	97	134
C	11	27	38
A vs B	ОШ – 0,97; 95%-ный ДИ – 0,54–1,75	ОШ – 1,78; 95%-ный ДИ – 1,31–2,43	ОШ – 1,56; 95%-ный ДИ – 1,19–2,04
A vs C	ОШ – 3,27; 95%-ный ДИ – 1,48–7,35	ОШ – 6,41; 95%-ный ДИ – 4,06–10,16	ОШ – 5,50; 95%-ный ДИ – 3,73–8,14
B vs C	ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,53–7,54	ОШ – 3,59; 95%-ный ДИ – 2,23–5,82	ОШ – 3,53; 95%-ный ДИ – 2,36–5,29

Оценка вероятности достижения контроля БА

Пациенты групп А и В с равной вероятностью достигли полного контроля заболевания – 25 баллов (отношение шансов (ОШ) – 0,97; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,54–1,75), как показано в табл. 3. Однако тактика увеличения дозы комбинированной терапии и стабильного дозирования позволила повысить вероятность достижения критериев полного контроля БА в 3 раза в сравнении с группой С (ОШ – 3,27; 95%-ный ДИ – 1,48–7,35 и ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,53–7,54 соответственно).

Анализ вероятности достижения критериев хорошего контроля (20–24 баллов включительно) показал, что у пациентов, распределенных в группу ступенчатого увеличения объема терапии, вероятность достижения данного критерия была почти в 2 раза выше к окончанию периода наблюдения (3-й визит), в сравнении с режимом стабильного дозирования (ОШ – 1,78; 95%-ный ДИ – 1,31–2,43). Более того, вероятность достижения критериев хорошего контроля возрастала более чем в 6 раз у пациентов, распределенных в группу А, в сравнении с группой С (ОШ – 6,41; 95%-ный ДИ – 4,06–10,16). При этом режим дозирования комбинированной терапии в стабильном объеме также показал свое превосходство над режимом снижения дозы по вероятности достижения данного критерия хорошего контроля (ОШ – 3,59; 95%-ный ДИ – 2,23–5,82). Аналогичные результаты получены и по критериям контролируемого течения БА (20–25 баллов включительно), как показано в табл. 3.

Таким образом, режим увеличения объема комбинированной терапии ассоциирован с большей вероятностью достижения критериев контроля болезни в сравнении с другими режимами терапии.

Анализ факторов, ограничивающих достижение контроля БА в условиях реальной клинической практики

Для определения факторов, препятствующих достижению контроля заболевания, популяция пациентов

была разделена по факту достижения полного контроля к окончанию периода наблюдения. Установлено, что исходный уровень контроля БА у пациентов, не достигших 25 баллов по АСТ, составлял  $15,2 \pm 0,1$  балла, а средний возраст этих больных –  $39,1 \pm 0,7$  года. У пациентов, достигших полного контроля заболевания, исходный уровень контроля составлял  $17,1 \pm 0,2$  балла при среднем возрасте  $32,9 \pm 1,7$  года. С учетом того, что при разделении по исходу между группами зарегистрированы достоверные различия по уровню контроля ( $15,2 \pm 0,1$  vs  $17,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,00001$ ) и возрасту на момент включения ( $39,1 \pm 0,7$  vs  $32,9 \pm 1,7$ ;  $p < 0,002$ ), была проведена стратификация пациентов по наличию одновременно 2 признаков.

В популяцию, в которой имелись факторы, снижающие вероятность достижения контроля, вошли пациенты в возрасте  $\geq 40$  лет, имеющие исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов. В другую популяцию, не испытывающую влияния данных факторов, были включены пациенты в возрасте  $< 40$  лет с исходным уровнем контроля  $> 15$  баллов.

При наличии факторов, ограничивающих вероятность достижения контроля (возраст  $\geq 40$  лет и исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов), режим лечения пациента со ступенчатым нарастанием объема комбинированной терапии увеличивал вероятность достижения контроля заболевания более чем в 5 раз в сравнении с группой стабильного дозирования (ОШ – 5,77; 95%-ный ДИ – 2,87–11,78) и более чем в 37 раз в сравнении с режимами уменьшения объема комбинированной терапии и перехода на другой вариант лечения (ОШ – 37,5; 95%-ный ДИ – 8,68–227,74) (табл. 4). Пациенты, получающие комбинированный препарат в режиме стабильного дозирования, более чем в 6 раз чаще достигали контроля БА в сравнении с пациентами, у которых объем терапии был уменьшен либо был зарегистрирован переход на монотерапию (ОШ – 6,5; 95%-ный ДИ – 1,34–43,00).

Таблица 4

Оценка вероятности достижения контроля (20–25 баллов) при наличии факторов риска

Группа	Популяция с факторами ограничения достижения контроля, n = 90	Популяция без факторов ограничения достижения контроля, n = 137
A	75	49
B	13	62
C	2	26
A vs B	ОШ – 5,77; 95%-ный ДИ – 2,87–11,78	ОШ – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,50–1,26
A vs C	ОШ – 37,50; 95%-ный ДИ – 8,68–227,74	ОШ – 1,88; 95%-ный ДИ – 1,07–3,32
B vs C	ОШ – 6,50; 95%-ный ДИ – 1,34–43,00	ОШ – 2,38; 95%-ный ДИ – 1,38–4,13

Внутригрупповая оценка вероятности достижения контроля (20–25 баллов) при наличии факторов риска

Группа	Популяция с факторами ограничения достижения контроля, n = 90	Популяция без факторов ограничения достижения контроля, n = 137	ОШ	95%-ный ДИ
A	75	49	0,65	0,41–1,04
B	13	62	0,21	0,10–0,43
C	2	26	0,08	0,01–0,39

При отсутствии факторов, ограничивающих достижение контроля (возраст  $\geq 40$  лет и исходный уровень контроля  $\leq 15$  баллов), пациенты группы стабильного дозирования и ступенчатого повышения объема равновероятно достигали контроля заболевания (ОШ – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,50–1,26). При этом даже при отсутствии факторов риска терапия с нарастанием дозы либо стратегия стабильного дозирования повышали вероятность достижения контроля в 2 раза в сравнении с режимом снижения дозировки комбинированного препарата (ОР – 1,88; 95%-ный ДИ – 1,07–3,32 и ОР – 2,38; 95%-ный ДИ – 1,38–4,13 соответственно).

При анализе вероятности достижения контроля по наличию факторов риска внутри групп было установлено, что даже при исходно худшем контроле БА и более старшем возрасте в группе ступенчатого увеличения дозы комбинированного препарата пациенты достигали контроля равновероятно в сравнении с больными, не имеющими факторов риска (ОШ – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,41–1,04) (табл. 5).

#### Количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации

В течение всего периода наблюдения в популяции эффективности зарегистрировано 12 (2,21 %) обострений БА, которые потребовали назначения сГКС и / или госпитализации. Статистически достоверных различий между группами по данному показателю как в течение всего периода наблюдения (1–3-й визиты), так и в течение первых 3 мес. (1–2-й визиты) и последующих 12 нед. наблюдения (2–3-й визиты) не зарегистрировано. Однако наибольшая частота обострений в течение периода наблюдения – 6,15 % зарегистрирована в группе С (табл. 6).

При интерпретации данных результатов необходимо отметить, что в группе увеличения объема комбинированной терапии наибольшее количество обострений зарегистрировано в первые 12 нед. наблюдения, в то время как в следующие 3 мес. наблюдения количество обострений сократилось. Вероятно, это связано с тем, что изначально группа А

характеризовалась достоверно более низким контролем болезни, низкими показателями ФВД, а также наличием факторов, ограничивающих достижение контроля. Поэтому в первые 12 нед. наблюдения количество обострений было максимальным. Однако при увеличении объема базисной комбинированной терапии одновременно с улучшением клинико-функциональных показателей течения болезни сократилось и количество обострений в периоде между 2-м и 3-м визитами.

В группе С зарегистрирована обратная картина. Исходно данная группа пациентов характеризовалась лучшими клиническими и функциональными показателями, поэтому в первые 12 нед. наблюдения было зарегистрировано лишь 1 обострение. Однако при снижении объема комбинированной терапии либо переходе на монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами в период между 2-м и 3-м визитами частота обострений была максимальной – 4,62 % (табл. 6).

По количеству / частоте обострений БА, потребовавших применения сГКС, группы терапии не различались по визитам. Также у пациентов сравниваемых групп в течение всего периода наблюдения обострения развивались равновероятно (табл. 7).

Таким образом, по количеству и частоте развития обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации в течение периода наблюдения, группы сравнения достоверно не различались, хотя наибольшая частота была зарегистрирована в группе С.

#### Обсуждение

К окончанию периода наблюдения количество пациентов, достигших контроля и критериев хорошего контроля, было наибольшим в группах ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии и стабильного дозирования, хотя статистически достоверных различий между ними не зарегистрировано.

При обсуждении результатов необходимо учитывать, что формирование групп в соответствии с дизайном исследования было апостериорным и изначально группа А характеризовалась наличием признаков более тяжелого течения заболевания. Так, в группе А зарегистрировано достоверно большее количество женщин, при этом женский пол является фактором риска неконтролируемого течения заболевания. Пациенты данной группы были достоверно старше в сравнении с другими группами, что косвенно может свидетельствовать о большем стаже

Таблица 6  
Количество / частота обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации

Группа	1–2-й визиты, n (%)	2–3-й визиты, n (%)	1–3-й визиты, n (%)
A, n = 285	4 (1,40)	2 (0,70)	6 (2,11)
B, n = 193	0 (0)	2 (1,04)	2 (1,04)
C, n = 65	1 (1,54)	3 (4,62)	4 (6,15)

## Оценка вероятности развития обострения в течение периода наблюдения

Группа	1–2-й визиты	2–3-й визиты	1–3-й визиты
A, n = 285	4	2	6
B, n = 193	0	2	2
C, n = 65	1	3	4
A vs B		ОШ – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,07–6,75	ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 0,37–14,86
A vs C	ОШ – 0,91; 95%-ный ДИ – 0,09–21,77	ОШ – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,02–1,10	ОШ – 0,33; 95%-ный ДИ – 0,08–1,43
B vs C		ОШ – 0,22; 95%-ный ДИ – 0,02–1,64	ОШ – 0,16; 95%-ный ДИ – 0,02–1,05

заболевания. Наряду с этим пациенты имели достоверно более низкие показатели ФВД в сравнении с другими группами.

Несмотря на худшие исходные характеристики, именно в группе ступенчатого увеличения объема терапии к окончанию периода наблюдения был зарегистрирован достоверно больший прирост среднего балла АСТ. Прирост показателей, характеризующих функцию легких, также был наибольшим в группе А, хотя при сравнении с группой В достоверных отличий зарегистрировано не было. С другой стороны, в группе С динамика ОФВ<sub>1</sub> была отрицательной, при этом падение показателей ФВД было статистически значимым, по сравнению с группами А и В.

Наряду с этим при анализе вероятности достижения контроля по окончании периода наблюдения зарегистрировано превосходство режима ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии. Так, распределение пациента в группу ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышало вероятность достижения контроля БА в сравнении с группой В и более чем в 5 раз – с группой С.

Необходимо подчеркнуть, что даже при исходно худшем контроле заболевания и более старшем возрасте пациентов в группе ступенчатого увеличения объема комбинированного препарата пациенты достигали контроля равновероятно по отношению к больным, не имеющим факторов риска. В группе С зарегистрирована и наибольшая частота развития обострений БА, потребовавших применения сГКС и / или госпитализации, хотя достоверных различий между группами зарегистрировано не было.

Данное исследование являлось наблюдательным и, в отличие от широко освещаемых в печати контролируемых исследований, было проведено в условиях реальной клинической практики. Исследователь лишь фиксировал изменения характера и объема фармакотерапии пациента, который пересматривался его лечащим врачом в общей лечебной сети.

В связи с этим в наблюдательном периоде отсутствовал контроль комплаентности, не проводилась оценка адекватности техники ингаляции систем доставки и адекватности терапии сопутствующих состояний, не учитывался фактор курения и т. д. Однако именно наблюдательный характер исследования придает несомненную ценность полученным результатам. Наличие пациентов, соответствующих критериям включения в группу С, свидетельствует о том, что в условиях реальной клинической практики не

соблюдаются рекомендации документов, регламентирующих лечение БА, и снижение объема терапии происходит без достижения контроля болезни.

Главным результатом исследования является доказательство того, что в условиях реальной клинической практики использование режима ступенчатого увеличения дозы комбинированной терапии и длительной терапии в стабильной дозе обеспечивает достижение критериев контроля заболевания (20–25 баллов) в 73,3 % и 69,4 % случаев соответственно. Распределение пациента в группу ступенчатого увеличения объема комбинированной терапии в 1,5 раза повышает вероятность достижения контроля болезни в сравнении с группой В и более чем в 5 раз – в сравнении с группой С. Даже при исходно худшем контроле болезни и более старшем возрасте больных в группе ступенчатого увеличения объема комбинированного препарата пациенты могут достичь контроля равновероятно по отношению к пациентам, не имеющим факторов риска.

Данное исследование и статья поддержаны компанией "ГлаксосмитКляйн".

## Литература

1. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe – AIRCEE [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.asthmaineurope.co.uk](http://www.asthmaineurope.co.uk)
2. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. Доступно на: [www.asthmainamerica.com/execsum\\_over.htm](http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm)
3. Lai C.K.W., de Guia T.S., Kim Y.-Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 263–268.
4. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M. et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur. Respir. J. 2008; 31 (2): 320–325.
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
6. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113 (1): 59–65.
7. Schatz M., Li J.T., Sorkness C.A. et al. Responsiveness of the Asthma Control Test (ACT™) to Changes in Specialist's Ratings of Asthma Control and FEV<sub>1</sub>. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. 169: A319.
8. Черняк А.В. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001; 5: 121–146.

**Информация об авторах**

*Огородова Людмила Михайловна* – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по научной работе и последипломной подготовке СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru  
*Белевский Андрей Станиславович* – д. м. н., проф., зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27  
*Куликов Евгений Сергеевич* – очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ; e-mail: kulikov\_es@mail.ru

*Петровский Федор Игоревич* – д. м. н., проф. кафедры клинической аллергологии и иммунологии с курсом клинической фармакологии, ректор Ханты-Мансийского государственного медицинского института; тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru  
*Деев Иван Анатольевич* – к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: ivandeyev@yandex.ru  
*Чучалин Александр Григорьевич* – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 12.10.09  
 © Коллектив авторов, 2009  
**УДК 616-09**



# XVII Российский национальный конгресс Человек и лекарство

12–16 апреля 2010 г., Москва



**Организаторы конгресса**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Российская медицинская академия последипломного образования, Фонд «Здоровье»

**Основные научно-практические направления**

- Новые технологии в современном образовании врача
- Основные заболевания человека
- Высокотехнологичные методы диагностики и лечения
- Социально значимые заболевания человека
- Этапы оказания медицинской помощи
- Новые инфекционные заболевания
- Современные принципы диагностики и терапии
- Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней
- Социально-психологические проблемы здоровья человека
- Заболевания детского возраста
- Новые технологии в лечении и профилактике
- Лекарства и пожилые люди
- Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика
- Актуальные вопросы

**Научная программа включает в себя:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых и студентов

**Школы для практикующих врачей по специальностям**

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск)

**Контакты**

Тел. / факсы: (499) 267-50-04, 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама); e-mail: *publish@medlife.ru* (тезисы), *reg@medlife.ru* (регистрационные карты), *trud@medlife.ru* (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), *stend@medlife.ru* (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

## Особенности экспрессии генов NOS в слизистой бронхов при бронхиальной астме

1 – Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ: 683003, Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, 114, к. 2;

2 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава": 634050, Томск, Московский тракт, 2

*O.V.Kozina, L.M.Ogorodova, P.A.Selivanova, I.V.Petrova, E.A.Gereng, A.E.Sazonov*

## NOS gene expressions in bronchial mucosa of patients with bronchial asthma

### Summary

The purpose of this work was to investigate NOS gene expression and its role in remodeling and bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. The study involved 65 adults with asthma. Morphometric, functional and molecular investigations were conducted in bronchial mucosa; levels of nitrites, 3-nitrotyrosine, and nitrosoglutathion were measured in bronchoalveolar lavage fluid, nitrite concentration was also measured in exhaled air condensate. The results confirmed that all three types of NOS providing enzymatic production of NO have been expressing in bronchial mucosa. The expression of inducible NOS mediated the accumulation of toxic NO metabolites but constitutive NOS isoforms provide circulation of stable NO donors. Morphological aspects of airway remodeling were associated with high expression of NOS2 and low expression of NOS1.

These associations between the NO-synthase gene expression and clinical and pathological features of asthma determined molecular mechanisms of inflammation, remodeling and bronchoconstriction, thereby providing variability of clinical phenotypes of asthma.

**Key words:** bronchial asthma, bronchial biopsy, mRNA NOS, 3-nitrotyrosine, nitrite, S-nitrosoglutathion.

### Резюме

Цель работы состояла в изучении экспрессии генов NOS при бронхиальной астме (БА), а также их роли в механизмах ремоделирования и бронхообструкции. У 65 взрослых больных БА проводились морфометрические, функциональные и молекулярно-генетические исследования слизистой оболочки бронхов, в бронхоальвеолярном смыве оценивали содержание нитритов, 3-нитротирозина, нитрозоглутатиона, в конденсате выдыхаемого воздуха – концентрацию нитритов. Получены данные, подтверждающие, что в слизистой оболочке бронхов экспрессируются все 3 NOS, обеспечивающие ферментативную продукцию NO. Экспрессия индуцибельной NOS опосредует аккумуляцию токсичных метаболитов NO, а конститутивные изоформы определяют циркуляцию устойчивых донаторов NO. Морфологические аспекты патологического ремоделирования дыхательных путей ассоциированы с высокой генной экспрессией NOS2 и низкой генной экспрессией NOS1. Обнаруженная связь экспрессии генов NO-синтаз с клинико-патогенетическими признаками БА определяет молекулярные механизмы регуляции воспаления, ремоделирования и бронхообструкции, отвечая, таким образом, за вариативность фенотипических проявлений данного заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, бронхобиоптаты, мРНК NOS, 3-нитротирозин, нитриты, нитрозоглутатион.

Оксид азота (NO) является важной сигнальной молекулой для регуляции воспаления и тонуса бронхов. Эффекты NO в дыхательных путях (ДП) зависят от его количества и локализации синтеза, что, в свою очередь, определяется активностью матричной РНК (мРНК) NO-синтаз [1, 2]. Учитывая вариативность морфологических признаков и неоднородность эффекторных клеток, участвующих в воспалении при клинических фенотипах бронхиальной астмы (БА) [3], можно предполагать, что экспрессия мРНК генов NOS и их вклад в механизмы персистенции воспаления при БА в отдельных случаях могут быть различными.

Цель работы состояла в изучении экспрессии генов NOS при БА и их роли в механизмах ремоделирования и бронхообструкции.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 65 больных БА (80 % – женщины), средний возраст которых составил  $46,48 \pm 1,79$  года. На основании диагностических критериев GINA 2006 [4] у 8 пациентов диагностирована легкая, у 27 – среднетяжелая и 30 –

тяжелая форма БА, причем у всех верифицировано неконтролируемое течение заболевания.

Критерии включения в исследование были следующими: возраст пациентов от 19 до 60 лет; положительные результаты кожных прик-тестов с  $\geq 1$  аэроаллергенами; ранее подтвержденный диагноз БА; провокационная концентрация, вызывающая падение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) на 20 % в метахолиновом тесте  $\leq 8$  мг/мл; отсутствие адекватного тяжести болезни объема противовоспалительной терапии (за 4 нед. до включения в исследование); отсутствие острых респираторных заболеваний, а также обострений БА в течение предшествующих 4 нед., умение правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром; способность своевременно и верно заполнять дневники самоконтроля (пиковая скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером, оценка дневных и ночных симптомов в баллах).

Всем пациентам после включения в исследование назначена контролирующая терапия в соответствии с тяжестью БА [4]: при легкой персистирующей БА – флутиказона пропионат (200 мкг в сутки 2 раза в день), при среднетяжелой персистирующей БА –

сальметерол / флутиказона пропионат (по 50 / 250 мкг 2 раза в сутки), при тяжелой персистирующей БА – сальметерол / флутиказона пропионат (по 50 / 500 мкг 2 раза в сутки). Больные тяжелой БА при включении в исследование получали системные глюкокортикостероиды (сГКС) не менее 6 мес., на лечебном этапе протокола дозу сГКС удалось снизить вдвое. В процессе исследования проводилось мониторинг симптомов и принимаемых лекарств с указанием доз в дневнике самоконтроля, регистрировались результаты теста АСТ ежемесячно, в динамике оценивались показатели функции легких.

Специальные исследования проведены дважды: до назначения стандартного лечения и через 6 мес. от начала терапии в условиях госпитализации с использованием содержимого конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), бронхиоптатов и бронхиальных смывов (БС). Полученные КВВ, БС и бронхиоптаты сразу помещались в сосуд Дюара (жидкий азот) для последующего одновременного определения матричной активности РНК NOS в слизистой бронхов и метаболитов NO – нитритов, 3-нитротирозина (3-НТ), S-нитрозоглутатиона (GSNO) – в супернатанте БС.

Спектрофотометрические исследования содержания нитритов в БС и КВВ проводили при длине волны 540 нм с помощью реактива Грисса, 3-НТ в БС – при длине волны 360–380 нм [5], нитрозотиолов в БС – при длине волны 335 нм [6].

Морфометрические исследования бронхиоптата предпринимали для определения объемной плотности покровного эпителия, анализа плотности клеточных популяций, относительного объема соединительной ткани и желез, высоты покровного эпителия, толщины базальной мембраны.

Полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени проводили для определения активности мРНК NOS в биоптатах бронхиальной стенки с использованием специфически-подобранных праймеров. Для мРНК NOS1 они были следующими: прямой – 5'-TTCGGCTGTGCTTTGATGGA-3', обратный – 5'-GTTGACCGACTGGATTTAGGGCTCT-3'; для мРНК NOS2: прямой – 5'-GGAAGCGG-

TAACAAAGGAGATAGAA-3', обратный – 5'-GGCAGGGCGTACCACCTTAGCT-3'; для мРНК NOS3: прямой – 5'-GCCAAGGGCACCCGGCATCACCCAGGA-3', обратный – 5'-GTTACCAGCACCCAGCGTCTCGT-3'. Для каждой пары праймеров подбиралась соответствующая программа амплификации. Экспрессию мРНК оценивали количественно в сравнении с экспрессией мРНК глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД). Праймеры для ГАФД были следующими: прямой – 5'-GGGAAGCTCACTGGCATGGCCTTCC-3', обратный – 5'-CATGTGGGCCATGAGGTCCACCAC-3'.

Исследование выполнено по протоколу, утвержденному на заседании локального комитета по этике ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава 31.01.06 (регистрационный № 383). Все больные подписали информированное согласие до включения в исследование.

Исследование проведено при поддержке грантов 6-й рамочной программы FP6-2004-LSH-5 GABRIEL (Proposal 018996), РФФИ (09-04-99121-р\_офи), ФЦП (02.512.11.2281).

Данные анализировали с помощью пакета программ *Statistica 6.0*: проводили анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением среднего значения (*M*) и ошибки среднего (*m*), медианы (*Me*), стандартного отклонения. Для оценки статистической значимости различий показателей выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Чтобы обнаружить связь между исследуемыми показателями, проводили корреляционный анализ, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*).

## Результаты и обсуждение

Все пациентов на момент включения в исследование имели симптоматическую БА, у всех показатель АСТ-теста был < 19 баллов (неконтролируемое заболевание). Они не получали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) на регулярной основе и в объеме, соответствующем тяжести БА. Результаты мониторингирования больных в течение 6 мес.

**Таблица 1**  
*Динамика клинико-функциональных показателей БА у больных на фоне лечения*

Показатели	БА до лечения			БА после лечения		
	легкая, n = 8	среднетяжелая, n = 27	тяжелая, n = 30	легкая, n = 8	среднетяжелая, n = 27	тяжелая, n = 30
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	84,51 ± 1,94 <sup>д</sup>	74,28 ± 1,87 <sup>б,д</sup>	58,87 ± 2,29 <sup>б,г,д</sup>	89,87 ± 0,64	80,12 ± 1,66 <sup>б</sup>	69,77 ± 2,69 <sup>б,г</sup>
ФЖЕЛ, %долж.	89,22 ± 2,04 <sup>е</sup>	80,49 ± 2,89 <sup>а,е</sup>	78,24 ± 3,20 <sup>а</sup>	113,40 ± 4,21	94,41 ± 3,18 <sup>б</sup>	73,67 ± 3,09 <sup>б,г</sup>
Утренние значения ПСВ, %	85,22 ± 1,39 <sup>д</sup>	77,49 ± 1,81 <sup>а,д</sup>	58,59 ± 2,63 <sup>б,г</sup>	99,64 ± 2,27	82,35 ± 1,98 <sup>б</sup>	69,14 ± 2,04 <sup>б,г</sup>
Дневные симптомы, баллы*	0,23 ± 0,04 <sup>е</sup>	1,55 ± 0,16 <sup>б,д</sup>	4,05 ± 0,33 <sup>б,г,е</sup>	0,097 ± 0,012	1,00 ± 0,13	2,05 ± 0,236 <sup>б,г</sup>
Ночные симптомы, баллы*	0,0170 ± 0,009 <sup>е</sup>	0,13 ± 0,014 <sup>б,е</sup>	2,04 ± 0,16 <sup>б,г,е</sup>	0	0,05 ± 0,01 <sup>б</sup>	0,61 ± 0,18 <sup>б,г</sup>
Потребность в бронхолитиках, ингаляций в сутки	0,06 ± 0,01 <sup>д</sup>	0,96 ± 0,12 <sup>а,е</sup>	8,08 ± 1,00 <sup>б,г,д</sup>	0,010 ± 0,001	0,02 ± 0,01	4,39 ± 0,81 <sup>б,г</sup>
Обострения, число случаев в год	0,33 ± 0,02 <sup>е</sup>	5,6 ± 1,0 <sup>б,д</sup>	9,2 ± 0,9 <sup>б,в</sup>	0	3,3 ± 0,9 <sup>б</sup>	5,8 ± 1,6 <sup>б,г</sup>
Результаты АСТ-теста, баллы	19,25 ± 0,36 <sup>е</sup>	15,04 ± 1,19 <sup>б,е</sup>	13,65 ± 0,16 <sup>б,г,е</sup>	24,50 ± 0,19	23,92 ± 0,18	20,48 ± 0,34 <sup>б,г</sup>

Примечание: \* – оценка по шкале симптомов; <sup>а</sup> – *p* < 0,05; <sup>б</sup> – *p* < 0,001 – по сравнению с больными легкой БА; <sup>в</sup> – *p* < 0,05; <sup>г</sup> – *p* < 0,001 – по сравнению с больными среднетяжелой БА; <sup>д</sup> – *p* < 0,05; <sup>е</sup> – *p* < 0,001 – при сравнении показателей до и после лечения.

**Таблица 2**  
**Экспрессия генов NO-синтаз в стенке бронхов у больных БА до лечения, Ме (25–75 %)**

Формы БА	Уровень экспрессии мРНК, %		
	NOS1	NOS2	NOS3
Легкая	20,4 (20,1–20,9), n = 5	55,9 (42,7–60,2), n = 5; p <sub>1</sub> = 0,0431	51,2 (50,0–55,4), n = 5; p <sub>1</sub> = 0,0479
Среднетяжелая	22,8 (21,5–26,4), n = 19	52,6 (40,1–56,3), n = 13; p <sub>1</sub> = 0,0033	53,9 (51,3–55,6), n = 20; p <sub>1</sub> = 0,0004
Тяжелая	10,8 (9,9–12,0), n = 22	80,6 (79,6–85,6), n = 8; p <sub>1</sub> = 0,0179	51,5 (40,8–54,2), n = 26; p <sub>1</sub> = 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,0179
<b>p</b>	<b>p<sub>лс</sub> = 0,0302; p<sub>лт</sub> = 0,0028; p<sub>ст</sub> = 0,0001</b>	<b>p<sub>лт</sub> = 0,0015; p<sub>ст</sub> = 0,0001</b>	

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с NOS1 (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень значимости различий по сравнению с NOS2 (критерий Вилкоксона); p<sub>лс</sub> – для больных легкой и среднетяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни); p<sub>лт</sub> – для больных легкой и тяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни); p<sub>ст</sub> – для больных среднетяжелой и тяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни).

лечебного периода показали положительную клинико-функциональную динамику на фоне контролирующей терапии (табл. 1).

У всех пациентов с легкой БА через 6 мес. стандартного лечения показатели АСТ были > 20 баллов, что свидетельствовало о контролируемом течении заболевания. При среднетяжелой БА контроль был достигнут у 75 % пациентов. В группе тяжелой БА, несмотря на положительную динамику клинико-функциональных параметров на фоне стандартного лечения, ни у одного пациента не достигнут контроль над заболеванием по окончании лечебного периода (АСТ = 20,48 ± 0,34 балла).

При исследовании бронхобиоптатов до и после курса противовоспалительной терапии выявлена матричная активность нейрональной (NOS1), индуцибельной (NOS2) и эндотелиальной (NOS3) синтаз. Это свидетельствует, что все изоформы фермента в той или иной степени участвуют в синтезе NO в ДП.

Исходно установлена достоверно более выраженная экспрессия генов NOS2 и NOS3, в сравнении с NOS1, при любой тяжести БА (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наименьший уровень мРНК NOS1 определен при тяжелой БА (< 1/2 активности в сравнении с легкой и среднетяжелой БА). Учитывая, что нейрональная NO-синтаза известна как нейротрансмиттер нервных синапсов, а также как регулятор физиологических процессов дыхания [7], можно предположить, что снижение экспрессии этой изоформы фермента является механизмом развития бронхообструкции при тяжелой БА, обусловленным дефектностью выделения нейромедиаторов и срывом синаптической передачи.

Противоположной была ситуация в отношении мРНК NOS2: при тяжелой форме БА уровень экспрессии индуцибельной формы NOS до лечения оказался самым высоким. Индуцибельная NOS обеспечивает наибольший удельный вес NO в структуре избыточной продукции NO ДП. Ее экспрессия активируется бактериальными полисахаридами и цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , интерфероном- $\gamma$ ), которые секретируются активированными макрофагами, легочными фибробластами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными, эпителиальными клетками, гладкими мышцами сосудов [2, 8]. Продукция NO с участием NOS2 защищает ДП от инфекционных патогенов (липополисахариды стимулируют TLR-зависимую транскрипцию NOS2). Одновременно с этим повышенная концентрация NO приводит к сдвигу метаболизма NO в сторону образования пероксинитрита и 3-НТ, вызывая повреждение эпителия и эндотелия сосудов [9, 10] и способствуя тем самым персистенции аллергического воспаления и процессам ремоделирования бронхов.

Экспрессия эндотелиальной NOS в стенке бронхов при включении в исследование у всех больных БА, вне зависимости от тяжести, была сопоставимой. Эндотелиальная NOS относится к конститутивным изоформам фермента, она экспрессируется постоянно и обеспечивает базальную продукцию NO [11]. 95 % активности этого фермента поддерживаются эндотелиальными клетками. Идентичная экспрессия мРНК NOS3 в ткани бронхов у пациентов с разными формами БА и незначительный удельный вклад образующегося под влиянием активации NOS3 оксида азота в общую NO-продуцирующую

**Таблица 3**  
**Экспрессия генов NO-синтаз в бронхобиоптатах больных БА после лечения, Ме (25–75 %)**

Формы БА	Уровень экспрессии мРНК, %		
	NOS1	NOS2	NOS3
Легкая	19,3 (17,2–20,8), n = 6	55,9 (42,7–60,2), n = 5; p <sub>1</sub> = 0,0431	58,4 (56,6–60,0), n = 4; p <sub>1</sub> = 0,0479
Среднетяжелая	22,0 (14,8–27,2), n = 12	42,8 (40,7–52,6), n = 13; p <sub>1</sub> = 0,005	52,3 (50,8–54,9), n = 10; p <sub>1</sub> = 0,012; p <sub>2</sub> = 0,017
Тяжелая	10,1 (9,0–19,4), n = 14	61,8 (60,3–62,5), n = 7; p <sub>1</sub> = 0,0431	54,4 (50,5–58,4), n = 16; p <sub>1</sub> = 0,0009; p <sub>2</sub> = 0,0277
<b>p</b>	<b>p<sub>лт</sub> = 0,0200; p<sub>ст</sub> = 0,0005</b>	<b>p<sub>лт</sub> = 0,0025; p<sub>ст</sub> = 0,0018</b>	<b>p<sub>лс</sub> = 0,0019</b>

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с NOS1 (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – по сравнению с NOS2 (критерий Вилкоксона); p<sub>лс</sub> – уровень значимости для больных легкой и среднетяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни); p<sub>лт</sub> – для больных легкой и тяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни); p<sub>ст</sub> – для пациентов среднетяжелой и тяжелой БА (U-критерий Манна–Уитни).



Значимые корреляционные зависимости экспрессии генов NO-синтаз и показателей, характеризующих функцию легких,  $n = 65$ 

Показатели	ОФВ <sub>1</sub> , %	ПСВ, %	ФЖЕЛ
мРНК NOS1, %	$r = 0,660001; p_1 < 0,000001$	–	$r = 0,271772; p_1 = 0,049002$
мРНК NOS2, %	–	$r = -0,586690, p_1 = 0,000655;$ $r = -0,398101, p_2 = 0,032448$	$r = -0,503175; p_1 = 0,004593$
мРНК NOS3, %	$r = 0,387588; p_1 = 0,002647$	–	–

Примечание:  $p_1$  – до лечения;  $p_2$  – после лечения.

функцию ДП при БА свидетельствуют о существовании конститутивных процессов образования эндогенного пула этой молекулы.

Как и до лечения, по окончании терапии у больных обнаружена высокая экспрессия генов NOS2 и NOS3 в сравнении с уровнем гена, ответственного за продукцию нейрональной формы фермента (табл. 3).

Активность мРНК NOS1 после лечения не претерпела динамики и оставалась по-прежнему достоверно более низкой при тяжелой БА, в сравнении с легкой и среднетяжелой формами.

Экспрессия гена индуцибельной изоформы на фоне лечения снизилась достоверно только при тяжелой БА (исходный уровень мРНК NOS2 – 80,6 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 79,6–85,6) vs 61,8 % (95%-ный ДИ – 60,3–62,5) после лечения;  $p = 0,017961$ ) и продемонстрировала тенденцию к снижению при легкой и среднетяжелой БА. При этом экспрессия данного гена оставалась достоверно более высокой в сравнении с легкой и среднетяжелой БА и в сопоставлении с мРНК NOS1.

Значения уровня мРНК гена NOS3 на фоне лечения не изменились и были сопоставимыми в группах среднетяжелой и тяжелой БА, отличаясь более низким уровнем от легкой БА. Вовлечение генов эндотелиальной NOS в механизмы развития среднетяжелой и тяжелой БА указывает на то, что у данной категории пациентов эндотелиальная дисфункция лежит в основе изменений сердечно-сосудистой системы [12].

Терапевтический эффект применения ИГКС при БА, вероятно, связан с их взаимодействием с ядерными рецепторами. Последние активируют экспрессию генов, кодирующих противовоспалительные белки, и ингибируют активность факторов транскрипции, контролирующих экспрессию тех белков, которые вызывают воспалительную реакцию в бронхах [13, 14].

Доказательством участия генов NOS в регуляции бронхиальной проходимости являются результаты

анализа ассоциаций между активностью экспрессии этих генов и показателями функции легких (табл. 4). Так, установлена прямая корреляционная взаимосвязь между низким уровнем экспрессии нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтаз в ткани бронхов и низкими параметрами функции внешнего дыхания. Это подтверждает изложенные выше данные о значении недостаточной активности матричных мРНК NOS1 и NOS3 в дисрегуляции бронхиальной проходимости при БА.

Напротив, отмечена достоверная зависимость между высокой матричной активностью индуцибельной NO-синтазы и ограничением воздушного потока в легких, которая сохранилась и после курса полноценной контролирующей терапии. Вероятно, участие индуцибельной NOS в регуляции бронхиальной проходимости является базисным молекулярным механизмом болезни, определяющим сущность патологических изменений в ДП – воспаления и бронхообструкции.

Каким образом гены NOS участвуют в формировании бронхообструкции как основного проявления воспаления в ДП? Этот процесс можно проследить на примере продукции и накопления метаболитов NO в бронхолегочной системе при БА. В предшествующих исследованиях были показаны достоверные различия уровней нитритов, нитрозоглутатиона и 3-НТ при разных формах БА [10, 15]. При более тяжелом течении БА до лечения зарегистрированы высокие концентрации нитритов, 3-НТ и низкий уровень депо NO – GSNO в БС, а также высокий уровень нитритов в КВВ ( $6,57 \pm 1,52$  мкМ,  $204,30 \pm 40,06$  мМ,  $0,84 \pm 0,19$  мМ и  $11,07 \pm 0,83$  мкМ соответственно). Наряду с этим менее интенсивным было накопление токсических метаболитов NO (3-НТ) при легких формах БА ( $4,81 \pm 0,79$  мМ и  $69,28 \pm 8,43$  мМ при легкой и среднетяжелой БА соответственно). Анализ взаимосвязи уровня мРНК NOS и основных метаболитов NO позволяет определить дифференцированный вклад различных изоформ NOS в метаболизм этой молекулы (табл. 5).

Таблица 5

Значимые корреляционные зависимости экспрессии генов NO-синтаз и метаболитов NO,  $n = 65$ 

Показатели	мРНК NOS1, %	мРНК NOS2, %	мРНК NOS3, %
Нитриты в КВВ, мкМ	$r = -0,479924; p_2 = 0,002648$	–	–
Нитриты в БС, мкМ	–	–	$r = -0,428572; p_2 = 0,014393$
GSNO, мМ	$r = 0,510009; p_1 = 0,000096$	$r = -0,541960; p_1 = 0,001978$	–
3-НТ, мМ	–	$r = 0,555746; p_1 = 0,003202$	–

Примечание:  $p_1$  – до лечения;  $p_2$  – после лечения.

Оказалось, что экспрессия различных генов NOS либо опосредует аккумуляцию токсичных метаболитов NO (в случае повышенной экспрессии мРНК NOS2), либо определяет циркуляцию устойчивых донаторов NO (в случае повышенной экспрессии мРНК NOS1 и NOS3). Учитывая необратимое снижение экспрессии NOS1 при тяжелой БА и достоверно более высокую экспрессию NOS2 до лечения у этих пациентов, можно утверждать, что данный молекулярный механизм принимает участие в дисрегуляции бронхиального тонуса и поддержании бронхообструктивного синдрома при тяжелой БА.

Как реализуется этот молекулярный механизм на морфологическом уровне? Чтобы уточнить вклад различных изоформ NOS в процесс ремоделирования бронхиальной стенки у больных БА, изучена взаимосвязь данных, полученных при морфологическом и молекулярно-генетическом исследовании бронхобиоптатов. Корреляционный анализ этих показателей подтверждает ассоциацию процессов ремоделирования и воспаления. Так, обнаружена положительная достоверная корреляция между мРНК NOS1 с плотностью реснитчатых эпителиоцитов ( $r = 0,573538$ ;  $p = 0,000135$ ), объемом железистой ткани ( $r = 0,771159$ ;  $p < 0,000001$ ), высотой эпителиального пласта ( $r = 0,616527$ ;  $p = 0,000023$ ), отрицательная – с толщиной базальной мембраны ( $r = -0,605615$ ;  $p = 0,000035$ ).

Установлена значимая положительная ассоциация между уровнем мРНК NOS2 и толщиной базальной мембраны ( $r = 0,517474$ ;  $p = 0,033384$ ). После лечения определена положительная корреляция мРНК NOS2 с объемом соединительной ткани ( $r = 0,589267$ ;  $p = 0,010071$ ) как свидетельство того, что даже после лечения экспрессия iNOS поддерживает текущие процессы ремоделирования в бронхах.

При анализе плотности клеточного инфильтрата установлена значимая взаимосвязь снижения уровня экспрессии мРНК NOS1 с увеличением числа лимфоцитов ( $r = -0,642066$ ;  $p = 0,000008$ ) и снижением плотности эозинофилов ( $r = 0,533192$ ;  $p = 0,000396$ ). Высокий уровень мРНК NOS2, выявленный до лечения, достоверно коррелировал с низкой плотностью эозинофилов в тканях ДП ( $r = -0,625988$ ;  $p = 0,004142$ ).

## Заключение

Выявленные взаимосвязи между экспрессией генов NOS в бронхобиоптатах и маркерами воспаления – содержанием метаболитов NO в дыхательных путях, клиническими и функциональными проявлениями БА, морфометрическими параметрами слизистой – позволяют сделать вывод о том, что NO-синтазы вносят существенный вклад в поддержание процессов ремоделирования и бронхообструкции при БА.

## Литература

1. Ricciardolo F.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 731–765.

2. Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2003–2011.
3. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А. и др. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle). *Тер. арх.* 2008; 3: 37.
4. Global Initiative for Asthma. NIH publication number 01-3659, NHLBI / WHO. National Institutes of Health; 2006.
5. Каминская Л.Ю., Жлоба А.А., Александрова Л.А. и др. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс. *Артер. гипертенз.* 2005; 11 (1): 10–17.
6. Massey R.C., Dennis M.J., McWeeny D.J. Some observations concerning the S-nitroso and S-phenylsulphonyl derivatives of L-cysteine and glutathione. *Tetrahedron Lett.* 1985; 26 (16): 2013–2016.
7. Luhrs H., Papadopoulos T., Schmidt H.H., Menzel T. Type I nitric oxide synthase in the human lung is predominantly expressed in capillary endothelial cells. *Respir. Physiol.* 2002; 129: 367–374.
8. Laprise C., Sladek R., Ponton A. et al. Functional classes of bronchial mucosa genes that are differentially expressed in asthma. *B. M. C. Genomics* 2004; 5: 21–31.
9. Dweik R.A., Comhair S.A., Gaston B. et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98 (5): 2622–2627.
10. Козина О.В., Огородова Л.М., Андрушкевич В.В. и др. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы. *Клин. лаб. диагн.* 2008; 2: 52–57.
11. Pechkovsky D.V., Zissel G., Goldmann T. et al. Pattern of NOS2 and NOS3 mRNA expression in human A549 cells and primary cultured AEC II. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282: 684–692.
12. Старовойтова Е.А., Иванов С.Н., Огородова Л.М. Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2007; 4: 56–59.
13. Brindicci C., Ito K., Barnes P.J., Kharitonov S.A. Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic patients and healthy volunteers. *Chest* 2007; 132: 581–588.
14. Kanazawa H., Nomura S., Hirata K., Yoshikawa J. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on peroxynitrite inhibitory activity in induced sputum from asthmatic patients. *Chest* 2003; 124 (5): 1755–1761.
15. Козина О.В., Андрушкевич В.В., Сазонов А.Э. и др. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме. *Пульмонология* 2007; 2: 52–57.

## Информация об авторах

Козина Ольга Владимировна – к. м. н., врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ; тел.: (4152) 42-17-22; e-mail: ovkozina 2006@rambler.ru

Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, проректор по НР и ПП СибГМУ; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: Imogorodova@mail.ru

Селиванова Полина Александровна – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: p.selivanova@mail.ru

Петрова Ирина Валерьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ЦНИЛ СибГМУ; тел.: 8 (3822) 52-98-85; e-mail: irinavall@mail.ru

Геренг Елена Андреевна – к. м. н., старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии медико-биологического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 42-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Сазонов Алексей Эдуардович – д. м. н., зам. директора ЦНИЛ СибГМУ; тел.: (3822) 52-99-16; e-mail: biotech@ssmu.net.ru

Поступила 28.05.09  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.248-092

*Т.К.Ердакова, Л.В.Саламатина, А.А.Буганов*

## Особенности гемодинамики в системе легочной артерии у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера

Лаборатория инструментальных методов диагностики ГУ "НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН": 629730, Ямало-Ненецкий автономный округ, Надым, 107-й км

*T.K.Erdakova, L.V.Salamatina, A.A.Buganov*

## Peculiarities of pulmonary haemodynamics in residents of the Far North

### Summary

One hundred and thirteen patients with stage I to II essential hypertension (44 males and 69 females aged of 20 to 59 years) were studied. The longer the patient dwelled at the Far North the more remodeling of pulmonary arteries progressed. At the same time, changes of temporary indices were multidirectional under condition of increasing pulmonary artery pressure. Strong correlations were found between duration of dwelling at the Far North and systolic pulmonary artery pressure, mean pulmonary artery pressures and total pulmonary vascular resistance in patients dwelling in severe climatic conditions.

**Key words:** pulmonary artery pressure, essential hypertension, Far North, remodeling.

### Резюме

Были обследованы 113 больных артериальной гипертонией I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. В результате проведенного исследования установлено, что с увеличением сроков проживания в регионах высоких широт прогрессируют процессы структурно-функционального ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, формируется разнонаправленная динамика временных показателей на фоне возрастающих показателей давления в системе легочной артерии. Получены тесные корреляционные взаимосвязи между северным стажем и показателями систолического, среднего артериального давления в системе легочной артерии, а также общим легочным сосудистым сопротивлением у лиц, проживающих в неблагоприятных климатогеографических условиях.

**Ключевые слова:** давление в легочной артерии, артериальная гипертензия, Крайний Север, ремоделирование.

Российское Заполярье — это обширная территория, где проживает и трудится значительное количество людей. Эту географическую зону отличают особые экологические характеристики — суровый климат, резко измененная фотопериодичность (полярный день, полярная ночь), своеобразие флоры и фауны, сложный комплекс гелиогеофизических явлений, а также специфические социальные факторы.

Издавна бытует мнение, что на Крайнем Севере в атмосфере не хватает кислорода, поскольку часто у вновь прибывших на эту территорию возникает т. н. полярная одышка. Однако многочисленные исследования свидетельствуют, что процентное содержание кислорода в воздухе соответствует норме, а его весовое содержание в 1 м<sup>3</sup> превышает показатели средних широт на 20–30 %. Это не случайность, т. к. плотность воздуха закономерно возрастает с понижением температуры воздуха. Причина полярной одышки, как выяснилось, заключается в повышенной потребности в кислороде, когда организм включает все механизмы, чтобы восполнить его недостаток. При этом на структурном и функциональном уровнях развиваются сложные адаптационные реакции — прежде всего, в системе легочного кровообращения [1–5].

При действии неблагоприятных климатогеографических факторов Заполярья на организм человека, прежде всего холодового, запускается целый комплекс компенсаторно-приспособительных реакций,

происходит стимуляция периферических и центральных термочувствительных нервных структур, нейрогуморальных, гормональных и местных механизмов регуляции деятельности сердца и тонуса сосудов человека, что в итоге приводит к изменению легочной гемодинамики и активации процессов ремоделирования системы легочной артерии (ЛА). Патоморфологические изменения стенки ЛА, происходящие под действием неблагоприятных климатогеографических факторов высоких широт, связаны с первичным поражением прекапиллярной части легочного русла. В легочных сосудах они гистопатологически проявляются в виде пролиферации интимы и гипертрофии мышечной оболочки, которые вызывают сужение и / или облитерацию просвета ЛА [3].

Таким образом, дыхание низкотемпературным воздухом в условиях Крайнего Севера вызывает целый ряд физиологических реакций и патологических изменений гемодинамических показателей в системе ЛА. Длительное воздействие постепенно приводит к структурным изменениям, направленным на ограничение повреждающего действия агрессивного фактора и повышение эффективности нарушенной функции. В целом можно ожидать перестроек, которые направлены, с одной стороны, на снижение теплопотерь в транзитной зоне, а с другой — на повышение эффективности массопереноса кислорода в респираторной зоне, определяя индивидуальные морфологические преобразования адаптационных

изменений органов сердечно-легочной системы у мигрантов на севере. Несмотря на актуальность изучения особенностей гемодинамики сосудов малого круга кровообращения у лиц, проживающих в условиях севера, научные работы в этой области пока немногочисленны и противоречивы.

Цель настоящего исследования – изучить особенности гемодинамических показателей в системе ЛА у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от северного стажа (СС).

## Материалы и методы

Были обследованы 113 больных АГ I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст –  $49,0 \pm 8,2$  года), стаж заболевания которых составил  $7,1 \pm 5,3$  года, длительность проживания на Крайнем Севере –  $23,3 \pm 8,7$  года. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц (10 мужчин и 20 женщин), средний возраст которых составил  $47,9 \pm 8,3$  года, с длительностью проживания на Крайнем Севере  $22,4 \pm 6,7$  года. Все пациенты в зависимости от северного стажа были разделены на группы, сопоставимые по полу, возраст-

ту, клиничко-лабораторным показателям. 1-ю группу составили больные АГ с СС < 5 лет –  $3,01 \pm 1,02$  года ( $n = 16$ ), 2-ю – больные АГ с СС 5–10 лет –  $7,56 \pm 1,29$  года ( $n = 39$ ), 3-ю – больные АГ с СС > 10 лет –  $24,30 \pm 5,98$  года ( $n = 58$ ). Клиничко-лабораторная характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования были: вторичная АГ; ДАД > 110 мм рт. ст. и / или САД выше 180 мм рт. ст.; любые тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (нарушение функции печени или почек, заболевания сердца, в т. ч. застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, декомпенсированный сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких и др.); любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения в последние 2 года; беременность и лактация; злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков; повышенная чувствительность к исследуемым препаратам в анамнезе; нежелание пациента участвовать в исследовании.

Исследование проводили на ультразвуковом аппарате *Vivid-7* (США) фазированными секторными датчиками с частотой сканирования 2,5–5,0 МГц. Измерения выполняли в стандартных эхокардиографических позициях с использованием непрерывно-волновой и цветовой доплерографии и режимов тканевого доплера (импульсно-волнового и цветового). У всех обследованных определяли следующие эхокардиографические параметры [6–9]: индекс времени ускорения потока систолического потока ЛА (ИВУСПЛА), индекс времени замедления потока систолического потока ЛА (ИВЗСПЛА), ускорение систолического потока в ЛА (УСПЛА, м/с<sup>2</sup>), замедление систолического потока в ЛА (ЗСПЛА, м/с<sup>2</sup>), отношение времени ускорения ко времени изгнания (ОВУСП / ВИ), диаметр ЛА (мм), СДЛА (мм рт. ст.), СрДЛА (мм рт. ст.), ДДЛА (мм рт. ст.), общее легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, дин · с · см<sup>-5</sup>), давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА, мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы *Biostat*. Определялись средние величины полученных данных ( $M$ ) и их дисперсия ( $\sigma$ ). Применялись непараметрические критерии: при определении ранговой корреляции – Спирмена, для оценки межгрупповых различий – Крускала–Уоллиса. При наличии корреляционной связи определялись достоверность ( $p$ ) и сила этой связи ( $r$ ). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализируя зависимость структурных показателей ЛА у больных АГ от сроков проживания на Крайнем Севере, выявили, что средние значения диаметра ЛА при увеличении СС достоверно уменьшались: в 1-й группе –  $21,5 \pm 2,9$  мм, во 2-й –  $19,6 \pm 2,1$  мм, в 3-й –  $18,7 \pm 1,5$  мм (табл. 2).

При сравнении временных показателей систолического потока ЛА – ИВУСПЛА и ИВЗСПЛА – выявлена их разнонаправленная динамика: так, при длительном СС прослеживалась тенденция к увели-

Таблица 1  
Клиничко-лабораторная характеристика больных АГ

Показатели	$M \pm \sigma$ ( $n = 113$ )
Возраст, лет	$49,0 \pm 8,2$
Стаж заболевания, лет	$7,1 \pm 5,3$
СС, лет	$23,3 \pm 8,7$
САД, мм рт. ст.	$132,0 \pm 9,4$
ДАД, мм рт. ст.	$100,00 \pm 5,54$
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	$64,5 \pm 2,67$
Общий холестерин, моль/л	$4,2 \pm 0,9$
ФВ, %	$64,94 \pm 7,65$
КСР, см	$2,75 \pm 2,56$
КДР, см	$4,22 \pm 3,13$
ТМЖП, см	$1,29 \pm 3,07$
ТЗСЛЖ, см	$1,11 \pm 0,16$
ММЛЖ, г	$169,5 \pm 24,5$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$129,3 \pm 19,4$
ЖЕЛ	$85,2 \pm 0,46$
ФЖЕЛ	$80,4 \pm 0,69$
ОФВ <sub>1</sub>	$79,2 \pm 0,78$
МОС <sub>25</sub>	$60,4 \pm 0,56$
МОС <sub>50</sub>	$58,5 \pm 0,83$
МОС <sub>75</sub>	$32,4 \pm 0,95$
МОС <sub>25-75</sub>	$41,9 \pm 0,49$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечно-диастолический размер; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> – максимальные объемные скорости потоков при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ.

Показатели гемодинамики в системе ЛА у лиц, проживающих на Крайнем Севере в зависимости от северного стажа ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные АГ		
		1-я группа, n = 16	2-я группа, n = 39	3-я группа, n = 58
Диаметр ЛА, мм	25,7 ± 3,3	21,5 ± 2,9	19,6 ± 2,1*	18,7 ± 1,5***
ИВУСПЛА	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,01***
ИВЗСПЛА	0,19 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,23 ± 0,03*	0,25 ± 0,01***
УСПЛА, м/с <sup>2</sup>	10,5 ± 0,7	10,5 ± 0,9	12,5 ± 0,9*	13,5 ± 0,9***
ЗСПЛА, м/с <sup>2</sup>	5,9 ± 0,3	5,1 ± 0,4	4,8 ± 0,3*	4,0 ± 0,2***
ОВУСП / ВИ	0,51 ± 0,02	0,47 ± 0,01*	0,40 ± 0,01*	0,37 ± 0,01***
СДЛА, мм рт. ст.	16,87 ± 2,89	22,40 ± 3,45	29,8 ± 4,23***	38,9 ± 6,39***
СрдЛА, мм рт. ст.	8,59 ± 1,35	12,23 ± 2,90	18,58 ± 3,35***	23,1 ± 4,1***
ДДЛА, мм рт. ст.	5,34 ± 1,78	7,31 ± 2,58	11,21 ± 3,56***	17,23 ± 4,10***
ЛСС, дин · с · см <sup>-5</sup>	67,23 ± 24,34	86,0 ± 12,0	129,2 ± 21,2***	158,4 ± 32,1***
ДЗЛА, мм рт. ст.	4,9 ± 1,3	5,6 ± 2,0	6,1 ± 2,9	7,2 ± 3,1

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой; \*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

чению ИВУСПЛА ( $0,12 \pm 0,01$ ;  $0,11 \pm 0,01$ ;  $0,10 \pm 0,01$  в 1, 2 и 3-й группах соответственно;  $p > 0,05$ ), тогда как ИВЗСПЛА с ростом СС, наоборот, уменьшался ( $0,21 \pm 0,02$ ;  $0,23 \pm 0,03$ ;  $0,25 \pm 0,01$  в 1, 2 и 3-й группах соответственно;  $p > 0,05$ ). При сравнении скоростных показателей кровотока в системе ЛА у больных АГ с различным длительностью СС получены следующие результаты: в 1, 2 и 3-й группах УСПЛА составило  $10,5 \pm 0,9$ ;  $12,5 \pm 0,9$  и  $13,5 \pm 0,9$  м/с<sup>2</sup> соответственно, а ЗСПЛА –  $5,1 \pm 0,4$ ;  $4,8 \pm 0,3$  и  $4,0 \pm 0,2$  м/с<sup>2</sup> соответственно.

Наиболее информативным показателем изменения временных гемодинамических параметров систолического кровотока в ЛА является ОВУСП / ВИ, которое достоверно уменьшалось с увеличением срока проживания в неблагоприятных климатогеографических регионах высоких широт: в 1, 2 и 3-й группах его значение составило  $0,38 \pm 0,01$ ;  $0,32 \pm 0,01$  и  $0,30 \pm 0,01$  соответственно.

При межгрупповом анализе у больных АГ выявлено увеличение СДЛА: в 1-й группе данный показатель был больше, чем в группе контроля, на 32,5 %, во 2-й – на 76,3 %, в 3-й – достоверно больше в 2,3 раза. Прослеживалась тенденция повышения ДДЛА с увеличением срока жизни на Крайнем Севере: в 1-й группе – на 36,9 %, во 2-й – в 2,1 раза, в 3-й – в 3,2 раза. В последних 2 группах рост показателей носит достоверный характер. Значение СрдЛА в 1-й группе обследованных было в 1,5 раза выше, чем во 2-й, и на 19,9 % ниже, чем в 3-й.

Для интегральной оценки структурно-функционального ремоделирования сосудов малого круга кровообращения служат показатели ЛСС, динамика изменений которого свидетельствует о прогрессировании процессов сосудистой перестройки в легочной паренхиме. Так, у больных АГ 1-й группы ЛСС увеличивалось на 28 %, во 2-й и 3-й группах повышение его значения было достоверным (в 1,9 и 2,4 раза соответственно) по сравнению с группой контроля.

Указанные показатели артериального давления в системе легочных сосудов прогрессивно возрастали на фоне увеличения сроков проживания в Заполярье. При этом достоверные изменения ДЗЛА отсутствовали, что может косвенно свидетельствовать о формировании первичной артериальной легочной гипертензии (ЛГ) у лиц с АГ, проживающих в условиях с неблагоприятной климатогеографической средой.

Выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между северным стажем и показателями САД, ДАД и СрАД в системе ЛА, а также общим легочным сосудистым сопротивлением у лиц, проживающих в условиях с неблагоприятной климатогеографической средой ( $r = 0,62$  при  $p < 0,05$ ;  $r = 0,52$  при  $p < 0,05$ ;  $r = 0,61$  при  $p < 0,01$ ;  $r = 0,7$  при  $p < 0,01$  соответственно).

## Обсуждение

Значение системы легочного кровообращения в адаптации человека к условиям Крайнего Севера весьма существенно. Легочные сосуды наряду с системой большого круга кровообращения активно участвуют в формировании компенсаторно-приспособительных реакций к неблагоприятным климатогеографическим условиям высоких широт. Особенности циркуляции крови по сосудам малого круга кровообращения определяются индивидуальными морфологические преобразования органов сердечно-легочной системы у мигрантов на севере. Во-первых, в легочном кровообращении градиенты давления между артериями и капиллярами, между капиллярами и левым предсердием значительно ниже, чем в соответствующих отделах большого круга кровообращения. В связи с этим сопротивление в легочных сосудах также невелико – примерно в 10 раз меньше системного периферического сопротивления [3–5]. Во-вторых, гемодинамические условия в легочных артериях остаются в основном такими же, как и в артериях

большого круга кровообращения. Через сосуды малого круга кровообращения протекает вся кровь, выброшенная правым желудочком. Скорость нарастания и спада волн кровотока в легочной артерии не столь значительна, как в аорте, поэтому даже в период диастолы кровь течет по направлению к легким. Однако в легочной гемодинамике, несмотря на эластические свойства легочных артерий, в отличие от системной, сохраняется пульсирующий характер кровотока даже в капиллярах и венах вплоть до левого предсердия, а средняя скорость кровотока в легочной артерии в покое равна примерно 18 см/с<sup>-1</sup>. В легочных капиллярах она снижается примерно до той же величины, что и в капиллярах большого круга. В-третьих, сосуды малого круга кровообращения имеют характерное строение, обусловленное его физиологией. Легочная артерия способна значительно растягиваться и увеличивать объемный кровоток в 3–3,5 раза. Стенки крупных ветвей легочной артерии по сравнению с сосудами большого круга кровообращения (одинакового калибра) тоньше, содержат мышечные и эластические волокна, связанные мукоидной субстанцией. Артериолы малого круга кровообращения существенно отличаются от артериол большого круга. Последние имеют более мощный мышечный слой и эластический каркас, поэтому легочные артериолы могут выполнять резистивную функцию при более низком артериальном давлении [3].

В связи с описанными гемодинамическими особенностями в системе малого круга кровообращения и законами гидродинамики капилляры верхних отделов легких перфузируются незначительно либо вообще не перфузируются. Напротив, в нижних отделах легких гидростатическое давление складывается с артериальным, что приводит к дополнительному растяжению сосудов и их полнокровию. При этом кровоток в различных отделах легких оказывается неравномерным, значительно усиливаясь при напряжении кислородного режима организма в условиях высоких широт и холодовых воздействий, и в итоге развивается синдром ЛГ, что подтверждается результатами настоящего исследования.

Таким образом, можно предположить, что у обследованных больных механизмы формирования АГ и легочной АГ были различными и могли одновременно присутствовать у одних и тех же больных в высоких широтах.

## Заключение

1. У больных АГ на Крайнем Севере с увеличением срока проживания прогрессируют процессы структурно-функционального ремоделирования сосудов малого круга кровообращения.
2. С увеличением длительности проживания в регионе высоких широт у больных АГ на Крайнем Севере формируется разнонаправленная динамика временных и скоростных показателей систолического кровотока на фоне возрастающих показателей давления в системе ЛА.
3. Выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между СС и показателями САД, СрАД и ЛСС у лиц, проживающих в неблагоприятных климатогеографических условиях.

## Литература

1. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. М.: Крук; 1999.
2. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. М.: Крук; 1996.
3. Авицын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
4. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука; 1980.
5. Казначеев В.П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина; 1980.
6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. под ред. В.В.Митькова. М.: Видар; 1999.
7. Шиллер Н., Оситов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005.
8. Сандриков В.А., Митьков В.В. (ред). Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1999.
9. Никитин Н.П., Клиданд Дж. Ф. Применение тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в кардиологии. Кардиология 2002; 3: 66–79.

## Информация об авторах

Ердакова Татьяна Константиновна – к. м. н., руководитель лаборатории инструментальных методов исследования ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48; e-mail: nii-mpks@mail.ru  
Саламатина Людмила Викторовна – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48; e-mail: nii-mpks@mail.ru  
Буганов Анатолий Алексеевич – член-корр. РАМН, д. м. н., проф.; тел.: (34995) 9-71-48; e-mail: nii-mpks@mail.ru

Поступила 15.05.09  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.131-008.1-092(1-17)

М.И. Чушкин<sup>1</sup>, А.С. Белевский<sup>2</sup>, Н.Н. Мещерякова<sup>2</sup>, С.С. Ярцев<sup>3</sup>

## Использование анкеты SF-36 для оценки качества жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких

1 – отделение функциональной диагностики НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова: 127994, Москва, ул. Достоевского, 4;

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

3 – отделение ЭФИ и ФВД Медицинского центра Банка России: 117593, Москва, Севастопольский пр-т, 66

*M.I. Chushkin, A.S. Belevsky, N.N. Meshcheryakova, S.S. Yartsev*

## Use of SF-36 questionnaire to evaluate quality of life in patients recovered from pulmonary tuberculosis

### Summary

The aim of the study was to evaluate quality of life in patients recovered from the pulmonary tuberculosis. The MOS SF-36 was used in 152 patients (aged from 20 to 82 years old). Quality of life of patients recovered from tuberculosis was worse than that of healthy subjects. Of 152 patients, 18.4 % noted worsening of the health even without recurrence of pulmonary tuberculosis. History of culture-positive pulmonary tuberculosis and poor lung function were factors affecting quality of life in those patients.

**Key words:** quality of life, pulmonary tuberculosis, SF-36.

### Резюме

Целью настоящей работы было изучение качества жизни с помощью анкеты SF-36 у лиц, излеченных от туберкулеза легких. Были обследованы 152 человека в возрасте от 20 до 82 лет. Качество жизни у пациентов, излеченных от туберкулеза, было хуже, чем у здоровых лиц. Из 152 обследованных 18,4 % отметили, что состояние их здоровья ухудшилось, несмотря на отсутствие рецидива туберкулеза легких. Выделение микобактерий туберкулеза в анамнезе, снижение функции внешнего дыхания значительно ухудшают качество жизни лиц, излеченных от туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** качество жизни, туберкулез, SF-36.

Задачами любого лечения являются увеличение продолжительности жизни, предупреждение обострений заболевания и улучшение самочувствия пациентов [1]. Если результаты решения первых 2 задач относительно просто оценить, то измерить самочувствие пациента гораздо труднее. В настоящее время стало очевидным, что субъективное мнение болеющего человека столь же ценно, как и показатели лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка больным собственного состояния является важным итогом терапии. В последнее 10-летие для анализа характера заболевания и адаптации пациента к своему состоянию определяют качество жизни. Качество жизни, зависимое от здоровья (КЖ), – интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к заболеванию и возможность выполнения им привычных функций на работе и в быту. Другими словами, КЖ – это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей человека [2, 3].

Туберкулезное воспаление приводит к obstructивным и рестриктивным расстройствам дыхания. Нарушение бронхиальной проводимости выявляют у 33,3–94,0 % больных активным туберкулезом органов дыхания и с посттуберкулезными изменениями в легких [4, 5].

Между тем воздействие заболевания на самочувствие лиц, излеченных от туберкулеза легких, изучено недостаточно. Целью настоящей работы было изучение КЖ в данной популяции.

### Материал и методы

Были изучены данные 480 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, излеченных от туберкулеза легких и состоявших на учете в отделении противотуберкулезного диспансера Москвы в 2003–2004 гг. Из них с апреля 2005 по апрель 2008 г. согласились принять участие в исследовании 158 пациентов. 6 человек были исключены из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. Качество жизни было изучено у 152 человек в возрасте от 20 до 82 лет.

Среди обследованных были 91 мужчина (59,9 %) и 61 женщина (40,1 %). У 77 пациентов (50,7 %) в анамнезе имелось бактериовыделение, у 59 (38,8 %) бактериовыделения не было, и у 16 (10,5 %) данные о бактериовыделении в анамнезе отсутствовали. Наиболее частыми исходными формами туберкулезного процесса были инфильтративный (45,2 %), очаговый (17,4 %) и диссеминированный (12,3 %).

Для оценки КЖ использовали анкету SF-36, прошедшую полный цикл языковой адаптации. Анкета SF-36 состоит из 8 компонентов: физическая активность (ФА); роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ); боль (Б); общее восприятие здоровья (ОЗ); жизнеспособность (ЖС); социальная активность (СА); роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ); психическое здоровье (ПЗ). Оценка производится

по 100-балльной шкале; чем выше балл, тем лучше качество жизни [6, 7].

Спирометрия и бодиплетизмография были выполнены на аппаратах *Master Screen Lab* и *Pneumotest* (*Erich Jaeger*, Германия). Оценивали следующие функциональные показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), общую емкость легких (ООЛ), внутригрудной объем (ВГО) и емкость вдоха (Е<sub>вд</sub>). В работе использовали должные величины Европейского общества угля и стали [8].

В обследовании включены лица в стабильном состоянии, без обострения хронических болезней или инфекционных заболеваний в течении предыдущих 3 мес.; без обострения сердечной патологии в последнее время; без другой патологии, которая могла влиять на физическую активность (тяжелая недостаточность кровообращения, почечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз сосудов нижних конечностей; ревматизм, артриты и др.).

Для анализа и оценки полученных данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-теста. Корреляцию устанавливали посредством коэффициента Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для изучения влияния перенесенного заболевания на качество жизни пациентов, излеченных от туберкулеза, полученные результаты сравнивали с данными практически здоровых лиц контрольной группы. Средний возраст в контрольной группе составил  $50,3 \pm 9,2$  года, что статистически достоверно не отличалось от возраста пациентов, излеченных от туберкулеза ( $53,1 \pm 14,5$  года;  $p > 0,05$ ).

Из обследованных у 64,5 % состояние здоровья за прошедший год осталось на прежнем уровне, у 17,1 % – несколько улучшилось, однако у остальных 18,4 % – ухудшилось, несмотря на отсутствие рецидива туберкулеза легких.

В ходе анализа качества жизни с помощью анкеты SF-36 определили, что все показатели, излеченных от туберкулеза, были ниже, чем у здоровых лиц

(табл. 1). Разница между обследованными пациентами и здоровыми людьми по всем разделам, кроме компонента Б, была статистически достоверна. Это показывает, что, несмотря на ликвидацию активности специфического процесса, самочувствие пациентов после излечения от туберкулеза легких остается значительно хуже, чем у здоровых людей.

В табл. 2 приведены значения показателей спирометрии и бодиплетизмографии 152 обследованных. Для оценки зависимости показателей компонентов анкеты SF-36 от физиологических параметров был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона (табл. 3). Как видно, ФА умеренно коррелирует с ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и ООЛ ( $p < 0,01$ ), слабо – с ВГО и Е<sub>вд</sub> (но при этом статистически достоверно). Другие показатели физического состояния (РФ, Б, ОЗ) имели слабую корреляцию с показателями функции внешнего дыхания (ФВД). Почти во всех случаях была выявлена также слабая, но статистически достоверная корреляция параметров эмоционального состояния (ЖС, СА, РЭ, ПЗ) с показателями спирометрии. Однако корреляционная связь между критериями эмоционального состояния и показателями бодиплетизмографии отсутствовала.

Для изучения влияния ФВД на КЖ обследованные были разделены на 2 группы: группу А составили 95 пациентов с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 80$  %<sub>долж.</sub>, группу Б – 57 человек с ОФВ<sub>1</sub>  $< 80$  %<sub>долж.</sub> (табл. 4).

Все показатели анкеты SF-36 у пациентов группы А (ОФВ<sub>1</sub> –  $101,3 \pm 14,2$  %<sub>долж.</sub>) были выше, чем в группе Б (ОФВ<sub>1</sub> –  $58,6 \pm 16,2$  %<sub>долж.</sub>), причем компоненты ФА, РФ, Б, ОЗ и ЖС отличались статистически достоверно. Необходимо отметить, что показатели анкеты SF-36 в группе А были ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. Это свидетельствует о том, что нарушение ФВД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких.

Для изучения влияния на КЖ бактериовыделения в анамнезе все обследованные пациенты были разделены на 2 группы (табл. 4). Группу В составили 77 пациентов с бактериовыделением МБТ в анамнезе (ОФВ<sub>1</sub> –  $80,9 \pm 24,7$  %<sub>долж.</sub>). В группу Г вошли 59 пациентов с отрицательным результатом выявления МБТ (ОФВ<sub>1</sub> –  $95,4 \pm 23,8$  %<sub>долж.</sub>). При сравнении показателей анкеты SF-36 в этих 2 группах существенной разницы не выявлено.

Таблица 1  
Оценка качества жизни по анкете SF-36,  $M \pm \sigma$

Критерии	Лица, излеченные от туберкулеза, $n = 152$	Контрольная группа, $n = 36$	$p$
ФА, %	$76,6 \pm 21,9$	$87,1 \pm 12,7$	$< 0,01$
РФ, %	$67,1 \pm 39,3$	$90,3 \pm 22,6$	$< 0,001$
Б, %	$70,6 \pm 27,1$	$79,9 \pm 21,3$	$0,055$
ОЗ, %	$57,4 \pm 21,0$	$67,0 \pm 16,6$	$< 0,05$
ЖС, %	$63,0 \pm 19,6$	$72,9 \pm 14,3$	$< 0,01$
СА, %	$80,1 \pm 22,8$	$89,9 \pm 12,6$	$< 0,05$
РЭ, %	$71,4 \pm 37,0$	$85,2 \pm 23,2$	$< 0,05$
ПЗ, %	$66,4 \pm 19,6$	$74,4 \pm 11,2$	$< 0,05$

Таблица 2  
Показатели спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов, клинически излеченных от туберкулеза легких,  $M \pm \sigma$

Показатель	Среднее значение	$min$	$max$
ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	$97,6 \pm 22,8$	31	143
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	$85,3 \pm 25,6$	23	139
ООЛ, % <sub>долж.</sub>	$98,4 \pm 19,1$	38	136
ВГО, % <sub>долж.</sub>	$110,8 \pm 27,1$	45	182
Е <sub>вд</sub> , % <sub>долж.</sub>	$88,8 \pm 25,4$	27	161



Таблица 3  
Корреляция Пирсона между показателями КЖ и ФВД

Показатель	ФЖЕЛ, %дож.	ОФВ <sub>1</sub> , %дож.	ООЛ, %дож.	ВГО, %дож.	Е <sub>вд</sub> , %дож.
ФА, баллы	0,382**	0,387**	0,315**	0,169*	0,276**
РФ, баллы	0,218**	0,246**	0,243**	0,132	0,185*
Б, баллы	0,222**	0,211**	0,223**	0,198*	0,08
ОЗ, баллы	0,268**	0,28**	0,233**	0,09	0,219**
ЖС, баллы	0,296**	0,307**	0,242**	0,152	0,17*
СА, баллы	0,181*	0,185*	0,08	0,08	0,08
РЭ, баллы	0,137	0,12	0,173*	0,104	0,09
ПЗ, баллы	0,148	0,165*	0,08	0,08	0,01

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 4  
Зависимость показателей КЖ от ФВД и бактериовыделения,  $M \pm \sigma$

Показатель	ОФВ <sub>1</sub> $\geq 80$ %дож., $n = 95$	ОФВ <sub>1</sub> $< 80$ %дож., $n = 57$	$p_1$	МБТ обнаружены, $n = 77$	МБТ отсутствуют, $n = 59$	$p_2$
ФА, баллы	81,6 $\pm$ 19,3	68,2 $\pm$ 23,4	$< 0,001$	76,7 $\pm$ 23,7	79,1 $\pm$ 19,6	0,53
РФ, баллы	73,6 $\pm$ 36,9	56,4 $\pm$ 41,2	$< 0,05$	70,3 $\pm$ 40,2	65,8 $\pm$ 38,6	0,51
Б, баллы	75,2 $\pm$ 26,6	62,8 $\pm$ 26,5	$< 0,05$	74,5 $\pm$ 26,8	69,4 $\pm$ 26,8	0,28
ОЗ, баллы	61,3 $\pm$ 19,8	51,0 $\pm$ 21,6	$< 0,01$	57,2 $\pm$ 21,5	59,9 $\pm$ 21,5	0,47
ЖС, баллы	66,3 $\pm$ 17,0	57,4 $\pm$ 22,3	$< 0,01$	63,6 $\pm$ 20,1	63,6 $\pm$ 20,0	0,98
СА, баллы	82,3 $\pm$ 22,3	76,5 $\pm$ 23,3	0,135	78,6 $\pm$ 22,6	81,8 $\pm$ 23,5	0,42
РЭ, баллы	73,1 $\pm$ 36,3	68,6 $\pm$ 38,3	0,465	75,9 $\pm$ 36,2	70,7 $\pm$ 36,5	0,41
ПЗ, баллы	68,1 $\pm$ 18,8	63,5 $\pm$ 20,6	0,157	66,4 $\pm$ 19,9	66,5 $\pm$ 21,2	0,96

Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза;  $p_1$  – между группами пациентов с нормальными и сниженными показателями спирометрии;  $p_2$  – между группами пациентов с положительным и отрицательным выделением МБТ в анамнезе.

## Заключение

Изучение качества жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких, с помощью анкеты SF-36 показало, что, несмотря на ликвидацию активности специфического процесса, их самочувствие остается значительно худшим, чем у здоровых людей. Из обследованных у 64,5 % состояние здоровья за прошедший год осталось на прежнем уровне, у 17,1 % – несколько улучшилось, однако у остальных 18,4 % – ухудшилось, несмотря на отсутствие рецидива туберкулеза легких. Наличие выделения МБТ в анамнезе и нарушение ФВД значительно ухудшают качество жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких.

## Литература

1. Guyatt G.H., Naylor D., Juniper E.F. et al. Users' guides to medical literature. IX How to use an article about health-related quality of life. J. A. M. A. 1997; 277: 1232–1237.
2. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Сравнительная характеристика изменений кооперативности и качества жизни больных бронхиальной астмой при использовании различных способов доставки дозированных аэрозолей. Пульмонология 2003; 2: 42–48.
3. Сенкевич Н.Ю. и др. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1998. 171–191.
4. Евфимьевский В.П., Свиридова С.А., Богородская Е.М. Изменения механики дыхания при посттуберкулезных

эмфиземе и пневмосклерозе. Пробл. туб. 1999; 5: 22–24.

5. Степанян И.Э., Щербакова Г.В., Кубракова Е.П. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания. Пробл. туб. 2004; 4: 12–18.
6. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на качество жизни больных (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). Пульмонология 1997; 3: 18–22.
7. Ware J.E.Jr., Sherbourne C. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey. Med. Care 1992; 30: 473–483.
8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6: 5–40.

## Информация об авторах

Чушкин Михаил Иванович – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ физиопульмонологии ММА им И.М. Сеченова; тел.: (495) 681-15-11; e-mail: mchushkin@yandex.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., проф., зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27

Мещерякова Наталья Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации и исследования качества жизни ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27

Ярцев Сергей Сергеевич – д. м. н., врач отделения ЭФИ и ФВД Медицинского центра Банка России; тел.: (495) 676-80-80; e-mail: serg-yartsev@yandex.ru

Поступила 14.10.09  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.24-002.5-08

## Существует ли проблема применения $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и / или артериальной гипертонией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом?

Кафедра факультетской терапии № 1 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova

## Is there limitations for administration of $\beta$ -blockers in patients with IHD and / or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome?

**Key words:** chronic obstructive lung disease, ischaemic heart disease, essential hypertension, asthma, bronchoobstructive syndrome,  $\beta$ -blockers, nebivolol, metoprolol succinate.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром,  $\beta$ -адреноблокаторы, небиволол, метопролола сукцинат.

Среди заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, наиболее значимыми являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). То, что сегодня понимается под ХОБЛ, ранее в литературе описывали как сочетание хронического обструктивного бронхита (ХОБ) и эмфиземы.

ХОБЛ развивается во 2-й половине жизни и может сочетаться с другими заболеваниями, существенно изменяющими клиническую картину основного заболевания и требующими изменений не только диагностического, но и лечебного подхода. Наиболее часто ее течению сопутствует сердечно-сосудистая патология.

К настоящему времени отмечен неуклонный рост числа пациентов, страдающих ХОБЛ. Высокий уровень смертности от этого заболевания. Так, за период с 1960 по 1996 гг. во всем мире она возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин. В США в период с 1965 по 1998 гг. смертность по причине ХОБЛ увеличилась на 163 %, в то время как летальность от всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертонию (АГ), уменьшилась соответственно на 59 % и 64 %.

В экономически развитых странах ХОБЛ и ИБС наиболее распространены. Уровень смертности от этих заболеваний составляет > 50 % [1].

При сочетании ХОБЛ и ИБС возникает взаимотягущее влияние этих заболеваний друг на друга, ведущее к их ускоренному прогрессированию, ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных. Легочная гипертензия, сопровождающая хроническую бронхиальную обструкцию, усиливает ишемию миокарда, повышая постнагрузку на пра-

вый желудочек. С другой стороны, снижение общей сократительной способности миокарда при обострении ИБС ухудшает легочную гемодинамику, усиливает нарушения альвеолярного газообмена и утяжеляет течение ХОБЛ. Вместе с тем при легочном сердце часто поражается и левый желудочек: так, почти у  $1/2$  больных ХОБЛ, умерших от легочного сердца, при аутопсии обнаруживают гипертрофию левого желудочка [2–4].

Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии (ИБС и АГ) объясняется, помимо генетической предрасположенности, общими факторами риска: табакокурением, пожилым возрастом, мужским полом [5–7]. Заболеваемость и ХОБЛ и ИБС в равной степени повышается в зависимости от возраста, и у пациентов старше 40 лет в клинической практике они часто сочетаются, составляя ~62 % в структуре заболеваемости среди лиц старшего возраста [8–12].

По данным ряда исследователей, у больных ХОБЛ при длительной электрокардиографии выявляется высокая частота нарушений ритма сердца (от 89 до 92 %), а при выполнении нагрузочного теста (тредмил) она достигает 100 %. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 мин<sup>-1</sup>), предсердная и желудочковая экстрасистолия, предсердная тахикардия (преимущественно политопная предсердная тахикардия), мерцание и трепетание предсердий. У больных ХОБЛ усиливается функция автоматизма синусового узла, частота сердечных сокращений в ночные часы не становится реже [10, 13–17].

Этиологическими факторами возникновения нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ являются как кардиальные, так и экстракардиальные причины.

Наиболее часто аритмию при ХОБЛ вызывают гипоксия и гипоксемия [10]. Кроме того, возникновение аритмии может быть связано с гиперкатехоламинемией, которая развивается у пациентов с бронхообструктивным синдромом [15, 18].

Такая высокая частота нарушений ритма сердца может зависеть от нередкого сочетания ХОБЛ с ИБС у пожилых больных. Происходит комплексное воздействие ряда факторов, таких как гипоксемия, ишемия миокарда, легочная гипертензия, ремоделирование и нарушение функции желудочков сердца. Нарушения ритма связаны не только с поражением миокарда левого желудочка и левого предсердия, но и с гипертрофией и дилатацией правого предсердия [17].

Второй сердечно-сосудистой патологией, сопровождающей ХОБЛ, является АГ. Частота системной АГ у больных, страдающих легочной патологией, по данным различных исследователей, колеблется в довольно широких пределах – от 4 до 50 % [7, 19–21]. В.С.Задюченко и соавт. приводят более высокие показатели подобного сочетания – от 6,8 до 76,3 %, в среднем 34,3 % [22]. Вероятно, такие результаты обусловлены включением в статистические данные пульмогенной гипертензии.

Известно, что существует 2 точки зрения на сочетание АГ и ХОБЛ: 1) это сочетание 2 независимых заболеваний; 2) АГ развивается вследствие ХОБЛ (симптоматическая, пульмогенная АГ) [20, 22–25]. В любом случае, наличие гипоксии при ХОБЛ усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию уже существующей АГ либо содействует становлению системной АГ.

Известно, что при бронхиальной обструкции любой степени выраженности вследствие гипоксии происходит активация симпатико-адреналовой системы и в результате повышается уровень норадреналина (НА). Другим важным механизмом развития и прогрессирования АГ, наряду с активацией симпатико-адреналовой системы, является активация функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая происходит как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию симпатико-адреналовой системы. Кроме того, гипоксия у больных ХОБЛ может повышать артериальное давление (АД) путем ухудшения работы эндотелий-зависимых вазодилатирующих механизмов: повышается выработка эндотелина, тромбксана, снижается секреция оксида азота (NO) [22, 26–28].

Помимо ХОБЛ, большой распространенностью характеризуется бронхиальная астма (БА) [29]. Распространенность ее среди пожилых людей – та же, что и в молодых возрастных группах, но в пожилом возрасте БА часто сочетается с АГ и ИБС. Социальная значимость этой проблемы и наносимый ею материальный ущерб значительны как для органов здравоохранения, так и для государства в целом.

У 19 % больных БА имеется сопутствующая АГ или ИБС, у пожилых больных эта цифра увеличивается до 32 % [30–32]. По данным некоторых исследо-

вателей, сочетание БА и ИБС в старших возрастных группах выявляется в 48–61,7 % случаев. Течение ИБС на фоне ХОБЛ / ХОБ и БА характеризуется высокой частотой безболевого ишемии миокарда, составляя 48–84 % [12, 33, 34]. Одной из основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных, страдающих АГ и ИБС, являются  $\beta$ -адреноблокаторы.

### Место $\beta$ -адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистой патологии

В структуре базисной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией  $\beta$ -адреноблокаторы занимают одно из главных мест. Их эффективность установлена много лет назад и сомнений не вызывает. Известно, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов не только эффективно контролирует уровень АД, ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, сокращает смертность [35–39].

Основные механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов связаны с профилактикой кардиотоксического действия катехоламинов (КА). Механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов разнообразны, еще не до конца изучены и значительно различаются у отдельных препаратов вследствие наличия или отсутствия у них дополнительных свойств ( $\beta_1$ -селективность, липофильность, вазодилатирующий эффект).

Благодаря выраженному антиангинальному / антиишемическому действию  $\beta$ -адреноблокаторы применяются в лечении больных стабильной стенокардией всех функциональных классов, особенно в тех случаях, когда приступы стенокардии напряжения развиваются на фоне тахикардии и гипертензии, а также при острых формах ИБС – нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда (ИМ) [40]. После перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда  $\beta$ -адреноблокаторы являются важнейшим средством вторичной профилактики ИБС с целью достижения антиишемического эффекта, а в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) позволяют замедлить ремоделирование сердечной мышцы [41–45].

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет уменьшить количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов, улучшить переносимость физической нагрузки и снизить выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное / антиишемическое действие  $\beta$ -адреноблокаторов в целом сопоставимо с подобным эффектом нитратов и антагонистов кальция. Вместе с этими группами препаратов  $\beta$ -адреноблокаторы входят в группу основных антиангинальных / антиишемических средств.

Несмотря на то, что в настоящее время существуют несколько групп антигипертензивных препаратов, включая более новые – антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и др.,  $\beta$ -адреноблокаторы (наряду с диуретиками) по-прежнему занимают лидирующее положение среди антигипертензивных лекарственных средств в лечении больных АГ. В рекомендациях

Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии (*The 1999 WHO–ISH Guidelines for the Management of Hypertension*) этот класс лекарственных средств входит в группу препаратов первого выбора в терапии гипертонической болезни [36, 38, 46, 47]. К основным достоинствам  $\beta$ -адреноблокаторов относятся постепенно нарастающий антигипертензивный эффект, отсутствие ортостатической гипотонии, предотвращение подъема АД, индуцированного стрессом, физической нагрузкой и другими ситуациями, протекающими с активацией симпатического тонуса [44, 46, 48].

Составляя самостоятельный класс антиаритмических препаратов (II класс),  $\beta$ -адреноблокаторы применяются для лечения разнообразных нарушений ритма сердца желудочкового и наджелудочкового происхождения, а также для контроля ЧСС у больных с мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий) [44, 49].

В последнее время они стали с успехом использоваться для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Присоединение  $\beta$ -адреноблокаторов к стандартной терапии ингибиторами АПФ и диуретиками не только вполне безопасно, но и значительно улучшает состояние больных. В ряде исследований было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы у таких пациентов уменьшают выраженность ХСН и существенно улучшают сократимость миокарда [49–51].

Наиболее широко в терапии хронических сердечно-сосудистых заболеваний применяются  $\beta$ -адреноблокаторы, имеющие продолжительный период полувыведения и высокую кардиоселективность: метопролол, сулфинат, небиволол, бетаксол, бисопролол. При острых и нестабильных состояниях в практике анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, когда принципиально важным становится достижение управляемой блокады  $\beta$ -адренорецепторов, используются кардиоселективные препараты короткого (метопролол тартрат, атенолол) и ультракороткого (эсмолол) действия [44].

Согласно современному подходу к оценке результатов лечения, основанному на принципах доказательной медицины [52], эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов в терапии больных сердечно-сосудистой патологией доказана результатами многочисленных международных контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние лечения на клинические исходы или критерии оценки (так называемые конечные точки), под которыми понимают смертность и частоту развития тяжелых осложнений – ИМ, инсульта и пр. В таких исследованиях получены многочисленные и убедительные данные об эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов (*The beta-blockers pooling project, The Cooperative Cardiovascular Project, APSIS, IMAGE, GMT, HAPPHY, MAPHY, STOP-Hypertension, MERIT-HF, ENECA, NEBIS, SENIORS* и др.) [53, 54].

По результатам исследования, объединяющим данные по всем группам данных препаратов (*The beta-blockers pooling project*), у пролеченных  $\beta$ -адрено-

блокаторами больных отмечено высоко достоверное снижение смертности. На основании этих сведений принято считать, что  $\beta$ -адреноблокаторы способны снижать уровень летальности, особенно внезапно наступающей сердечной смерти, и заболеваемость ИМ среди больных, никогда не переносивших острый ИМ [53, 54].

При ретроспективном анализе исследования с включением > 200 тыс. больных ИМ (*The Cooperative Cardiovascular Project*) применение  $\beta$ -адреноблокаторов ассоциировалось со снижением смертности, независимым от пола, возраста, наличия патологии легких, сахарного диабета, величины АД, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ЧСС, функции почек и характера лечения на госпитальном этапе (включая реваскуляризацию миокарда) [53, 54].

Эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов при стабильной стенокардии без предшествующего ИМ или АГ изучалась в исследовании APSIS (*The Angina Prognosis Study in Stockholm*): не было обнаружено никакого различия между метопрололом-CR и верапамилом-SR. В исследовании IMAGE (*The International Multicenter Angina Exercise Trial*) метопролол-CR оказался более эффективным, чем нифедипин [53, 54].

В исследовании GMT (*Goteborg Metoprolol Trial*) применение метопролола у больных, перенесших 2 сут. назад ИМ, сокращало общую смертность на 36 %, а также снижало частоту развития фибрилляции желудочков и способствовало уменьшению зоны инфаркта [45]. В исследовании HAPPHY (*Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial*) было показано, что на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами (метопролол, атенолол), по сравнению с диуретиками, снижается общая заболеваемость ИБС на 21 %, смертность от ИБС – на 27 % и общая смертность – на 18 %. Также было отмечено, что  $\beta$ -адреноблокаторы достоверно снижают риск развития инсульта на 30–40 % во всех возрастных группах больных АГ [45]. Следует отметить, что данные по  $\beta$ -адреноблокаторам (метопролол, атенолол) – суммарные.

В исследовании MAPHY (*Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives*) у мужчин с гипертонической болезнью метопролол более эффективно предупреждал сердечно-сосудистые осложнения, чем тиазидный диуретик, причем особенно эффективным этот  $\beta$ -адреноблокатор был в подгруппе курящих мужчин [55].

В исследовании STOP-Hypertension, в котором изучали эффективность метопролола-CR/XL (ZOC) и атенолола по сравнению с плацебо, было показано, что антигипертензивная терапия у пациентов в возрасте 70–84 лет достоверно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [53, 54]. В исследовании MERIT-HF (*The Metoprolol Randomised Intervention Trial*) применение метопролола-CR/XL у больных с ХСН II–III функциональных классов (ФК) позволило снизить общую смертность на 34 %, смертность от сердечно-сосудистых причин – на 38 %. Снижение частоты ВСС составило 41 %, смертности от прогрессирования сердечной

недостаточности – 49 % [44, 45, 53, 54]. В исследовании ENECA (*Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy*) небиволол показал достоверную эффективность у пациентов с ХСН II–IV ФК (ФВ < 35 %) по сравнению с группой плацебо (повышение ФВ ЛЖ – 6,51 % vs 3,97 %) [56].

По результатам исследования NEBIS (*Nebivolol Bisoprolol multicenter study*), не было обнаружено различия между небивололом и бисопрололом у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией [57]. По данным исследования SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*), в котором изучалось влияние небиволола на прогноз жизни и течение заболевания у больных с ХСН старше 70 лет, уровень общей смертности и госпитализаций в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний за период наблюдения составил 31,1 % в группе небиволола и 35,3 % в группе плацебо. Положительное влияние препарата на течение заболевания и исходы проявилось уже после 6 мес. лечения. С увеличением продолжительности лечения наблюдалось дальнейшее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в группе небиволола [45, 58, 59].

Несмотря на несомненные достоинства  $\beta$ -адреноблокаторов, подтвержденные многочисленными международными исследованиями, применение этой группы препаратов в клинической практике имеет ряд ограничений. Это связано с укоренившимися представлениями о некоторых негативных эффектах  $\beta$ -адреноблокаторов. К наиболее частым противопоказаниям относятся пожилой возраст, обструктивные заболевания легких, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, стенозирующие заболевания периферических сосудов (или развитие синдрома Рейно, возникающего в результате использования  $\beta$ -адреноблокаторов или вследствие других заболеваний), возможность развития импотенции, брадикардии и атриовентрикулярной блокады (AV-блокады) [60, 61].

Абсолютными противопоказаниями к применению  $\beta$ -адреноблокаторов являются брадикардия с ЧСС < 50 мин<sup>-1</sup>, AV-блокада II–III степени, нестабильная ХСН и АГ с систолическим АД < 100 мм рт. ст. [44].

Наиболее серьезным препятствием к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов считается наличие бронхообструктивного синдрома, сопутствующего ХОБЛ и БА, т. к. одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления (или усиления) бронхиальной обструкции. Следует помнить, что вероятность развития данного эффекта в основном касается неселективных или больших доз кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, т. к. селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении в больших дозах.

Полученные положительные результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об

эффективности применения  $\beta$ -адреноблокаторов по основному показателю – снижению смертности и улучшению качества жизни больных с ИБС, ИМ, АГ и сердечной недостаточностью – заставили исследователей продолжить изучение возможности расширения показаний для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, в первую очередь у больных с бронхообструктивным синдромом.

### Применение $\beta$ -адреноблокаторов у больных с бронхообструктивным синдромом в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

Терапия пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом заслуживает особого внимания. Зачастую их лечение приобретает противоречивый характер: препараты (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы), применяемые по поводу ИБС и / или АГ, могут ухудшать течение заболеваний с бронхообструктивным синдромом (риск развития кашля, одышки, появление или усиление бронхообструкции), а препараты, назначаемые по поводу бронхообструктивных заболеваний (бронходилататоры, глюкокортикостероиды) могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития сердечной аритмии, повышения АД).

В связи с этим возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения  $\beta$ -адреноблокаторов и риском развития бронхообструкции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным заболеванием. В определенных ситуациях потенциальная польза назначения  $\beta$ -адреноблокаторов может превысить риск ухудшения бронхиальной проходимости, что подтверждается проведенным в США исследованием *The Cooperative Cardiovascular Project*: риск смерти у больных ХОБЛ и БА, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии  $\beta$ -адреноблокаторами составил 27,8 % и 19,7 %, а при использовании этих препаратов – 16,8 % и 11,9 % соответственно. Следовательно, у данной категории пациентов применение  $\beta$ -адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40 %. В этом исследовании применялись как селективные, так и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы [62].

В ретроспективном анализе *J. Chen et al.*, основанном на данных *The Cooperative Cardiovascular Project*, было изучено лечение 54 962 больных ИМ, среди которых доля пациентов с ХОБЛ и БА составила 20 %. Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов привело к уменьшению смертности в течение года у больных с легочной патологией, не получавших лечения  $\beta$ -адреномиметиками, в той же мере, что и у пациентов без патологии легких. Не отмечено снижение смертности только у пожилых больных ИМ с более тяжелой патологией легких, получавших лечение  $\beta$ -адреномиметиками [28, 44, 63].

С самого начала использования в клинической практике  $\beta$ -адреноблокаторов ведется изучение их применения при бронхообструктивных заболеваниях.

Еще в 1964 г. McNeill исследовал влияние пропранолола на бронхиальную проходимость у пациентов с БА (у 4 пациентов из 10 через 1 ч после назначения препарата было отмечено быстрое и выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub>). В 1975 г. H.Astrom изучал в течение 1 дня действие пропранолола и первого селективного  $\beta$ -адреноблокатора атенолола также у пациентов с БА: у 5 из них на фоне приема пропранолола снизилась бронхиальная проходимость [7].

В современной литературе имеется ряд работ по изучению действия селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом, но их результаты весьма противоречивы. По данным некоторых авторов, применение этих препаратов нецелесообразно и даже небезопасно у данной категории больных [7, 19, 64–74].

Так, в исследовании Л.И.Козловой [65] у пациентов с ХОБЛ, длительно получавших атенолол (5,7 ± 4,1 года) по поводу ИБС, по сравнению с больными, не принимавшими этот препарат, расстройства дыхания были более выраженными и прогрессировали быстрее. Более существенным оказалось среднегодичное снижение основных респираторных параметров – ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких (ЖЕЛ). У этих больных раньше выявлялись прогностически неблагоприятные признаки поражения мелких дыхательных путей: экспираторный периферический коллапс и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей. Регистрировалось снижение диффузионной способности легочной ткани. Указанные респираторные расстройства проявлялись в течение различных периодов – от нескольких дней до нескольких лет после начала применения препарата.

По результатам других, более многочисленных, работ, применение  $\beta$ -адреноблокаторов не привело к ухудшению показателей бронхиальной проходимости [1, 64, 66, 68–70, 73–103]. Особого внимания заслуживают 2 систематических обзора [104, 105], в которых на основании анализа 48 рандомизированных слепых контролируемых исследований было установлено, что кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы не вызывают статистически значимого снижения ОФВ<sub>1</sub> и клинического ухудшения течения бронхообструктивных заболеваний. В этих исследованиях изучалось действие следующих кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов: атенолола, метопролола, целипролола, бисопролола, ацебуталола, практолола. Продолжительность наблюдения колебалась от 2 дней до 12 нед. в 1-м систематическом обзоре и от 3 до 28 дней – во 2-м. Авторы отмечают, что данные исследования были небольшими и краткосрочными, и существует необходимость в больших и более длительных наблюдениях с определением соотношения риск–польза у таких пациентов.

При интерпретации данных различных исследований необходимо принимать во внимание, что эффекты лекарственных средств зависят как от фармакодинамических (селективность) и фармакокинетических свойств препарата, так и от индивидуальной чувствительности к нему конкретного пациента.

В связи с этим, получая результаты (как отрицательные, так и положительные) применения определенного препарата, нельзя переносить эти данные на весь класс лекарственных средств, т. к. соотношение пользы и риска лечения в значительной мере зависит от выбора препарата.

В последние годы происходит непрерывное совершенствование свойств  $\beta$ -адреноблокаторов. Появление новых, более эффективных и безопасных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к  $\beta_1$ -рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения этой категории больных. Определенным преимуществом обладают препараты, имеющие высокую клиническую эффективность в низких дозах.

По совокупности свойств одними из наиболее предпочтительных препаратов для пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом являются небиволол и метопролола сукцинат. Небиволол является суперселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором III поколения. Индекс кардиоселективности, т. е. отношения блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов к блокаде  $\beta_2$ -адренорецепторов, составляет 293. Для сравнения индекс кардиоселективности атенолола равен 15, метопролола – 25, бисопролола – 26 [1]. Терапевтическая доза для небиволола – 5 мг в сутки. Препарат действует длительно (> 24 ч) и принимается 1 раз в сутки. Небиволол модулирует синтез NO в эндотелии сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [106–108].

В последние 10-летия интенсивно исследуется роль NO в патогенезе заболеваний легких. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS) при участии кальция и калмодулина. Известны 3 формы NOS – эндотелиальная, макрофагальная и нейрональная, которые ведут к локальному синтезу NO и определяют его влияние на респираторную систему [21, 109, 110]. NO, выделяемый эндотелиальными клетками, обладает сосудорасширяющим действием на уровне мелких артерий и артериол, регулируя сосудистое сопротивление. При этом установлено, что гипоксия и курение снижают синтез NO.

NO предотвращает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, препятствуя внутрисосудистому тромбообразованию [111], обладает прямым бронходилатирующим действием, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. Макрофагальный NO участвует в противоинфекционной защите путем усиления внутриклеточного разрушения микобактерий туберкулеза и других микроорганизмов. NO усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта. Способность альвеолярных макрофагов продуцировать NO играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза респираторного тракта [112, 113]. Однако в настоящее время данные о непосредственном влиянии высвобождения в легких NO, индуцированного небивололом, отсутствуют

(необходимы дальнейшие исследования для лучшей оценки воздействия этого препарата на пациентов с хронической бронхиальной обструкцией) [86, 114].

Таким образом, небиволол может быть одним из препаратов выбора в лечении пациентов, страдающих сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией.

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния небиволола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В 2 отечественных работах [1, 82] действие препарата исследовалось у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. Длительность наблюдения не превышала 30 дней. В обоих исследованиях не отмечено ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Больные БА в исследование не включались.

*M.Cazzola, P.Noschese et al.* [114], оценивали 1-кратное применение небиволола у больных БА легкого течения. Назначение препарата вызывало небольшое (на 8,4 %), но достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение ОФВ<sub>1</sub> через несколько часов (спирометрия проводилась через 2 и 5 ч после приема препарата). *M.Cazzola, M.G.Matera et al.* [85] сравнивали эффективность и безопасность использования небиволола и нифедипина в течение 2 нед. у пациентов с АГ и ХОБЛ. Была показана достоверная эффективность небиволола в снижении уровня АД, а также безопасность его применения у больных стабильной ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. *H.Matthys, V.Giebelhaus et al.* [98] изучали применение небиволола (5 мг) у 13 пациентов с ХОБЛ или БА, оценивали ОФВ<sub>1</sub> и бронхиальное сопротивление. Достоверных изменений изучаемых показателей на фоне приема небиволола не было. *R.W.Dal Negro, S.Tognella et al.* [87, 88] в 2 исследованиях изучали эффективность и безопасность применения небиволола в течение 1 сут. (через 1, 3, 6, 12 и 24 ч после приема препарата) у пациентов со стабильными БА (12 человек) и ХОБЛ (12 человек) в сочетании с АГ. По данным 2 исследований препарат показал свою эффективность в снижении уровня систолического и диастолического АД, а также безопасность применения, которая оценивалась по изменению ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха (ПСВ) и бронхиального сопротивления (достоверных изменений изучаемых показателей отмечено не было). *M.Zuber и P.Erne* оценивали эффекты небиволола (в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии) на функцию легких по показателям ПСВ и качество жизни пациентов, страдающих АГ при отсутствии патологии бронхолегочной системы. Исследование длилось 12 нед. Отмечено достоверное повышение ПСВ у пациентов, получавших небиволол в качестве монотерапии. Также было отмечено улучшение качества жизни [115].

Метопролола сукцинат является кардиоселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором II поколения, без внутренней симпатомиметической активности. Индекс кар-

диоселективности составляет 25. Режим дозирования колеблется от начальной дозы – 12,5 до максимальной дозы – 200 мг в сутки. Благодаря особенностям лекарственной формы поддерживается постоянная концентрация метопролола в плазме и обеспечивается устойчивый клинический эффект препарата в течение 24 ч [116].

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния метопролола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В работе *О.А.Цветковой* (2003 г.) действие препарата (метопролола тартрат) изучалось у больных ХОБЛ 0 и I стадий, ведущей патологией у которых была ИБС. Длительность наблюдения составляла 8 нед. Автор отмечает, что на фоне терапии данным  $\beta$ -адреноблокатором течение ХОБЛ оставалось стабильным и не зависело от дозы препарата. Больные БА в исследование не включались [81]. В более ранней работе *В.Т.Ивашкин и А.И.Синопальников* оценивали влияние метопролола тартрата на ФВД у больных с БА и сопутствующей ИБС. У 7 пациентов из 19 наблюдавшихся больных отсутствовала значимая динамика показателей бронхиальной проходимости на протяжении 4 мес. непрерывного приема препарата, у остальных пациентов на 9–12-й день было отмечено достоверное ухудшение бронхиальной проходимости [64]. *И.А.Либов* [28] приводит данные исследования *Z.Golbasi et al.*, которые применяли метопролола сукцинат у 50 больных с ИБС и ХОБЛ и не выявили изменений ОФВ<sub>1</sub> и клинических признаков усиления бронхообструкции. Препарат использовался в высоких дозах. *A.Camsari et al.* [117] изучали влияние метопролола сукцината (средняя доза –  $92,5 \pm 18,0$  мг) и метопролола тартрата ( $189,0 \pm 36,7$  мг) у 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ в течение 3 мес. Ни в одной из групп не произошло достоверного уменьшения ОФВ<sub>1</sub>.

Таким образом, результаты исследований указывают на очевидность существования проблемы применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с бронхообструктивным синдромом и сердечно-сосудистой патологией, требующей их назначения, и наличие нерешенных и дискуссионных вопросов по использованию  $\beta$ -адреноблокаторов у этой категории больных. Однако исследования последних лет показали возможность безопасного применения кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных, страдающих ИБС и / или АГ с сопутствующим бронхообструктивным синдромом, в первую очередь с ХОБЛ.

Было проведено исследование безопасности и эффективности селективных  $\beta$ -адреноблокаторов (небиволола и метопролола сукцината) у 50 больных с АГ и / или ИБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом, обусловленным ХОБЛ (17 пациентов), БА (23 больных) и ХОБЛ в сочетании с БА (10 пациентов) [118–132]. Небиволол назначался в дозе от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе  $4,23 \pm 1,18$  мг), а метопролол сукцинат – от 25 до 150 мг в сутки (в средней суточной дозе  $62,50 \pm 33,58$  мг).

Наблюдение проводилось в течение 4 мес. Состояние пациентов оценивалось во время ежемесячных визитов. Кроме того, они отмечали изменения состояния в дневниках самонаблюдения, регистрируя ЧСС, АД и ПСВ. Оценка безопасности применения  $\beta$ -адреноблокаторов проводилась по динамике респираторных симптомов и изменению бронхиальной проходимости с учетом результатов аускультации, изменений ПСВ и значений ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, средней объемной скорости в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ, максимальных объемных скоростей при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ и сопротивления дыхательных путей.

Полученные результаты опубликованы в ряде медицинских журналов [118–127] и позволили сделать следующие выводы:

1. Применение небиволола и метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и БА в сочетании с АГ и / или ИБС безопасно и при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы вполне оправдано.
2. У пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми стадиями ХОБЛ и БА применение данных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватного лечения ХОБЛ и БА, профилактики и своевременной терапии обострений данных заболеваний.
3. На фоне приема небиволола и метопролола сукцината не происходило ухудшения бронхиальной проходимости, связанных с применением данных препаратов.

## Литература

1. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень СО РАМН 2003; 3 (109): 36–41.
2. Маев И.В., Филиппова Е.В. Функция внешнего дыхания и газовый состав крови при нарушении сердечного ритма и проводимости. Пульмонология 1994; 2: 86–88.
3. Цветкова О.А. Диагностика, фармакотерапия и профилактика легочной гипертензии у больных с сочетанной патологией: хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
4. Цветкова О.А. Лечение легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Рус. мед. журн. 2005; 13 [7 (231)]: 425–427.
5. Гасилин В.С. Особенности лечения хронической ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста. Рус. мед. журн. 2001; 9 [1 (120)]: 44–47.
6. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. Рус. мед. журн. 1999; 7 [16 (98)]: 788–795.
7. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Chest 2003; 123: 222–243.
8. Борисенко А.П., Аксенова Т.Н., Лазарева Н.М. и др. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения и обострения ишемической болезни сердца. Пульмонология 1992; 2: 19–22.
9. Голицын С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения. Кардиология 1998; 10: 67–76.
10. Гринева З.О. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких и методы их коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
11. Козлова Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
12. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 6: 97–102.
13. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонология 2003; 6: 88–92.
14. Свиридов А.А. Кардиологические проявления хронической обструктивной болезни легких и методы их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
15. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Кучмин А.Н., Недошвин К.Ю. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2001; 3: 22–26.
16. Синопальников А.И., Печатников А.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1987; 65 (3): 58–63.
17. Шабанова Т.М. Функция внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом на фоне антиангинальной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
18. Козырев А.Г., Доценко Е.К., Гончарова В.А., Жданов В.Ф. Экскреция легкими катехоламинов у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2004; 2 (14): 31–34.
19. Иванов С.Н. Функциональная диагностика и лечение артериальной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
20. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли "пульмоногенная гипертензия"? Кардиология 2002; 6: 51–54.
21. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
22. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9: 535–538.
23. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ. Рус. мед. журн. 2003; 11 (28): 1576–1579.
24. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. Рус. мед. журн. 1996; 4 (12): 12–17.



25. *Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В.* Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2000; 2 (22): 20–25.
26. Артериальная гипертензия проблемы и решения. Симпатическая нервная система и патология почек. Возможности медикаментозной коррекции. Научный обзор. Рус. мед. журн. 2002; 10 [15 (159)]: 646–648.
27. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 2 (14): 70–78.
28. *Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И.* Использование  $\beta$ -блокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких. Кардиология 2004; 3: 102–105.
29. *Чучалин А.Г.* Белая книга. Пульмонология: Россия 2003. М.; 2003.
30. *Каперко М.А.* Кардиоваскулярные и бронхолегочные эффекты при кумулятивном ингаляционном бронхоспазмолитисе у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
31. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. В кн.: Тезисы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003.
32. *Козырев А.Г., Жданов В.Ф.* Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2003; 2: 52–56.
33. *Козырев О.А., Борохов А.И.* Роль чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в выявлении потенциальных аритмий и скрытой ишемии миокарда у больных ХНЗЛ с учетом влияния нитратов и сальбутамола. Пульмонология 1993; 1: 49–53.
34. *Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
35. Артериальная гипертензия VII доклад Объединенной комиссии по выявлению и лечению артериальной гипертензии при поддержке Национального института патологии сердца, легких и крови. Май 2003 г. Стандарты мировой мед. 2004; 1: 2–14.
36. *Беленков Ю.Н., Сидоренко Б.А., Коц Я.И. и др.*  $\beta$ -адреноблокаторы. Клини. фармакол. тер. 1999; 1: 91–95.
37. *Лупанов В.П.* Лечение артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. Рус. мед. журн. 2002; 10 [1 (145)]: 26–32.
38. *Марцевич С.Ю.*  $\beta$ -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни – роль бисопролола (Конкора). Рус. мед. журн. 2002; 10 [15 (159)]: 664–667.
39. *Подзолков В.И., Булатов В.А., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.* Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни – единый подход. Рус. мед. журн. 2003; 11 (28): 1568–1572.
40. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* Место  $\beta$ -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? Рус. мед. журн. 2002; 10 [4 (148)]: 181–185.
41. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. Медицина. Бол. серд.-сосуд. сист. 2003; 2: 16–24.
42. *Арутюнов Г.П.* Принципы первичной профилактики коронарной болезни сердца. Рус. мед. журн. 2002; 10 [17 (161)]: 758–760.
43. *Михайлов А.А.* Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда. Рус. мед. журн. 2003; 11 [2 (174)]: 75–78.
44. *Перепад Н.Б., Михайлова И.Е.* Современные  $\beta$ -блокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце 2004; 3 (3): 130–136.
45. *Подзолков В., Напалков Д.*  $\beta$ -адреноблокаторы: современный спектр клинического применения. Врач 2005; 8: 56–60.
46. *Подзолков В.И., Можарова Л.Г.* Применение селективного пролонгированного  $\beta$ -блокатора с вазодилатирующими свойствами целипролола у больных с эссенциальной гипертензией. Кардиология 2002; 10: 22–26.
47. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Фармакотерапия гипертонической болезни. Рус. мед. журн. 1998; 6 [19 (79)]: 1228–1237.
48. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть II: Диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы. М.; 2000.
49. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Бета-адреноблокаторы. / Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др.; под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Литтерра; 2004.
50. *Либов И.А., Немировская А.И.* Место  $\beta$ -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Лечащий врач 2004; 2: 12–14.
51. *Маколкин В.И.* Особенности лечения хронической сердечной недостаточности в различных клинических ситуациях. Рус. мед. журн. 2003; 11 [2 (174)]: 72–74.
52. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004.
53. Документ о соглашении экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по  $\beta$ -блокаторам. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (1): 99–124.
54. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341.
55. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М.* Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. Consilium medicum 2000; 2 (3): 99–104.
56. *Edes I., Gasior Z., Wita K.* Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7: 631–639.
57. *Czuriga I., Riecanaky I., Bodnar J. et al.* Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc. Drugs Ther. 2003; 17: 257–263.
58. *Карпов Ю.А.*  $\beta$ -блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Фармацевт. вестник 2005; 15 (37): 4–5.
59. *Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J. 2005; 26: 215–225.

60. Агеев Ф.Т. Применение  $\beta$ -блокаторов после инфаркта миокарда. Рус. мед. журн. 1999; 5: 733–736.
61. Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях. Рус. мед. журн. 2002; 10 [17 (161)]: 778–783.
62. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 489–497.
63. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1950–1956.
64. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И. Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма. Клин. фармакол. и тер. 1993; 1: 41–42.
65. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения  $\beta$ -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 2005; 3: 18–23.
66. Decalmer P.B., Chatterjee S.S., Cruickshank J.M. et al. Beta-blockers and asthma. Br. Heart J. 1978; 40 (2): 184–189.
67. Dorow P., Thalhofer S., Bethge H. et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16 (suppl. 5): 36–44.
68. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1976; 3 (6): 1007–1014.
69. Greefhorst A.P., van Herwaarden C.L. Comparative study of the ventilatory effects of three beta 1-selective blocking agents in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1981; 20 (6): 417–421.
70. Lammers J.W., Folgering H.T., van Herwaarden C.L. Ventilatory effects of beta 1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984; 27 (2): 141–145.
71. Peel E.T., Anderson G. Slow-release metoprolol in chronic bronchitis. Postgrad. Med. J. 1983; 59 (suppl. 3): 73.
72. Tantucci C., Bruni B., Dottorini M.L. et al. Comparative evaluation of cardioselectivity of metoprolol OROS and atenolol: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Am. Heart J. 1990; 120 (2): 467–472.
73. van der Woude H.J., Zaagsma J., Postma D.S. et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. Chest 2005; 127 (3): 818–824.
74. van Zyl A.I., Jennings A.A., Bateman E.D., Opie L.H. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension. Chest 1989; 95 (1): 209–213.
75. Богацкая Е.Е., Куреева Т.В. Влияние целипролола на функцию внешнего дыхания у больных ХОБ. В кн.: Тезисы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 2003. 19.
76. Карнов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 [19 (191)]: 1048–1051.
77. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных  $\beta$ -блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер. арх. 2003; 75 (8): 43–47.
78. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П. и др. Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении  $\beta$ -блокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения. Рос. кардиол. журн. 2004; 2: 41–44.
79. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного  $\beta$ -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 548–550.
80. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С. Применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000; 9: 42–44.
81. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным  $\beta$ -блокатором — метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003; 2 (6): 58–61.
82. Якушин С.С., О कोरोков В.Г., Лицеров Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность  $\beta_1$ -кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2002; 11: 36–39.
83. Bauer K., Kaik G., Kaik B. Osmotic release oral drug delivery system of metoprolol in hypertensive asthmatic patients. Pharmacodynamic effects on beta-2-adrenergic receptors. Hypertension 1994; 24 (3): 339–346.
84. Carlson C., Jarvinen K.A. Comparison of the effect of the beta1-blocking drugs atenolol and metoprolol on bronchial asthma. Allergy 1978; 33 (3): 147–151.
85. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. Respiration 2004; 71 (2): 159–164.
86. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction // Chest. 2002; 121: 230–241.
87. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study. Clin. Drug Investigation. 2002; 22 (3): 197–204.
88. Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: A placebo-controlled crossover study. Clin. Drug Investig. 2002; 22 (6): 361–367.
89. Dunn C., Spenser C. Celiprolol: an evaluation of its pharmacological properties and clinical efficiency in the management of hypertension and angina pectoris. Drugs and Aging 1995; 7 (5): 394–411.
90. Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. Cardiovasc. Drugs Therapy 1990; 4 (4): 1145–1149.
91. Greefhorst A.P., van Herwaarden C.L. Ventilatory and haemodynamic effects of terbutaline infusion during beta-1-selective blockade with metoprolol and acebutolol in

- asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharm.* 1982; 23 (3): 203–208.
92. *Hua A.S., Assaykeen T.A., Nyberg G., Kincaid Smith P.S.* Results from a multicentre trial of metoprolol and a study of hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Med. J. Austral.* 1978; 1 (5): 281–286.
  93. *Johansson G., Svedmyr N., Thiringer G.* Effects of intravenous propranolol and metoprolol and their interaction with isoprenaline on pulmonary function, heart rate and blood pressure in asthmatics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975; 8 (3–4): 175–180.
  94. *Brian K.* Beta-blockers in airway disease? *Drugs and Therapy* 2003; 17 (6): 3.
  95. *Lammers J.W., Folgering H.T., Van Herwaarden C.L.* Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8 (suppl. 11): 69–73.
  96. *Lammers J.W., Folgering H.T., van Herwaarden C.L.* Ventilatory effects of long-term treatment with pindolol and metoprolol in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20 (3): 205–210.
  97. *Löfdahl C.G., Dahlöf C., Westergren G. et al.* Controlled-release metoprolol compared with atenolol in asthmatic patients: interaction with terbutaline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 33 (suppl.): s25–s32.
  98. *Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J.* Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? *Kardiol.* 2001; 90 (10): 760–765.
  99. *Mue S., Sasaki T., Shibahara S. et al.* Influence of metoprolol on hemodynamics and respiratory function in asthmatic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 1979; 17 (8): 346–350.
  100. *Ruffin R.E., Frith P.A., Anderton R.C. et al.* Selectivity of beta adrenoreceptor antagonist drugs assessed by histamine bronchial provocation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25 (5): 536–540.
  101. *Sorbini C.A., Grassi V., Tantucci C. et al.* Acute effects of oral metoprolol on ventilatory function in patients with chronic obstructive lung disease. Comparison of four increasing doses. *Acta Ther.* 1981; 8 (1): 5–16.
  102. *van den Bergh J.H., van Herwaarden C.L.* Ventilatory effects of ordinary and slow-release tablets of metoprolol in asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62 (3): 168–172.
  103. *Wilcox P.G., Ahmad D., Darke A.C. et al.* Respiratory and cardiac effects of metoprolol and bevantolol in patients with asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 39 (1): 29–34.
  104. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E., Wood-Baker R.* Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
  105. *Salpeter S.S., Ormiston T., Salpeter E. et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
  106. Небилет (небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения / Под науч. ред. проф. Н.А. Мазура. М.; 2000.
  107. *Ignarro L.J.* Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebigolol, a third-generation  $\beta$ -blocker. *Blood Press.* 2004; 13 (suppl. 1): 2–16.
  108. *Zanchetti A.* Clinical pharmacodynamics of nebigolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press.* 2004; 13 (suppl. 1): 17–32.
  109. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др.* Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 [1 (120)]: 35–37.
  110. *Govers R., Rabelink T.J.* Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280 (2): 193–206.
  111. *Новикова Н.* Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач* 2005; 8: 51–53.
  112. *Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П.* Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 [1 (145)]: 11–15.
  113. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. М.; СПб.; 1998.
  114. *Cazzola M., Noschese P., D'Amato M., D'Amato G.* Comparison of the effects of single oral doses of nebigolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000; 118 (5): 1322–1326.
  115. *Zuber M., Erne P.* Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebigolol therapy. *Heart Drug* 2004; 4: 103–108.
  116. *Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф.* Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола. *Клин. фармакокинет.* 2004; 1: 27–33.
  117. *Camsari A., Arikian S., Avan C. et al.* Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & Vessels* 2003; 18 (4): 188–192.
  118. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Использование кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола сукцината у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом. *Клин. фармакол. и тер.* 2006; 15 (4): 43–46.
  119. *Овчаренко С.И.; Литвинова И.В.; Маколкин В.И.* Применение суперселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 78–82.
  120. *Маколкин В., Овчаренко С., Литвинова И.* Возможно ли применение  $\beta$ -адреноблокаторов при бронхообструктивной патологии? *Врач* 2006; 12: 27–30.
  121. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Использование кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Тер. арх.* 2007; 9: 12–18.
  122. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Успешное применение кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и / или ИБС и бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 4: 57–63.
  123. *Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В.* Возможность применения  $\beta$ -адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями легких. *Тер. арх.* 2008; 8: 86–89.
  124. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом:

оценка эффективности и безопасности. Пульмонология 2008; 3: 28–34.

125. Литвинова И.В. Изучение безопасности и эффективности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертонией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
126. Litvinova I.V., Gavrilov Ju.V., Ovcharenko S.I. et al. Using cardioselective beta-blockers in patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: 15<sup>th</sup> ERS Annual Congress: European Respiratory Journal (vol. 26; suppl. 49) Abstracts. Copenhagen; 2005. 294s–295s.

127. Litvinova I.V., Ovcharenko S.I., Sulimov V.A., Makolkin V.I. Use of metoprolol succinate in patients with cardiovascular diseases associated with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: 16<sup>th</sup> ERS Annual Congress: European Respiratory Journal (vol. 28; suppl. 50): Abstracts. Munich; 2006. 502s (E 2898).

#### Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Литвинова Ирина Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-45-23

Поступила 22.01.09

© Овчаренко С.И., Литвинова И.В., 2009

УДК [616.127-005.4-06:616.233-007.272]-085.217.24

*М.М.Илькович, Т.Е.Гембицкая, Н.Т.Панина*

## Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания

НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

*M.M.Ilkovich, T.E.Gembitskaya, N.T.Panina*

## Pharmacological correction of mucociliary clearance disorders in the patients with acute and chronic lung diseases

**Key words:** mucosactive drugs, mucociliary clearance, carbocysteine lisine salt, acute bronchitis, chronic obstructive lung disease.

**Ключевые слова:** мукоактивная терапия, мукоцилиарный клиренс, карбоцистеина лизиновая соль, острый бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

Острым и хроническим воспалительным заболеваниям органов дыхания подвержены пациенты всех возрастных групп, и наиболее часто они встречаются в клинической практике терапевтов, пульмонологов, педиатров. Помимо врачебно-терапевтических проблем, они связаны со значительными социально-экономическими последствиями, которые напрямую зависят от распространенности этих заболеваний. Во всех случаях, вне зависимости от вида патологии и уровня поражения органов дыхания (верхних или нижних дыхательных путей) происходит количественное и качественное изменение секреции слизи, являющейся важным компонентом защиты респираторного тракта от вредного воздействия окружающей среды. В бронхолегочной системе существует несколько защитных механизмов, обеспечивающих стерильность бронхиального дерева. Одним из основных является мукоцилиарный клиренс (МЦК). Он реализуется в реснитчатом аппарате мерцательного эпителия и секреторной системе дыхательных путей. Первой реакцией слизистой верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева на чужеродный материал (инфекционной или неинфекционной природы) является защитная реакция со стороны МЦК, которая заключается в гиперсекреции и изменении физико-химических свойств слизи, скорости ее движения и т. д., направленных на удаление повреждающего агента. Повторные острые инфекции и / или раздражающее постоянное действие внешних поллютантов вызывают существенные изменения строения и функции слизистой дыхательных путей, приводят к негативным патофизиологическим последствиям: заставанию секрета и его обсеменению бактериями, обструкциям, переходу острого воспаления в хроническую форму. В последнее время все чаще встречается термин "секреторные заболевания", к которым относят острые отиты, острые бронхиты, хронические бронхиты, обострения хронической обструктив-

ной болезни легких (ХОБЛ), некоторые формы бронхиальной астмы (БА), бронхоэктатическую болезнь и т. д., поскольку все они характеризуются изменением мукоцилиарной регуляции.

Комплексная терапия, применяемая у таких пациентов, согласно современным рекомендациям, включает в себя использование противовоспалительных, бронхолитических, антибактериальных препаратов и, в большинстве случаев, мукоактивных лекарственных средств. Вместе с тем в GINA пересмотра 2007 г. (Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) указано, что "широкое применение муколитических (мукокинетических, мукоцилиаторных) средств в настоящее время не может быть рекомендовано" (уровень доказательности D). Несмотря на большое количество работ, посвященных мукоактивной терапии при острых и хронических заболеваниях легких, и обширный положительный опыт, необходимость ее применения по-прежнему обсуждается.

Термин "мукоактивные препараты" объединяет лекарственные средства, воздействующие на секреторную активность слизистой или на сам секрет при помощи различных механизмов. Это гетерогенный фармакологический класс. Принята классификация мукоактивных средств, основанная на их фармакодинамике, т. е. способности непосредственно или опосредованно воздействовать на секрет (табл. 1).

В настоящее время в практике применяются в основном неферментные муколитики (амброксол и ацетилцистеин) и ферментные — дорназа альфа, а также мукоцилиаторы на основе карбоцистеина и его солей. Остальные занимают второстепенное положение или не используются вовсе [1]. Муколитические (или секретолитические) препараты в подавляющем большинстве случаев оптимальны при лечении заболеваний органов дыхания. Они воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета

Таблица 1  
Классификация мукоактивных препаратов

Прямое действие	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи	S-карбоксиметилцистеин	
	Препараты, изменяющие адгезию гелеобразного слоя	Амброксол	
	Препараты, влияющие на золь и гидратацию	Соли натрия, соли калия	
	Летучие вещества и бальзамы	Терпены	
Непрямое действие	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы	Ацетилцистеин
		Ферменты	Трипсин, химотрипсин
		Другие	Гипертонический р-р, неорганические йодиды

и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Большинство из них имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндобронхиальный, внутривенный и др.), что позволяет повысить эффективность и расширить возможности комплексной терапии.

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин) уменьшают вязкость и эластичность мокроты, разрушая пептидные связи в молекуле белка, и могут оказывать противоотечное и противовоспалительное действие. Однако эти препараты сейчас практически не применяются в пульмонологии, т. к. способны спровоцировать бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции. Исключение составляет рекомбинантная ДНКазы — дорназа альфа, которая считается "золотым стандартом" муколитической терапии больных муковисцидозом, а в последние годы завоевывает все новые позиции в терапии различных гнойных поражений дыхательных путей.

N-ацетилцистеин (NAC) является активным муколитическим препаратом и используется в клинической практике > 30 лет. Механизм его действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует резкому уменьшению вязкости слизи и гноя. Кроме того, препарат содержит в себе основу глутатиона — главной антиокислительной системы организма, способствуя его синтезу в дыхательных путях, что снижает свободнорадикальное повреждение клеток. Это очень важно в терапии длительной интенсивной воспалительной реакции [1].

Многочисленные исследования, проведенные среди больных с различными формами хронического бронхита, показали, что ежемесячное использование NAC в дозе 400–600 мг в сутки снижает частоту обострений хронического бронхита, уменьшает их тяжесть и длительность антибактериальной терапии. По результатам регрессионного анализа, NAC оказался единственным независимым фактором, снижавшим бактериальную обсемененность бронхов. В исследовании BRONCUS [2] было показано достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ под действием длительного приема NAC, а также уменьшение гиперинфляции легких: снизилась остаточная емкость и повысилась жизненная емкость легких.

Показанием к применению ацетилцистеина являются острые, рецидивирующие и хронические

заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся образованием вязкой гнойной мокроты. Препарат эффективен при приеме внутрь, эндобронхиальном и сочетанном введении. Длительность курса при хронических заболеваниях может составлять 2–3 нед. При использовании ацетилцистеина в качестве антиоксиданта курсы лечения у больных хроническими заболеваниями легких могут достигать  $\geq 6$  мес., а доза препарата может быть увеличена до 1 200 мг, а по некоторым рекомендациям, и до 1 800 мг в сутки. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в  $1/3$  случаев отмечают усиление бронхоспазма. Описано и раздражающее действие NAC на слизистую желудка.

Амброксола гидрохлорид является активным метаболитом бромгексина, обеспечивающим выраженный отхаркивающий эффект. Муколитический эффект амброксола проявляется в нескольких механизмах. Препарат влияет на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов, путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, что разжижает мокроту и улучшает ее выделение. Другим механизмом является стимуляция секреции гликопротеидов и связанное с этим мукокинетическое действие.

Важной особенностью амброксола является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад, усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа. Сурфактант является важнейшим фактором, поддерживающим поверхностное натяжение легких и улучшающим их растяжимость, участвует в транспорте чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт. Кроме того, описано непосредственное активирующее действие амброксола на реснички мерцательного эпителия [3].

Препарат разрешен к применению во II и III триместрах беременности, что свидетельствует о его безопасности, а синтез сурфактанта стимулируется у плода даже в случае, если амброксол принимает мать. Таким образом, он применяется для профилактики и терапии респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии и терапии респираторных заболеваний у новорожденных. Способность ускорять созревание легочной ткани плода при угрозе преждевременных родов доказана только для глюкокортикостероидов и амброксола. Эффективность их

сопоставима, но безопасность амброксола значительно выше.

Интересным свойством данного препарата является потенцирование действия антибактериальной терапии за счет повышения концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов. Применяют амброксол при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, включая БА, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Он может использоваться у детей любого возраста, даже недоношенных, а также при беременности.

Среди специфических мукоактивных средств, обладающих непрямым действием, особенный интерес представляют препараты, воздействующие как на количество секрета, так и на его реологические свойства. Основные соединения, относящиеся к этой категории, имеют в своем составе степронин, соберол, карбоцистеин и карбоцистеина лизиновую соль — S-карбоцистеин-лизин. Карбоцистеин одновременно оказывает мукорегулирующее и муколитическое действие. Мукорегулирующий эффект карбоцистеина заключается в непосредственном воздействии на вырабатывающие секрет клетки, находящиеся в подслизистых железах и поверхностном эпителиальном слое. Препарат уменьшает число бокаловидных клеток, гипертрофию слизистых желез, за счет чего снижается секреция слизи. Муколитическое действие карбоцистеина реализуется посредством увеличения синтеза сиаломуцинов, что позволяет нормализовать соотношение последних с фукомуцинами, тем самым уменьшая вязкость бронхиального секрета.

Карбоцистеин активизирует фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхиального дерева — сиаловую трансферазу. В результате между слоем патологической слизи и слизистой оболочкой дыхательных путей образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно она контактирует с ресничками мерцательного эпителия, создавая условия для возобновления нормального МЦК, улучшая вязкость и эластичность секрета. Карбоцистеин потенцирует МЦК за счет усиления деятельности ресничек мерцательного эпителия.

S-карбометилцистеин — S-замещенное производное L-цистеина. Препарат не содержит свободных SH-групп. Соединение S-карбометилцистеина с лизином обеспечивает лучшее всасывание действующего вещества при неизменной клинической эффективности. Специфический механизм действия карбоцистеина лизиновой соли привлек внимание исследователей и клиницистов. Результаты экспериментальных, фармакологических и клинических ис-

пытаний, помимо подтверждения терапевтического эффекта, способствовали более полному определению фармакодинамического действия. Кроме прямого влияния на муциногенную клетку были обнаружены и другие эффекты препарата — антихемотаксический, антиоксидантный и ионорегуляторный (открытие хлорных каналов и регуляция тока воды), благодаря чему появились дополнительные показания к назначению препарата при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, и даже при таком тяжелом наследственном заболевании, как муковисцидоз.

В опытах на животных [4] посредством инстилляций свиной эластазы в трахею крысам вида *Sprague Dawley* были получены классические изменения в легких, наблюдаемые при ХОБЛ, в т. ч. гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток и повышение внутриклеточного содержания гранул муцина. Крысы были разделены на 3 группы: 18 животным ввели эластазу, 18 — физиологический раствор, 18 составляли контрольную группу. Половине животных, подвергшихся эндобронхиальной инстилляции эластазой и физраствором, вводили внутривентриально карбоцистеина лизиновую соль в дозе 5 мг на 100 мг веса в течение 8 дней подряд. Исследование предполагало цитологическую и гистоморфологическую оценку слизистой и, в частности, секреторного компонента. В группе, получавшей карбоцистеина лизиновую соль, наблюдается сокращение общего числа секреторных клеток на 25 %, а при электронном сканировании на микроскопическом уровне были обнаружены восстановительные тканевые процессы на продвинутой стадии. Таких результатов не было отмечено ни в сравнительной, ни в контрольной группах животных.

Для реальной оценки мукоактивного потенциала препарата карбоцистеина лизиновой соли, предназначенного для лечения острых и хронических воспалений органов дыхания, необходимо изучение реологических параметров. Были предприняты достаточно многочисленные клинические исследования воздействия карбоцистеина на следующие реологические характеристики: вязкость, эластичность, параметры мукоцилиарного клиренса у курильщиков с гиперсекрецией, больных ХОБЛ, муковисцидозом, пациентов с острым бронхитом. Эффективность карбоцистеина оценивалась также при ЛОР-заболеваниях. Изучение эффективности карбоцистеина лизиновой соли проводились в основном в рандомизированных контролируемых исследованиях, часть из которых выполнялась с использованием методики двойного слепого исследования [5].

**Таблица 2**  
**Вязкость бронхиального секрета у пациентов, принимавших карбоцистеина лизиновую соль и плацебо, Па • с**

	Перед лечением	После 4 дней лечения	Через 4 дня после лечения	Через 8 дней после лечения
Карбоцистеина лизиновая соль	10,27 ± 5,86	3,37 ± 2,17*	5,30 ± 3,61*	3,82 ± 2,99*
Плацебо	9,11 ± 3,70	9,25 ± 5,48	9,03 ± 5,67	10,84 ± 7,57

Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

Влияние карбоцистеина лизиновой соли на вязкость, эластичность и действие мукоцилиарных очищающих механизмов определяли у 24 бывших курильщиков, страдающих хроническим бронхитом с гиперсекрецией [6]. Участники исследования методом случайной выборки были разбиты на 2 группы по 12 пациентов. Одна из групп получала лекарственное средство по 2,7 г в день, другая — плацебо. Измерение реологических параметров производилось перед лечением, непосредственно после него, через 4 и 8 дней после его окончания. Результаты работы свидетельствуют о том, что только в группе принимавших исследуемый препарат в конце 4-го дня лечения наблюдалось уменьшение вязкости мокроты ( $p < 0,01$ ) и улучшение относительного показателя транспорта ( $1,01 \pm 0,30$  Па·с по сравнению с  $1,36 \pm 0,42$  Па·с и  $1,43 \pm 0,29$  Па·с;  $p < 0,01$ ). Были получены чрезвычайно интересные и важные факты, доказывающие, что через 4 и 8 дней после окончания лечения реологические эффекты лекарственного средства сохраняются (табл. 2) и практически идентичны параметрам, измеренным в момент максимальной фармакодинамической активности карбоцистеина лизиновой соли. Основываясь на этом наблюдении, исследователи сделали предположение о существовании "постмукоактивного эффекта", заключающегося в продлении фармакологической активности, несмотря на невозможность обнаружения заметной концентрации действующего вещества в организме. Снижение числа обострений ХОБЛ, муковисцидоза, улучшение функционирования мукоцилиарных очищающих механизмов, связанных с нормализацией вязкости и эластичности мокроты на фоне более длительной терапии лизиновой соли карбоцистеина (до 6 мес.) в дозе 2,7 г в день доказано в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях, в которых участвовали  $> 1\ 000$  больных [7]. Очень эффективным оказалось сочетание карбоцистеина лизиновой соли и антибиотика при лечении обострения ХОБЛ: у больных, получавших комбинированную терапию, через 5 дней было достигнуто 100%-ное подавление роста бактерий, тогда как в контрольной группе — только 50%-ное.

Кроме того, карбоцистеин значительно стимулирует регенерацию слизистой оболочки дыхательных путей, восстанавливает нарушенную секрецию IgA, нормализует и стимулирует секрецию глутатиона в эпителиальных клетках слизистых желез. Карбоцистеин обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, снижая уровень интерлейкинов 5, 6, 8 и 13, подавляет миграцию противовоспалительных клеток в проксимальном и дистальном отделах дыхательных путей [8].

Принимая во внимание распространенность заболеваний дыхательных путей и оториноларингологического аппарата, сопровождающихся повышенной секрецией, и частое назначение курсов S-карбоксиметилцистеина лизиновой соли, группой итальянских практикующих врачей было проведено постмаркетинговое амбулаторное исследование фармакологического надзора со специальной целью — установить как

эффективность препарата, так и наличие побочных действий. Обследованы 3 059 пациентов (средний возраст —  $47,7 \pm 22,0$  года). В основном дана отличная (73 %) и хорошая (25 %) оценка действия карбоцистеина. Отмечена хорошая переносимость препарата, побочные явления обнаружены у 130 (4,25 %) пациентов, причем прекращен прием только в 33 случаях (1,78 %). Не было выявлено непредвиденных побочных эффектов, все нежелательные проявления укладывались в пределы, предусмотренные инструкцией по применению [9].

Положительный опыт использования карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорт) есть и у российских специалистов. В руководствах "Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания" [10] и "Мукоактивная терапия" [11] даны достаточно подробные рекомендации по применению карбоцистеина. Эффективность карбоцистеина лизиновой соли в лечении рецидивирующего и хронического бронхита у детей изучалась в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2005 г. проф. А.В.Богдановой в условиях детской пульмонологической клиники у 20 пациентов (10 — с обострением рецидивирующего бронхита и 10 — с хроническим бронхитом) в возрасте от 1 года до 12 лет. Эффективность оценивали по клиническим параметрам (интенсивность кашля и количество мокроты), функции внешнего дыхания (ФВД), динамике эндоскопических и цитоморфологических изменений. Длительность применения препарата составила 7 дней (по 2,5–5 мл 9%-ного сиропа 3 раза в день). Положительный эффект регистрировался уже с 4-го дня. К 7-му дню отмечена отчетливая тенденция к снижению степени выраженности воспалительного процесса в бронхах, уменьшение числа нейтрофилов и достоверное увеличение макрофагов и IgA в бронхоальвеолярных смывах, ФВД нормализовалась у 4 из 5 больных рецидивирующим бронхитом. Автор делает выводы о том, что карбоцистеина лизиновая соль в короткие сроки приводит к норме количество, состав и реологические свойства секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больных [12].

В консультативно-диагностическом отделении НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2008 г. зав. отделением к. м. н. Н.Т.Паниной была проведена оценка эффективности применения данного препарата в форме гранулята у 30 больных острым необструктивным бронхитом. Длительность применения карбоцистеина лизиновой соли составила 4 дня по 1 порошку (2,7 / 5 г) 1 раз в день. Эффективность оценивалась через 4 и 12 дней по динамике самочувствия пациентов, интенсивности кашля, количеству мокроты, температуре тела, клиническому анализу крови. Через 4 дня от начала приема у всех больных улучшилось самочувствие и нормализовалась температура тела, уменьшилась продолжительность и интенсивность кашля, у 8 человек кашель прекратился. Характер мокроты (слизистая, легко отделялась) изменился у 20 больных. Через 12 дней хорошее самочувствие зафиксировано



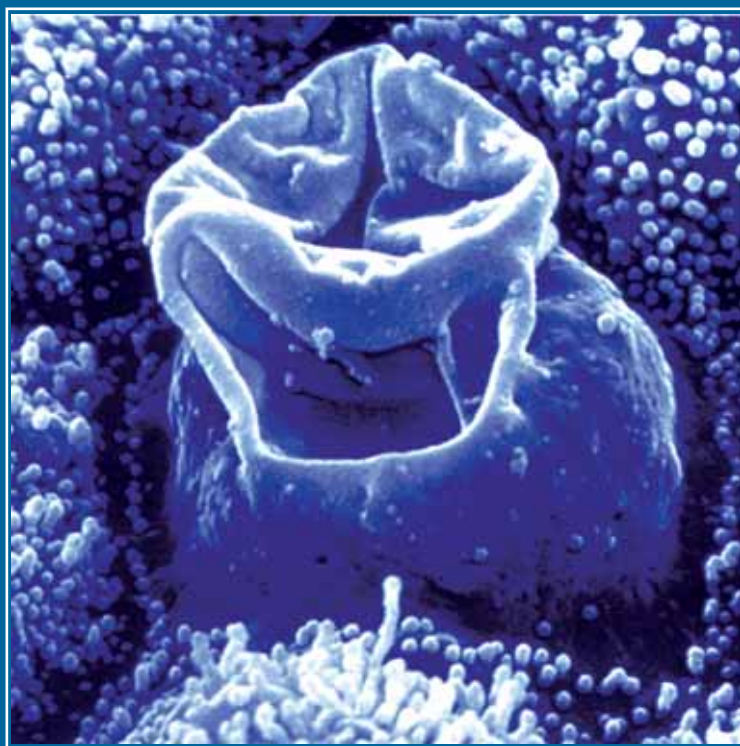
Заболевания дыхательных путей и ЛОР  
органов, сопровождающиеся повышенной  
секрецией

**МУКОРЕГУЛЯТОР—**  
средство современной терапии

# ФЛУИФОРТ

КАРБОЦИСТЕИНА ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ

Карбоцистеина лизиновая соль



*Железистая клетка, вырабатывающая секрет*

**Воздействует на железистую клетку,  
нормализуя ее функцию**



Dompe S.p.a. Виа кампо ди Пиле, Л Аквила, Италия



Фарма Риаче ЛТД, 127018, г. Москва,  
2-ой Вышеславцев пер, д. 17  
Тел.: (499) 973 50 32, Факс: (499) 978 67 52  
e-mail: mail@pharmariace.ru

**На правах рекламы**

у 24 больных, причем 18 пациентов четко отметили, что отделение слизистой мокроты сохранялось в течение 3–4 дней после отмены препарата. Из 30 больных только 1 пациент, страдавший хроническим гастритом, жаловался на изжогу, которая исчезла через 2 дня после отмены препарата. Сделаны выводы о том, что применение карбоцистеина лизиновой соли способствовало коррекции секреторных нарушений у больных с острым необструктивным бронхитом, ускоряло процесс выздоровления, сопровождалось постмуколитическим эффектом. Препарат хорошо переносился больными.

Таким образом, карбоцистеина лизиновая соль обладает муколитическим, мукорегулирующим действием и постмукоактивным эффектом. Показаниями к ее применению являются: острые и хронические бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся образованием вязкой и трудноотделяемой мокроты и слизи (трахеит, бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ, муковисцидоз); воспалительные заболевания среднего уха и придаточных пазух носа, сопровождающиеся образованием вязкой и трудноотделяемой мокроты и слизи.

Режим дозирования: взрослым назначают по 1 пакету гранулята (2,7 г) в сутки или по 15 мл сиропа 2–3 раза в сутки; детям 1–5 лет – по 2,5 мл сиропа 2–3 раза в сутки; детям старше 5 лет – по 5 мл сиропа 2–3 раза в сутки. Длительность лечения зависит от характера заболевания и составляет от 4 дней до 6 мес. Карбоцистеина лизиновая соль способна к функциональной кумуляции, что позволяет принимать дозу гранулята за 1 прием в сутки и продлевает постмукоактивный период действия препарата до 8 дней после его отмены. При нарушениях функции печени и почек, а также при сахарном диабете коррекции дозы не требуется.

Восстановление физиологического выделения секрета позволяет врачу рационально и в то же время эффективно бороться с "секреторными заболеваниями" дыхательного аппарата. На современном этапе развития медицины можно осуществлять прямое и качественное фармакологическое терапевтическое воздействие на муциногенную клетку, прибегая к лекарственным средствам, обладающим благоприятной плазматической и тканевой кинетикой. Ранее мукорегулирующее вмешательство при острой форме заболевания приближает сроки и повышает процент выздоровления, а также является профилактикой возможной бактериальной суперинфекции. Необходимо учитывать, что оптимальный выбор мукоактивных препаратов зависит от конкретного заболевания и от особенностей конкретного больного.

## Литература

1. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Дифференцированный подход к лечению кашля. Справочник поликлинического врача 2008; 12: 4–7.
2. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
3. Boogaard R., Johan C., de Jongste et al. Pharmacotherapy of impaired mucociliary clearance in non-CF pediatric lung disease. A review of the literature pediatric pulmonology. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (11): 989–1001.
4. Braga P.C., Piatti G., Allegra L. La SCMC-Lys migliora il processo riparativo dell'epitelio tracheale in seguito alla iperplasia delle goblet cells indotte dall'elastasi nel ratto. *Giorn. It. Mal. Tor.* 1991; 45: 184–189.
5. Allegra L., Cordato C.I., Grassi. Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63: 174–180.
6. Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 353–358.
7. Bossi R., Piatti G. Mucoregolazione farmacologica dell'epitelio respiratorio. *Giorn. It. Mal. Tor.* 1998; 3 (suppl.): 1–16.
8. Carpagnano G.E., Resta O. et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 505 (1–3): 169–175.
9. Olivieri D., Sevieri G.F., Orlandi O. et al. S-carbossimetilcisteina sale di lisina: risultati di uno studio di farmacovigilanza attiva. *Clinica e Terapia* 1992; 2: 27–33.
10. Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия органов дыхания. М.: Литтерра; 2004.
11. Чучалин А.Г., Белевский А.С. (ред.). Мукоактивная терапия. М.: Атмосфера; 2006;
12. Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей. В кн.: Мизерничкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонологи детского возраста: проблемы и решения. М.; 2005. 77–79.

### Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmdir@spmu.rssi.ru

Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., проф., зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoto@mail.ru

Панина Надежда Тимофеевна – к. м. н., зав. поликлиническим отделением НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-39; e-mail: nat-mir@list.ru

Поступила 16.11.09  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.233/24-036.1-092

А.В.Кулешов<sup>1</sup>, В.С.Митрофанов<sup>2</sup>, Е.В.Свирицевская<sup>3</sup>

## Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии

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

2 – НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28;

3 – Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

A.V.Kuleshov, V.S.Mitrofanov, E.V.Svirshchevskaya

## Allergic bronchopulmonary aspergillosis: issues of diagnosis and therapy

**Key words:** allergic bronchopulmonary aspergillosis, itraconazole.

**Ключевые слова:** аллергический бронхолегочный аспергиллез, итраконазол.

Впервые классическое описание аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) было сделано в 1952 г. *K.F.Hinson et al.* [1]. С тех пор частота выявления случаев этого заболевания возрастает с каждым годом во всех странах. В настоящее время термин "АБЛА" широко известен среди пульмонологов и аллергологов. Однако, несмотря на это, своевременная диагностика АБЛА остается довольно трудной задачей, и в России данная патология выявляется редко. Ранее это связывали с отсутствием лабораторных диагностических тестов, однако в настоящее время они широко доступны. Проблема, главным образом, состоит в том, что АБЛА по-прежнему считают редким заболеванием и не рассматривают при дифференциальной диагностике патологических процессов со схожими симптомами, что можно связать, прежде всего, с недостатком информации по выделению групп риска и расплывчатостью диагностических критериев. Имея опыт наблюдения > 40 больных АБЛА, мы хотели бы обсудить проблемы диагностики и лечения этого заболевания.

### Частота заболевания

Сведений о встречаемости АБЛА в общей популяции нет. Частота выявления АБЛА среди больных бронхиальной астмой (БА) значительно колеблется (табл. 1).

Выделение группы риска имеет ключевое значение для идентификации АБЛА среди больных БА. *V.Maurya et al.* [8] обследовали 105 больных БА с помощью кожных тестов, включая пробу с антигеном *Aspergillus*, определение общего иммуноглобулина Е (IgE), клинический анализ крови и рентгенограмму легких. Диагноз АБЛА устанавливали при соответствии всех 8 "больших" критериев. У 28,5 % обследованных был положительным тест на *Aspergillus*, у 11 (10,4 %) – специфический тест на иммуноглобулин G (IgG) и у 8 (7,6 %) – на сывороточные преципитины. У 8 из этих 30 больных установлен диагноз АБЛА (26,6 %), т. е. у 7,6 % от всей обследованной группы. В ходе наблюдения был сделан важный вы-

вод: сенсибилизация к *Aspergillus* существенно утяжеляет течение БА.

Ранее *T.Eaton et al.* [10] обследовали 255 пациентов с БА, которым был произведен кожный тест: у 218 из 255 (86,8 %) была атопическая форма, а у 47 из 255 (21 %) – положительные пробы с антигеном *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), из которых 35 больным была выполнена компьютерная томография (КТ). Диагноз АБЛА, соответствующий всем основным критериям, был установлен у 9 из 35 больных (25,7 %), минимальным критериям соответствовали 13 пациентов (37,1 %). Было сделано заключение, что сенсибилизация к *A. fumigatus* отмечена у 20 % больных БА. Диагноз АБЛА был подтвержден посредством КТ у 25–49 % таких больных – в зависимости от критериев диагноза. Сделан вывод, что проведение кожного теста с антигеном *Aspergillus* может быть скрининговым методом отбора пациентов для КТ в связи с подозрением на АБЛА.

### Патогенез АБЛА

Современные представления о патогенезе АБЛА определяют это заболевание как комбинированную аллергическую реакцию в ответ на колонизацию дыхательных путей плесневыми грибами *A. fumigatus*. Колонизация дыхательных путей становится возможной вследствие повреждения легочного клиренса. АБЛА крайне редко развивается как первичная форма БА. И наоборот, развитие АБЛА у больных БА связывают с предрасполагающими условиями для колонизации дыхательных путей спорами грибов. В случае прорастания спор гифы повреждают мукоцилиарный клиренс и продуцируют ряд вирулентных факторов.

К вирулентным факторам относят риботоксин Asp f1 и сериновую протеазу Asp f13, которые вызывают деградацию межклеточного матрикса, ингибируют фагоцитоз и киллинговую способность фагоцитирующих клеток (макрофагов, нейтрофилов). Возможно, имеется и некоторая генетическая предрасположенность, связанная с врожденной особенностью

Таблица 1  
Частота выявления АБЛА у пациентов с БА

Год	Автор (страна)	Выборка	Частота, %
1968	A.H.Henderson et al. (Великобритания) [2]	46 пациентов с БА из пульмонологического отделения	11–22
1981	J.E.Basich et al. (США) [3]	42 амбулаторных пациента со стероидозависимой БА	7–14
1985	A.Chetty et al. (Индия) [4]	107 амбулаторных детей с персистирующей БА	15
1988	P.A.Greenberger, R.Patterson (США) [5]	531 амбулаторный пациент с БА и положительными кожными пробами к грибам рода <i>Aspergillus</i>	6
1991	H.J.Schwartz, P.A.Greenberger (США) [6]	100 амбулаторных пациентов с БА и положительными кожными пробами к грибам рода <i>Aspergillus</i>	28
2000	R.Kumar, S.N.Gaur (Индия) [7]	200 пациентов с БА, периодически получавших сГКС	16
2007	V.Maurya et al. (Индия) [8]	105 пациентов с БА	7,6
2005	А.В.Кулешов (Россия) [9]	180 пациентов с БА в пульмонологическом стационаре	3,6

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

системы легочного сурфактанта. Протеазы, высвобождаемые *A. fumigatus*, также способствуют активации эпителиальных клеток и системы врожденного иммунитета. В норме врожденная иммунная система эффективно удаляет споры всех грибов из бронхов. В случае большой нагрузки формируется Th1-ответ без эозинофилии и IgE. Для того чтобы сформировались мицелиальный рост и последующая споруляция на фоне IgE или эозинофилии, требуется ряд условий [11]:

- 1) иммунный дефицит со снижением числа нейтрофилов на фоне атопии;
- 2) наличие предрасполагающих факторов для удержания спор, например повышенной влажности в легких при БА;
- 3) наличие каких-либо хронических заболеваний, которые вызывают ответ иммунной системы, также и при наличии атопии;
- 4) повышенная антигенная нагрузка, например у лиц, работающих с зараженными грибами материалами (сено, зерно, мусор), на фоне атопии.

Хроническое воспаление, инфильтрация в легких ведут к ремоделированию дыхательных путей, формированию бронхоэктазов, легочного фиброза и развитию дыхательной недостаточности. В то же время значение бронхоэктазов в патогенезе АБЛА до сих пор не вполне определено: бронхоэктазы могут быть результатом длительного течения АБЛА, но также и местом первичной колонизации грибами и, как следствие, источником сенсибилизации, т. е. причиной формирования АБЛА. Так, мы наблюдали пациента с дистальными мешотчатыми бронхоэктазами, вероятно, врожденного характера, нетипичными для классического АБЛА.

### Критерии диагностики АБЛА

Широко известны следующие критерии диагноза АБЛА [12]:

- 1) БА (независимо от степени тяжести);
- 2) персистирующие и транзиторные инфильтраты в легких (считаются необязательными для постановки диагноза АБЛА);
- 3) положительные кожные пробы с антигеном *A. fumigatus*;
- 4) эозинофилия периферической крови  $> 500$  в мм<sup>3</sup> (необязательна для постановки диагноза АБЛА);

- 5) определение специфических IgE и IgG к *A. fumigatus*;
- 6) уровень общего IgE  $> 1\ 000$  нг/мл (1 000 нг ~ 417 ед.; 1 ед. = 2,4 нг);
- 7) выделение культуры грибов *A. fumigatus* из мокроты или промывных вод бронхов (необязательно для постановки диагноза АБЛА);
- 8) наличие центральных бронхоэктазов.

Такой набор критериев даже с первого взгляда представляется слишком громоздким. К тому же почти к каждому из них необходим комментарий. Чтобы определить значимость критериев диагноза и выделить из них главные, их удобно разделить на 3 группы – клинические, рентгенологические и лабораторные (табл. 2).

При оценке клинических критериев следует помнить, что, несмотря на важность наличия БА, правильнее было бы обозначить этот критерий как синдром бронхиальной обструкции. Дело в том, что симптомы БА могут присоединяться позднее, уже после появления инфильтратов и длительного лечения пациента от предполагаемой пневмонии и туберкулеза. Рентгенологические критерии также не являются универсальными: они только подтверждают диагноз АБЛА, но не исключают его. Так, инфильтраты в момент обращения больного или на фоне применения сГКС могут отсутствовать, однако при сборе анамнеза следует обратить внимание на неоднократно перенесенную пневмонию. Наиболее часто при дифференциальной диагностике АБЛА рассматривают туберкулез, а пациенты нередко получают длительное

Таблица 2  
Критерии диагностики АБЛА

Клинические	Рентгенологические	Лабораторные
БА	"Летучие" инфильтраты в легких	Эозинофилия
	Центральные бронхоэктазы	Высокий уровень общего IgE
		IgE к <i>A. fumigatus</i>
		IgG к <i>A. fumigatus</i>
		Выделение <i>A. fumigatus</i> в мокроте

Примечание: в таблицу не включены кожные пробы с *A. fumigatus*, поскольку эти тесты и определение специфических IgE к *A. fumigatus* взаимозаменяемы, а проведение кожных тестов не всегда является возможным (например, при тяжелой гормонозависимой БА, применении ГКС, антигистаминных препаратов и т. п.).

лечение туберкулостатическими препаратами. В подобных случаях наличие высокой эозинофилии, симптомам БА, которые могут присоединяться позднее, уже на фоне инфильтрации, значения обычно не придают. Серьезной проблемой является и то, что рентгенологическая картина АБЛА не обладает какой-либо существенной спецификой. Ни в одном наблюдаемом случае диагноз АБЛА не был установлен или даже предположен на основании только лишь рентгенологического исследования. Сложные рентгенологические симптомы, такие как "трамвайные рельсы", "перчаточный палец" или "зубная паста", распознаются крайне редко. При оценке рентгенограмм у лиц с подозрением на АБЛА следует обратить внимание на важнейший момент – выявление бронхоэктазов. Выявление бронхоэктазов у больных БА делает диагноз АБЛА высоко вероятным. Для обнаружения бронхоэктазов целесообразно использовать компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения. В наших наблюдениях у ряда больных бронхоэктазы, ранее не определяемые на обычных рентгенограммах, легко обнаруживались на КТ. Таким образом, выявление бронхоэктазов (как важнейшего симптома АБЛА) зависит от технических методов.

Однако следует отметить, что в настоящее время наличие бронхоэктазов больше не является критерием, обязательным для постановки диагноза АБЛА [12], поскольку описаны варианты течения этого заболевания и без бронхоэктазов. Выделяют 2 формы АБЛА: АБЛА с центральными бронхоэктазами и серопозитивный АБЛА, при котором диагноз устанавливается только на основе лабораторного исследования, т. е. без рентгенологических признаков.

Лабораторные критерии также не являются однозначными. Эозинофилия периферической крови на момент обследования может отсутствовать в случаях, когда процесс находится в фазе ремиссии или пациент получает сГКС (например, при гормонозависимой БА). Необходимо тщательное изучение анамнеза, включая амбулаторные карты и выписки из стационаров, где иногда на фоне обострения заболевания можно обнаружить эпизоды эозинофилии. Уровень общего IgE при обострении АБЛА обычно очень высокий (> 1 000 ед./мл), однако и этот показатель подвержен значительным колебаниям. В руководствах обычно указывают цифру 1 000 нг/мл (мкг/л), в то время как клинические лаборатории обычно представляют результаты, исчисляемые в ед./мл. Это приводит к некоторой путанице при оценке результатов, т. к. 1 ед. равна 2,4 нг и соответствующий классическим критериям показатель IgE при пересчете на единицы резко понижается и становится равен чуть более 400 ед./мл. Опять же, если процесс находится в ремиссии или пациент получает сГКС, то этот показатель может быть еще ниже. Также следует помнить, что IgE-опосредованные аллергические реакции можно наблюдать и при нормальных показателях общего IgE.

Таким образом, из всего перечня критериев для постановки диагноза АБЛА принципиально важными и необходимыми являются лишь 3: БА (синдром

бронхиальной обструкции), выявление специфических IgE и IgG к *A. fumigatus*, без которых верифицировать диагноз АБЛА просто невозможно. Кожные пробы (прик-тест) с антигеном *Aspergillus*, несомненно, являются полезным исследованием, но во многих случаях проведение его ограничено тяжестью заболевания или приемом медикаментов, которые могут влиять на его результат (те же ГКС или антигистаминные средства), однако главной проблемой этого метода является отсутствие стандартных антигенов для постановки кожных проб. В целом определение специфических IgE и IgG к *A. fumigatus* является стандартным методом диагностики АБЛА, причем более стабильным.

Симптомы и лабораторные показатели, которые делают диагноз АБЛА возможным или высоко вероятным, представлены в табл. 3.

Таким образом, можно выделить следующие клинические состояния, при которых необходимо исключить АБЛА:

- любая БА, резистентная к стандартной терапии;
- инфильтративный процесс в легких, сопровождающийся эозинофилией;
- БА с инфильтратами в легких и / или с бронхоэктазами;
- тяжелая гормонозависимая БА;
- другие легочные процессы с выявлением высокого уровня общего IgE.

Во всех случаях диагноз АБЛА подтверждается получением положительных специфических IgE и IgG серологических тестов в сочетании с повышенным уровнем IgE. Следует помнить, что высокий уровень общего IgE встречается при ряде других заболеваний, включая атопический дерматит, глистные инвазии, миелому, аспергиллему, аллергический аспергиллезный синусит и аллергическую БА. Применение ГКС может снижать и нормализовать уровень общего IgE. Поэтому, хотя высокий уровень IgE и является одним из основных критериев АБЛА, более чем в 1/3 случаев он может быть существенно ниже, чем указано в диагностических критериях. Однако нормальный уровень общего IgE делает диагноз АБЛА менее вероятным. Кроме того, уровень IgE может быть использован для оценки ответа на проводимое

**Таблица 3**  
**Диагностическая ценность клинических, лабораторных и серологических критериев АБЛА**

Исследования	Диагностическая ценность
<b>Клинические или общие лабораторные</b>	
БА	АБЛА возможен
эозинофилия	АБЛА возможен
"летучие" легочные инфильтраты	АБЛА возможен
центральные бронхоэктазы	АБЛА высоковероятен
<b>Серологические тесты</b>	
IgE к <i>A. fumigatus</i>	Все тесты положительные – диагноз подтвержден, 2 положительных теста –
IgG к <i>A. fumigatus</i>	диагноз высоко вероятен
общий IgE > 400 ед./мл	

лечение, и повышение его может указывать на обострение АБЛА.

Пациентов с АБЛА обычно ведут как больных гормонозависимой или резистентной к терапии БА или, если присутствуют легочные инфильтраты, туберкулезом легких. Следует констатировать, что практически во всех наших наблюдениях выявление АБЛА носило случайный характер и по-прежнему остается прерогативой специализированных учреждений. Основным заболеванием, с которым проводится дифференциальная диагностика АБЛА при наличии бронхоцентрических инфильтратов, является туберкулез легких.

Развитие тяжелых форм АБЛА является следствием длительного течения, отсутствием своевременной диагностики и специфического лечения. Нередко до установления диагноза АБЛА проходит значительное время (в наших наблюдениях — до 17 лет), что приводит к развитию множества бронхоэктазов, пневмофиброза и существенному снижению легочной функции. Однако это заболевание может развиваться в гораздо более короткие сроки. Под нашим наблюдением находилась пациентка с диагнозом АБЛА, который был установлен лишь спустя 6 мес. от начала клинических проявлений. За это время мы наблюдали все основные этапы, которые проходит больной АБЛА порой за очень длительный период: пневмонию, расцененную как внебольничную, протекающую с выраженной эозинофилией; появление на этом фоне приступов удушья, типичных для БА. Учитывая, что инфильтрация на фоне терапии антибиотиками широкого спектра не разрешалась, появилось подозрение на наличие туберкулезного процесса и были назначены туберкулостатические средства. Лишь после этого совершенно случайно был установлен диагноз АБЛА.

С учетом изменения диагностических критериев в течении АБЛА выделяют 5 стадий (табл. 4) [13].

### Лечение АБЛА

Терапия АБЛА включает в себя комбинацию ГКС и итраконазола (А-1) [14]:

- острая стадия — сГКС (преднизолон 0,5–1,0 мг/кг до стойкого купирования обструктивного синдрома);
- антифунгальная терапия (итраконазол 200–400 мг в сутки в течение 2–4 мес.).

Лечение обострения АБЛА обычно начинают с назначения сГКС в дозе 0,5–1 мг/кг из расчета на преднизолон. Прежде всего это касается "классических" случаев с наличием инфильтратов и выраженной

бронхиальной обструкции. Назначение антифунгальной терапии в острый период может привести к резкому ухудшению состояния, что связывают с высвобождением большого количества антигенного материала вследствие распада возбудителя. В подобных случаях нарастала бронхиальная обструкция, усиливалась инфильтрация в легких и даже появлялись новые инфильтраты. Хотя на фоне терапии сГКС обычно удается достигнуть стабилизации процесса, без проведения антифунгальной терапии возможно быстрое наступление рецидива, а иногда приходится назначать постоянную поддерживающую дозу, что приводит к развитию серьезных побочных эффектов. Следует отметить, что плацебо-контролируемых или двойных слепых исследований по применению ГКС при АБЛА не проводилось, однако клиническая практика отмечает несомненную пользу и высокую эффективность их применения при обострениях этого заболевания.

Роль ингаляционных ГКС (иГКС) в лечении АБЛА остается не вполне определенной. При большом количестве мокроты и выраженной бронхиальной обструкции, что обычно наблюдается в период обострения АБЛА, назначение иГКС представляется малоэффективным. По нашему опыту, применение этих препаратов позволяет контролировать симптомы БА в период ремиссии АБЛА, однако они не оказывают никакого действия на инфильтрацию в период обострения.

Антифунгальной терапии подлежат все выявленные случаи АБЛА. Целью антифунгальной терапии при АБЛА является удаление инфекционного агента, находящегося в дыхательных путях, — постоянного источника аллергенов, что может привести к стойкой ремиссии и достижению контроля над БА. Препаратом выбора для лечения АБЛА является итраконазол. Использование новых азолов, таких как вориконазол, описано лишь для отдельных случаев данной патологии [15] и пока не нашло широкого применения в связи с недостатком данных и высокой стоимостью такой терапии. Основным результатом лечения противогрибковыми средствами может быть переход с сГКС на иГКС и контроль симптомов БА, что подтверждено контролируемыми исследованиями. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором одна группа больных АБЛА ( $n = 55$ ) получала итраконазол 400 мг в сутки в течение 16 нед., а другая — плацебо, показало, что в первой из них было меньше обострений, требующих назначения сГКС, а также регистрировалось снижение уровня общего IgE и IgG к *A. fumigatus* [16]. Несмотря

Таблица 4  
Критерии различных стадий АБЛА

Стадия	Рентгенологические инфильтраты	Уровень общего IgE	Комментарии
I (острая)	Верхняя / средняя доли	↑↑	
II (ремиссия)	Нет	↑ / норма	Отсутствие инфильтратов > 6 мес. после отмены сГКС
III (обострение)	Верхняя / средняя доли	↑↑	Подъем общего IgE более чем в 2 раза
IV (гормонозависимая БА)	Обычно отсутствуют, но могут и определяться	↑ / норма	
V (фиброз)	Легочный фиброз, полости, буллы	↑ / норма	

на то, что все другие исследования антифунгальной терапии АБЛА были неконтролируемыми, положительный эффект лечения был отмечен во всех сериях наблюдений. Результатом других множественных наблюдений также стало существенное улучшение показателей функции внешнего дыхания и контроля над симптомами БА, снижение дозы или полная отмена сГКС после проведения курса лечения итраконазолом. Режимы дозирования этого препарата при АБЛА четко не регламентированы: обычно назначают от 200 до 400 мг в сутки (наши пациенты в большинстве случаев получали 200 мг в сутки), длительность лечения варьировалась от 2 до 8 мес. Фармакокинетика итраконазола хорошо изучена. Большинство авторов использовали дозу 200 мг в сутки. Указанная дозировка, согласно данным фармакокинетики, позволяет создавать необходимую антифунгальную концентрацию в легочной ткани при отсутствии выраженного токсического действия при довольно длительном применении. Большинство авторов отмечают, что польза от итраконазола перевешивает возможные токсические эффекты. Назначение итраконазола в более высоких дозах способствует проявлению его токсичности и существенно повышает стоимость лечения. Мы не отмечали большей эффективности лечения АБЛА при таких дозах. Сроки лечения в наших наблюдениях варьировались от 1 до 4 мес. В большинстве случаев мы использовали итраконазол в течение 6 нед. Обычно его принимают 1 раз в день утром во время еды. Необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия препарата. Эффективность терапии оценивали по клиническим проявлениям и серологическим тестам, эозинофилии. Уровень общего IgE на фоне лечения ГКС понижается, но обычно остается высоким даже в период ремиссии.

Специфическое лечение способствует устранению воспаления, активизации системы мукоцилиарного клиренса, предотвращению повторной колонизации, а значит, и новых обострений АБЛА. Мы наблюдали ремиссию АБЛА в течение 6 лет после лечения преднизолоном и итраконазолом у молодой женщины.

Контроль над эффективностью терапии осуществляется преимущественно рентгенологическими и спирометрическими методами. Важна и оценка серологических параметров, поскольку позволяет определить необходимость проведения повторных курсов антифунгальной терапии еще до начала выраженных клинических проявлений. Следует помнить, что обострение симптомов БА после достижения ремиссии АБЛА может быть обусловлено не только обострением заболевания, но другими факторами, такими как вирусные инфекции. В подобных случаях проведение антифунгальной терапии не показано. Другие показатели крови, такие как эозинофилия, играют вспомогательную роль, однако рост числа эозинофилов наряду с клинической симптоматикой может указывать на наличие обострения АБЛА.

## Литература

1. *Hinson K.F., Moon A.J., Plummer N.S.* Bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1952; 7: 317–333.
2. *Henderson A.H., English M.P., Vecht R.J.* Pulmonary aspergillosis: a survey of its occurrence in patients with chronic lung disease and a discussion of the significance of diagnostic tests. *Thorax* 1968; 25: 513–553.
3. *Basich J.E., Graves T.S., Baz M.N. et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 98–102.
4. *Chetty A., Bhargava S., Jain R.K.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Indian children with bronchial asthma. *Ann. Allergy* 1985; 54: 46–49.
5. *Greenberger P.A., Patterson R.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 646–650.
6. *Schwartz H.J., Greenberger P.A.* The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J. Lab. Clin. Med.* 1991; 117: 138–142.
7. *Kumar R., Gaur S.N.* Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2000; 18: 181–185.
8. *Maurya V., Gugnani H.C., Sarma P.U. et al.* Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127 (4): 1252–1259.
9. *Кулешов А.В.* Частота аспергиллезной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Пробл. мед. микол.* 2005; 7 (2): 66–67.
10. *Eaton T., Garrett J., Milne D. et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest* 2000; 118: 66–72.
11. *Митрофанов В.С., Свирищевская Е.В.* Аспергиллез легких. СПб.: Фолиант; 2005.
12. *Greenberger P.A.* Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front. Biosci.* 2003; 8 (1): 119–127.
13. *Patterson R., Greenberger P.A., Radin R.C., Roberts M.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 286–291.
14. *Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al.* Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (3): 327–360.
15. *Erwin G.E., Fitzgerald J.E.* Case report: allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic fungal sinusitis successfully treated with voriconazole. *J. Asthma* 2007; 44 (10): 891–895.
16. *Wark P.A., Hensley M.J., Saltos N. et al.* Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 952–957.

### Информация об авторах

*Кулешов Андрей Владимирович* – научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: clinic@in-tegramed.ru  
*Митрофанов Владимир Сергеевич* – к. м. н., врач клиники НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина; тел.: (812) 510-36-12; e-mail: mycobiota@peterlink.ru

*Свирищевская Елена Викторовна* – к. б. н., старший научный сотрудник отдела иммунологии Института биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова; тел.: (495) 330-59-74

Поступила 03.08.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.233/24-002.828-056.3

## Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза

1 – ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава": 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава: 119992, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

О.А.Tsvetkova, E.F.Rogova, O.O.Voronkova, O.Yu.Agapova, E.V.Generozov

## Familial idiopathic pulmonary fibrosis: case report

**Key words:** familial pulmonary fibrosis, familial idiopathic interstitial pneumonia.

**Ключевые слова:** семейный легочный фиброз, семейная идиопатическая интерстициальная пневмония, семейная форма идиопатического легочного фиброза.

Семейным легочным фиброзом, или семейной идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), считают подтвержденный случай ИИП у  $\geq 2$  членов одной семьи. При этом могут выявляться различные гистологические подтипы ИИП, что иногда затрудняет определение какого-либо одного исследуемого фенотипа заболевания [1–5]. Наиболее часто встречается в литературе обсуждение семейного варианта легочного фиброза по типу развития идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) / обычной интерстициальной пневмонии (*usual interstitial pneumonia* (UIP) – до 80 %, по данным *M.P.Steel et al.*) [2].

Семейная форма ИЛФ с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии, возможно, наследуются по аутосомно-доминантному типу [1, 6, 7]. Наиболее известны 3 генетических мутации белков метаболизма сурфактанта, которые обуславливают заболевания легких, проявляющиеся уже в детском или даже новорожденном возрасте: сурфактантный протеин В (SFTP В, хромосома 2p12-p11.2), сурфактантный протеин С (SFTP С, хромосома 8p21) и, наиболее редко, аденозинфосфат-связывающий переносчик подсемейства А 3 (ABCA 3, хромосома 16p13.3). При этом мутации ABCA 3 и SFTP В являются аутосомно-рецессивными, а мутация SFTP С – аутосомно-доминантной. Эти мутации наблюдаются у детей при хорошо из-

вестных клинико-морфологических вариантах повреждения легких, которые приведены в табл. 1 (по *M.K.Dishop* и *C. Langston* [6]).

Есть исследования, в которых также выявлены мутации сурфактантного протеина С в нескольких семьях у пациентов со случаями интерстициальной пневмонии и легочного фиброза взрослых [8, 9].

Генетические исследования семейного легочного фиброза продемонстрировали взаимосвязь с генами сурфактантного белка С: были обнаружены 2 мутации белков, приводящие к повреждению эпителиальных клеток II типа [1]. Примечательно, что повреждения различались в зависимости от влияния модифицирующих генов и / или факторов окружающей среды. Однако варибельность с геном сурфактантного протеина С не выявляла связи со спорадическим ИЛФ. Возможно, в развитие ИЛФ вовлекаются комбинации полиморфизма взаимодействия между повреждением эпителиальных клеток II типа и патологическими механизмами репарации.

Исследования, применяемые для выявления генов-кандидатов, можно разделить на 3 группы. Во-первых, выполняется сцепленный анализ ДНК маркеров генома в семьях при выявлении специфического фенотипа (например, случаи легочного фиброза в одной семье), при этом необходимо исследо-

Таблица 1  
Клинико-морфологические варианты повреждения легких, обусловленные генетическими мутациями белков метаболизма сурфактанта

	SP-B	ABCA 3	SP-C
Тип мутации	Аутосомно-рецессивная	Аутосомно-рецессивная	Аутосомно-доминантная
Дебют в возрасте	1–3 нед.	1 нед.– 1 год	3 мес.– годы
Гистологическая картина в легочной ткани	Альвеолярный протеиноз	Альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония, хронический пневмонит новорожденных, неспецифическая интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония, хронический пневмонит новорожденных, неспецифическая интерстициальная пневмония, легочный фиброз
Ультраструктурные особенности	Атипичные мультивезикулярные тельца	Атипичные	Норма
Прогноз	Летальность в новорожденном возрасте	Прогноз различен, однако летальность в новорожденном возрасте высока	Прогноз различен, наблюдается длительная выживаемость



вать ДНК представителей 3 поколений этой семьи. Во-вторых, проводятся исследования "случай—контроль", в которых выявляют взаимосвязь между аллелями генов-кандидатов или генетическими гаплотипами (серии полиморфизмов одного и того же гена) и фенотипическими особенностями выявленной аллели (или заболеванием). В этом случае не понадобится информация от старшего или младшего поколений, т. к. исследование направлено на выявление частоты в популяции и проводится за значительное время короткой период времени. В-третьих, используется метод исследования влияния признака в сиблинг-парах.

В настоящее время выделение семейных форм заболеваний (генетически обусловленных) основано на выявлении одинаковых фенотипов у членов одной семьи, при этом в случае полигенно обусловленной патологии у родственников могут обнаруживаться различные генетические дефекты (полиморфизмы). Доказать принадлежность спорадических случаев мутаций заболеваний к наследственно обусловленным не всегда возможно, т. к. для этого требуются большие материально затраты, связанные с обследованием всех здоровых членов семьи пациента.

В результате генетического анализа генов кандидатов у пациентов с семейным легочным фиброзом выявлена одна наиболее характерная особенность: при этом заболевании чаще выявляется мутации в гене сурфактантного протеина (SFTP) С [1, 10, 11]. В исследовании *A.Q.Thomas et al.* [3], наблюдавшем случаи семейной ИИП среди кровных родственников, выявили замену глутамина на лейцин в структуре сурфактантного протеина С. Интересно, что мутации протеина С (SFTP) регистрировались при различных гистологических паттернах — как при UIP, так и при неспецифической интерстициальной пневмонии.

Генетическая информация структуры сурфактантного протеина С (SFTP-С) локализована на коротком плече 8-й хромосомы, при этом ген имеет всего 6 экзонов, экспрессия которых и обуславливает строение альвеоцитов II типа [1]. У пациентов с семейным легочным фиброзом мутации в гене SFTP-С в исследованиях *J.E.Loyd* и *A.W.Musk et al.* [10, 11] наблюдались в 4-м экзоне гена (замена глутамина на аргинин), а в исследовании *A.Q.Thomas et al.* [3] — мутации в 5-м экзоне гена SFTP-С (замена глутамина на лейцин). Более того, 2 других вида мутации в 3-м и 5-м экзонах гена SFTP-С обнаруживались в различных исследованиях у новорожденных с альвеолярным протеинозом в сочетании с интерстициальным поражением легких или без него [1, 6, 8].

Распространенность легочного фиброза в популяции составляет 7–10 случаев на 100 000 человек, по данным *D.B.Coultas et al.* [12]. Впервые большую группу пациентов с семейным легочным фиброзом описали в своем исследовании *R.P.Marshall et al.* [13], в котором было выявлено 25 семей Великобритании с 67 случаями подтвержденного диагноза ИЛФ с помощью компьютерной томографии (КТ) и гистологически. При этом оказалось, что среди всех пациен-

тов с легочным фиброзом случаи семейного заболевания составляют 0,5–2,2 %. Большое исследование семей было проведено в США *D.Schwartz* [1], где было обследовано 75 семей, в которых наблюдалось  $\geq 2$  случаев заболевания. При этом из 56 случаев в 25 семьях возникали фенотипически однотипные варианты ИЛФ, а в 31 семье наблюдались фенотипически гетерогенные заболевания легких.

Несмотря на то, что в литературе описано множество исследований семейного ИЛФ, в подавляющем большинстве случаев этой патологии являются спорадическими [1, 5, 7, 10, 12, 14]. Среди пациентов мужчины преобладают над женщинами, заболевание чаще выявляется у лиц старше 50 лет. В большом популяционном исследовании *D.B.Coultas et al.* [5], проведенном среди американцев, оказалось, что только 2,7 случаев ИЛФ на 100 000 приходится на возраст 35–44 года, а в возрасте 75 лет — 175 случаев на 100 000, и крайне редко данная патология встречается у детей. Пик заболеваемости приходится на возраст 66 лет. По данным многих авторов, распространенность семейного ИЛФ составляет всего 0,5–2 % всех случаев [7]. При этом клинически семейные случаи каких-либо отличий от спорадического ИЛФ, кроме раннего дебюта в молодом возрасте, не имеют.

Хотя мутации SFTP-С чаще всего, но не обязательно, наблюдаются в случаях семейного легочного фиброза. К тому же большинство пациентов с ИЛФ не имеют семейного анамнеза. Таким образом, в развитии спорадических случаев данного заболевания играют роль множество модифицирующих факторов, которые требуют генетических исследований. В первую очередь рассматривались мутации в системе воспалительного ответа — мутации в генах тумор-некротического фактора, его рецепторов, хемокин-регулирующих генов и мутации генов интерлейкинов 1, 6, 8 и 10, однако значимость данных мутаций на сегодняшний момент не столь высока [1, 14]. Крайне интересными представляются исследования мутаций в системе репарации — генетический полиморфизм генов эпителиоцитов и фибробластов (трансформирующий фактор роста фибробластов- $\beta_1$  и ангиотензин-конвертирующий фермент ACE) [1, 14, 15].

Роль генетической мутации SFTP-С, которая рассматривалась как крайне значимая при развитии семейного легочного фиброза, в исследовании *W.E.Lawson et al.*, в котором изучались 89 случаев спорадического легочного фиброза, оказалась значимой только в 1 % случаев [16].

Актуальной представляется оценка роли теломеразной активности при развитии ИЛФ. Генетический полиморфизм теломераз проведен в исследовании на животных, в котором была доказана роль защитных свойств теломеразы при индукции апоптоза в исследовании *Z.G.Fridlender et al.* [17]. Поврежденные эпителиоциты или эпителиоциты, находящиеся в состоянии апоптоза, выявляются как ранние признаки ИЛФ и при создании блеомицин-индуцированного фиброза у мышей. Создав подобную модель фиброза,

исследователи доказали важность теломеразной активности для создания защитных механизмов при апоптозе эпителиоцитов, а также при развитии прогрессирующего легочного фиброза.

Особенно интересным представляется одно из исследований среди пациентов с семейным ИЛФ, в котором помимо вариабельности структуры SFTR-C изучался полиморфизм генов теломераз *M.Y.Armanios et al.* [4]. Выявлены 2 гена теломераз — hTERT и hTR, полиморфизму которых авторы придают центральное значение в формировании процесса клеточной смерти, созревания и старения. Проводился генетический анализ 6 семей на протяжении 4 поколений пробандов, при этом учитывалось наличие мутаций hTERT и hTR в сочетании с ИЛФ или наличие апластической анемии в этих семьях. При гистологическом исследовании у всех пробандов с ИЛФ в ткани легких был выявлен паттерн обычной интерстициальной пневмонии (UIP), однако КТ-картина легких была различной, что отражало разную степень прогрессирования "сотового легкого".

При сравнении клинических, рентгенологических и гистологических проявлений семейного и несемейного ИЛФ существенных различий не установлено [18]. Однако семейное заболевание обычно проявляется в более молодом возрасте и имеет более тяжелое течение. Тем не менее самая большая продолжительность — у больных, заболевание у которых выявлено в возрасте 10–20 лет. Это, возможно, происходит из-за переоценки продолжительности выживания, которая обусловлена ранним обнаружением патологии и началом терапии.

Приводим описание случая семейного ИЛФ.

Больная П.И.В. 51 года наблюдается в клинике с ноября 2006 г. Поступила с жалобами на одышку, возникающую при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж, прохождение 150 м). Из анамнеза пациентки известно, что изменение формы пальцев рук и ногтей в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол" происходит с детства. С 1983 г. (в возрасте 26 лет) в анализах крови прослеживается тенденция к лейкоцитозу (*max* до 13 тыс.) и повышению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20–40 мм/ч. При этом самочувствие оставалось удовлетворительным. Лабораторно-рентгенологическое обследование причину не выявило. С весны 2006 г. стали появляться сухой кашель и одышка при физической нагрузке. При очередном профилактическом осмотре осенью 2006 г. выявлены изменения в легких на флюорограмме. При дообследовании в противотуберкулезном диспансере туберкулез не выявлен. Больная была направлена на консультацию в клинику госпитальной терапии и госпитализирована в отделение пульмонологии.



Рис. 1. Изменение дистальных фаланг рук в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол"

При осмотре состояние средней тяжести, сознание ясное. Нормостеническое телосложения. Цианоз губ. Развитие подкожно-жирового слоя умеренное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита хорошо, дистальные фаланги рук и ног изменены в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол" (рис. 1, 2).

Дыхание через нос свободное. Голос громкий, чистый. Грудная клетка цилиндрической формы, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания, перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком. Частота дыхательных движений — 18 мин<sup>-1</sup>. Дыхание жесткое, грубые сухие хрипы над всей поверхностью легких, крепитация в базальных отделах легких с обеих сторон. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 мин<sup>-1</sup>, ритм правильный. Артериальное давление — 100 / 70 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов сохранена. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Грубой очаговой неврологической симптоматики нет. Щитовидная железа — увеличение I степени.

Пациентка родилась в 1957 г. Образование высшее, инженер. С 2001 г. — инвалид II группы (по поводу последствий автоаварии). Воздействию профессиональных вредностей не подвергалась. Замужем, 2 детей. Курит с 16 лет по 1–2 пачке сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет, наркотические вещества не употребляет.

Перенесенные заболевания: хронический пиелонефрит, нефроптоз справа, аппендэктомия, автоавария в 1994 г., люмбоишалгия, несахарный диабет с 1997 г., диффузный зоб I–II степени с 1997 г., хронический тиреоидит с 1999 г., правосторонняя нижнедолевая пневмония в 2006 г., хроническая экзема.

Наследственный анамнез: мать 78 лет с сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, отец умер в возрасте 62 лет от хронического заболевания легких. Известно, что отец работал на шахте, где контактировал с вольфрамом. Со слов больной, отмечалось изменение пальцев рук в виде симптома Гиппократата и до работы на шахте. Отец курил по 2 пачки сигарет в день. Брат и сестра отца умерли от хронического легочного заболевания до 35 лет (конкретных данных нет). Младшая сестра больной активных жалоб не предъявляет, однако форма пальцев рук изменена.

При анализе крови у больной обнаружены лейкоцитоз до 13 тыс., СОЭ до 43 мм/ч, повышено содержание  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов (13,7 % и 14 % соответственно), СРБ — 2,16 мг/дл (норма — 0–0,8).

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены незначительные вентиляционные нарушения по смешанному типу (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 3,54 л (85 %), объем форсированного выдоха за 1-ю с — 3,05 л (76 %), индекс Тиффно — 77 %). При бодиплетизмографии отмечено снижение общей емкости легких (до 76 %) с умеренным снижением ЖЕЛ (80 %) — признаки рестрикции. Общее бронхиальное сопротивление в норме. При исследовании диффузной способности легких зарегистрировано ее умеренное снижение до 36 %. Посредством фиброbronхоскопии выявлен диффузный 2-сторонний катаральный эндобронхит I степени.

Мокрота слизистая, лейкоциты — 5–10–15 в поле зрения, эритроциты — 0–1 в поле зрения, эозинофилы единичные в препарате, содержание цилиндрического и плоского эпителия не-



Рис. 2. Изменение дистальных фаланг ног в виде "барабанных палочек" и "часовых стекол"

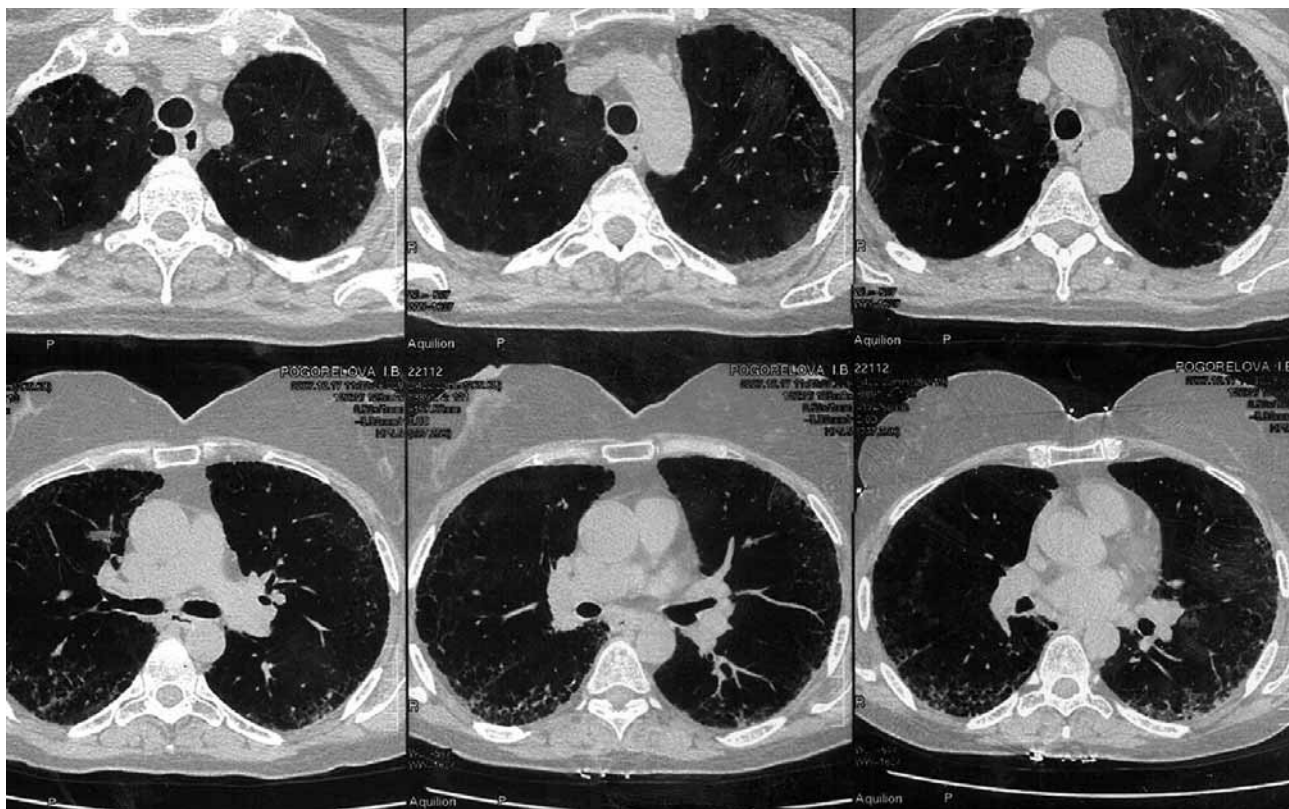


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки больной И.В.П.

лико, содержание макрофагов высокое, спирали Куршмана — 1 в препарате, кристаллы Шарко–Лейдена, эластические волокна, атипичные клетки не найдены. Макрофаги с явлением жирового перерождения.

На электрокардиограмме ритм синусовый, правильный, ЧСС — 82–83 мин<sup>-1</sup>. Выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца и перегрузка правого предсердия. На эхокардиограмме левый желудочек — 4,3 см (норма — до 5,5 см), левое предсердие — 3,0 см (норма — до 4,0 см), правый желудочек — 1,8 см (норма — до 2,6 см). Толщина стенок: межжелудочной перегородки — 0,8 см (норма — до 1 см), задней стенки — 0,9 см (норма — до 1,1 см), правого желудочка — 0,3 см (норма — до 0,4 см). Характер движения стенок не изменен. Общая сократительная функция не нарушена, фракция выброса — 63 % (норма — 55 %). Митральный и аортальный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии не изменены. Стенки аорты умеренно уплотнены. Доплер-кардиографическая картина — без особенностей.

При КТ органов грудной клетки обнаружены изменения легочного рисунка в виде альвеолита, эмфизематозных булл. Определяется увеличение лимфатических узлов средостения. Необходи-

мо сделать диагностический выбор между различными формами альвеолита и саркоидозом (рис. 3).

В ноябре 2006 г. была проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого. По заключению патоморфологов, диагностирована обычная интерстициальная пневмония с умеренной активностью воспаления и формированием "сотового легкого". Материалы биопсии были повторно пересмотрены и в НИИ пульмонологии (проф. *А.Л. Черняевым*), где диагноз подтвердился.

В связи с изменениями формы пальцев рук была обследована сестра больной — П.М.В. 49 лет — не в полном объеме. Изменения дистальных фаланг рук в виде симптома "барабанных палочек" и "часовых стекол" также отмечает с детства. Курит с 15 лет по 1 пачке в день. Жалоб не предъявляет.

При осмотре выявлены изменения фаланг пальцев рук (рис. 4–6). Аускультативно выслушивалась крепитация в нижних отделах в небольшом количестве. Жизненный объем легких в пределах нормы. Признаков обструкции нет. На МСКТ органов грудной клетки в обоих легких, преимущественно в субплевральных и базальных отделах, отмечается неравномерное понижение воздушности легочной ткани типа "матового стекла", на фоне которого визуализируется резко утолщенный легочный интерстиций (преимущественно междольковый и внутридольковый). В субплевральных отделах определяются участки "сотового легкого". Стенки бронхов утолщены. Корни легких расширены за счет ветвей



Рис. 4. Изменение фаланг пальцев сестры больной И.В.П. (вид сверху)



Рис. 5, 6. Изменение фаланг пальцев сестры больной И.В.П. (вид сбоку)

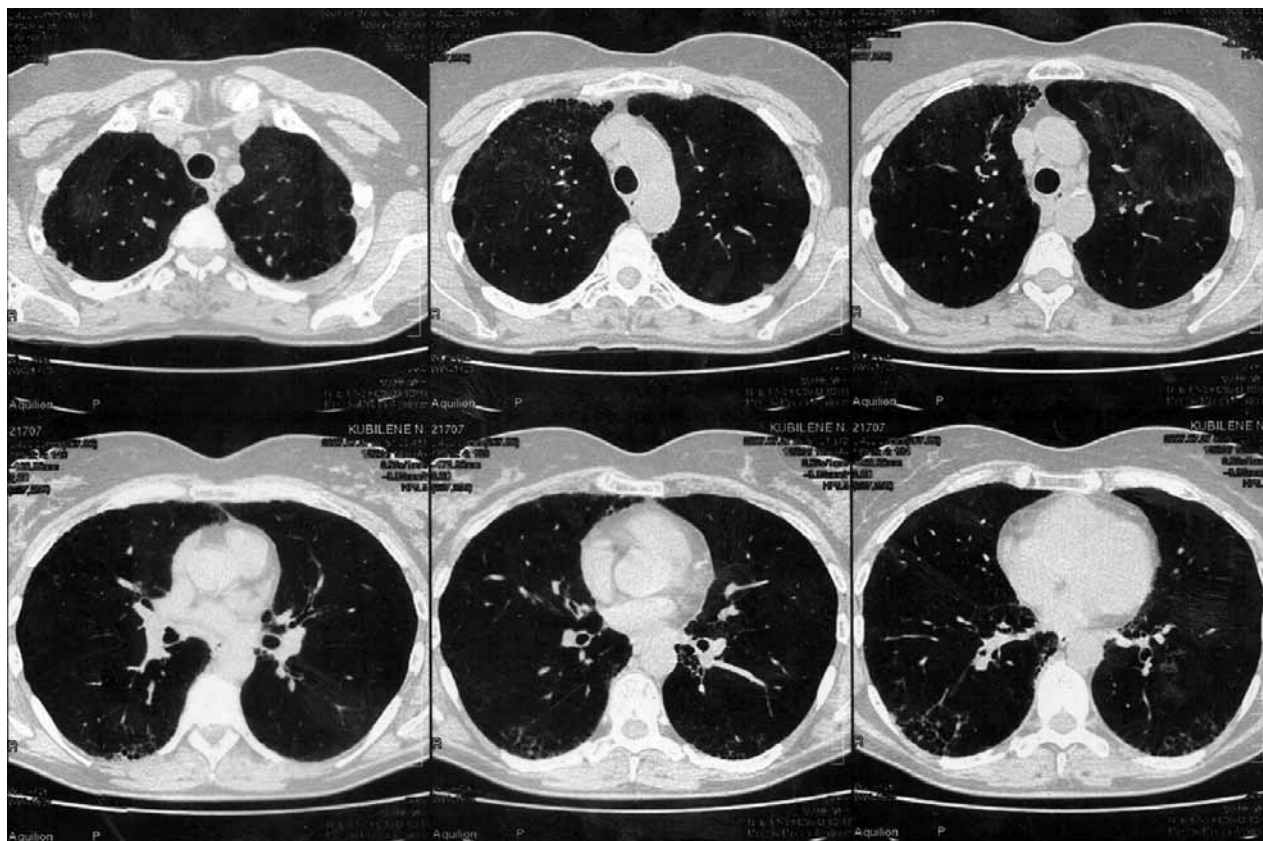


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки сестры больной И.В.П.

легочной артерии. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: КТ-картина интерстициальной пневмонии (рис. 7).

Полученные результаты обследования сестры больной, данные наследственного анамнеза позволили на основании лабораторно-инструментально-рентгенологического исследования выставить диагноз: семейный идиопатический легочный фиброз (обычная интерстициальная пневмония) с умеренной активностью воспаления и формированием "сотового легкого"; хронический бронхит курильщика в стадии обострения; буллезная эмфизема; хронические вентиляционные нарушения по смешанному типу; несахарный диабет центральной формы; первичная гипертрофическая остеоартропатия.

Проведено 3 курса пульсотерапии: преднизолон в дозе 600 мг внутривенно капельно 3 раза в день, циклофосфан – 600 мг внутривенно. Затем проводилась терапия системными глюкокортикоидными: метилпреднизолон – 16 мг в сутки, спиронолактон, ипратропия бромид, омега-3, эноксапарин натрий – подкожно, сукральфат, пентоксифиллин – внутривенно капельно. На фоне терапии состояние улучшилось, уменьшилась выраженность кашля и одышки, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

Для решения вопроса об оценке возможного вклада генетических факторов в развитие ИФЛ у пациентки П.И.В., ее сестры П.М.В. и сына К.И.Б. был проведен генетический анализ (табл. 2).

Как следует из полученных данных, известных аллелей риска ИФЛ при анализе маркеров TERT R865H, TERT R865C, TERT (V747-X)1-BP DEL T, TERT (rs2736100), MMP1 (1607 delG), а также мутаций в кодирующей области гена TERC у обследованных не обнаружено. Анализ полиморфизма R219W OT гена SFTPA1 показал наличие гетерозиготного варианта у пациентки П.М.В. и отсутствие изменений у П.И.В. и К.И.Б.

### Заключение

Таким образом, единственным обнаруженным неблагоприятным вариантом, ассоциированным с повышенным риском ИФЛ, является R219W OT у пациентки П.М.В. Клиническая значимость указанного варианта для развития ИФЛ была впервые показана в ходе ассоциативного исследования, выполненного *M.Selman et al.* [14]. Данные о распространенности варианта (T) указанного полиморфизма в европейской популяции ограничены. Так, в базе данных по нуклеотидным полиморфизмам генома человека dbSNP для европейцев указана распространенность

Таблица 2  
Результаты генетического анализа

Ген / полиморфизм	Аллель риска	Генотип		
		П.М.В.	П.И.В.	К.И.Б.
SFTPA1 R219W OT	T	CT	CC	CC
TERT R865H (2594 G>A)	A	GG	GG	GG
TERT R865C (2593 OT)	T	CC	CC	CC
TERT (V747-X)1-BP DEL T	delT	wt	wt	wt
TERT(rs2736100) G>T	T	GG	GG	GG
MMP1 (1607 delG)	2G	1G	1G	1G
Секвенирование гена TERC	–	Мутаций не обнаружено	Мутаций не обнаружено	Мутаций не обнаружено

варианта T около 4 %. По другим данным, она может достигать 8 %. В отличие от мутаций в генах теломераз TERT и TERC, жестко сцепленных с развитием ИФЛ, полиморфизм R219W OT гена SFTRP1 является относительно распространенным. Несмотря на то, что указанный полиморфизм встречается чаще у пациентов с ИФЛ, делать выводы о наследственном характере развития заболевания только по наличию единственного варианта 219W необоснованно. Также следует отметить отсутствие этого варианта у других членов семьи. Анализ полученных в ходе генетического исследования данных не позволяет нам судить о значении генов SFTRP1, TERT, MMP1 и TERC в развитии идиопатического фиброза легких у обследованных пациентов.

## Литература

1. Grutters J.C., Bois R.M. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 915–927.
2. Steel M.P., Speer M.C., Loyd J.E. et al. Familial pulmonary fibrosis (FPF) in the United States: clinical characteristics and patterns of inheritance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A550.
3. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. III et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322–1328.
4. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (13): 1317–1326.
5. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972.
6. Dishop M.K., Langston C. Pathology of diffuse lung disease in infancy. In: *Patology of the lung*. Edited by W. Timens and H.H. Popper. ERS. Volume 12. Monograph 39, March 2007.
7. Meltzer E.B., Noble P.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008; 3: 8.
8. Chibbar R., Shih F., Baga M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia with mutation in surfactant protein C in familial pulmonary fibrosis. *Mod. Pathol.* 2004; 17: 973–980.
9. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
10. Loyd J.E. Pulmonary fibrosis in families. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29 (suppl. 3): S47–S50.
11. Musk A.W., Zilko P.J., Manners P. et al. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest* 1986; 89: 206–210.
12. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
13. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O., Laurent G.J. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143–146.
14. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
15. Selman M., Pardo A. The epithelial / fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29 (suppl. 3): S93–S97.
16. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.
17. Fridlender Z.G., Cohen P.Y., Golan O. et al. Telomerase activity in bleomycin-induced epithelial cell apoptosis and lung fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 205–213.
18. Lee H.-L., Ryu J.H., Wittmer M.H. et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical features and outcome. *Chest* 2005; 127 (6): 2034–2041.

## Информация об авторах

Цветкова Ольга Александровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12; e-mail: oatsvetkova@mail.ru  
 Рогова Елена Филимоновна – зав. отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии им. А.А.Остроумова ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-17-00; e-mail: rogovaef@yandex.ru  
 Воронкова Ольга Олеговна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-73-12  
 Агапова Ольга Юрьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 503-20-17; e-mail: aglo07@rambler.ru  
 Генерозов Эдуард Викторович – к. б. н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека НИИ ФХМ Росздрава; тел.: (495) 246-44-01; e-mail: info@ripcm.org.ru

Поступила 04.09.09  
 © Коллектив авторов, 2009  
 УДК 616.24-004-07

## Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса

1 – ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет": 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40;

2 – КГУЗ "Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер": 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 110;

3 – МУЗ "Городская больница № 1": 656038, Барнаул, ул. Димитрова, 62

*E.A.Tseymakh, A.V.Levin, Ya.N.Shoykhet, P.E.Zimonin, I.Ya.Tseymakh, A.M.Samuylenkov, A.V.Sinyavin*

## Application of endobronchial valve in treatment of patients with spontaneous pneumothorax

**Key words:** spontaneous pneumothorax, bronchoscopy, treatment, endobronchial valve.

**Ключевые слова:** спонтанный пневмоторакс, бронхоскопия, лечение, эндобронхиальный клапан.

Спонтанный пневмоторакс (СП) представляет собой серьезную проблему современной пульмонологии и торакальной хирургии. Количество больных буллезной болезнью легких неуклонно растет. Соответственно увеличивается и количество таких осложнений, как СП [1, 2]. Частота рецидивов СП после дренирования плевральной полости составляет 10–11 % случаев [3].

Имеются сведения о применении эндобронхиальных клапанов (ЭК) при эмфиземе [4], известны публикации о применении ЭК в лечении бронхоплевральных фистул при пневмотораксе в эксперименте на овцах [5] и клинические примеры применения ЭК в лечении бронхоплевральных фистул у людей. Установка ЭК осуществляется в сегментарные бронхи под наркозом во время комбинированной бронхоскопии с использованием специальных приспособлений [6–8].

Нами разработан метод лечения СП с применением ЭК (рис. 1). Принципиально новым является сохранение дренажной функции заблокированного бронха с созданием лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого. ЭК выполнен из резиновой смеси (регистрационное удостоверение № ФС 01032006/5025-06 от 21.12. 06), индифферентной для организма человека, и представляет собой полый цилиндр. Внутреннее отверстие ЭК с одной стороны имеет ровную круглую форму, с другой – форму спадающего лепесткового клапана, запирающегося избыточным наружным давлением и собственными эластическими свойствами материала, из которого он изготовлен. Две трети наружной поверхности ЭК составляют тонкие пластинчатые радиальные лепестки для фиксации его в бронхе. Установка производится бронхофиброскопом под местной анестезией.

Размеры ЭК зависят от локализации бронхоплевральной фистулы и диаметра дренирующего бронха, куда он устанавливается (долевой, сегментарный, субсегментарный). Он должен превышать диаметр просвета бронха в 1,2–1,5 раза. ЭК позволяет отхо-

дить из очага поражения воздух, мокроте, бронхиальному содержимому при выдохе и кашле. При этом обратного поступления воздуха в пораженные участки легкого не происходит, тем самым постепенно достигаются состояние лечебной гиповентиляции и ателектаз легочной ткани.

Залогом успешного применения метода является надежное обнаружение бронхоплевральной фистулы. Традиционный метод введения красителя в плевральную полость для обнаружения фистулы не всегда информативен вследствие, как правило, маленького диаметра фистулы, сложного строения бронхоплеврального канала и большого объема остаточной плевральной полости.

Перспективной представляется методика поиска бронхоплевральных свищей при помощи баллонного катетера. Данная методика эффективна при кла-

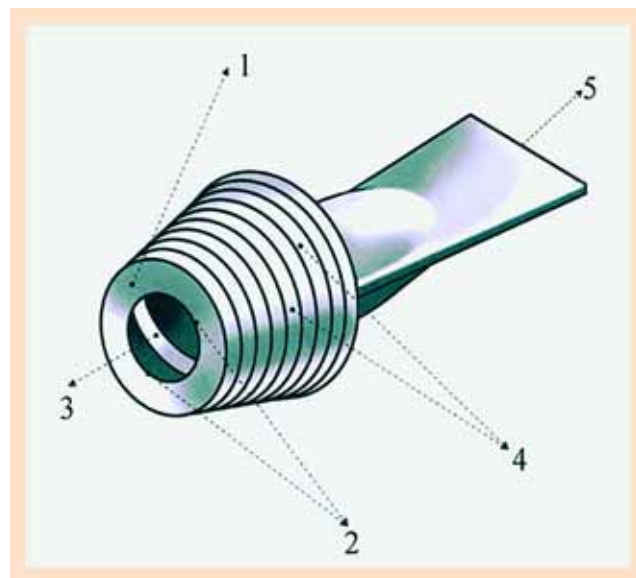


Рис. 1. Схема устройства эндобронхиального клапана: 1 – полый цилиндр; 2 – внутреннее отверстие клапана; 3 – перемычка для удерживания клапана; 4 – радиальные лепестки для фиксации клапана в бронхе; 5 – спадающийся лепестковый клапан

панных механизмах свища, легко осуществима под местной анестезией при бронхофиброскопии и не занимает много времени [9].

Для обнаружения свищевого бронха используется банка Боброва с водяным затвором. Дренаж соединяется с трубкой, внутреннее отверстие которой находится в жидкости, а вторая трубка подключается к активной аспирации с давлением  $-0,2$  атмосфер, при этом видно, как из дренажа выделяются пузырьки воздуха. При последовательной обтурации бронхов во время активной аспирации прослеживается интенсивность выделения воздуха по дренажу. Прекращение выделения пузырьков воздуха и возникновение герметизма свидетельствует о правильной окклюзии свищевого бронха. Существенным преимуществом этой методики является возможность выполнять ее под местной анестезией.

Применение ЭК для закрытия легочно-плевральной фистулы при СП было эффективно у больных как с гетерогенной эмфиземой, так и с гомогенной.

Были изучены данные 23 больных СП. Возраст пациентов колебался от 17 до 79 лет, в среднем составлял  $40,50 \pm 3,35$  года. Среди них были 20 мужчин (87,0 %) и 3 женщины (13,0 %). Правосторонний СП диагностировался у 13 пациентов (56,5 %), левосторонний – у 9 (39,1 %), 2-сторонний – у 1 (4,4 %). СП был рецидивирующим у 4 пациентов (17,4 %). Тотальный и субтотальный СП определялся у 19 больных (82,6 %), ограниченный – у 4 (17,4 %).

Всем пациентам в клинике проводилась активная аспирация воздуха путем дренирования плевральной полости во II межреберье по среднеключичной линии. При неэффективности 1-го дренажа устанавливался 2-й в IV межреберье по переднеаксилярной линии или в VI межреберье по заднеаксилярной линии. У всех больных в течение 6–7 дней сохранялся массивный сброс воздуха по бронхоплевральному каналу, что и явилось показанием к применению ЭК для ликвидации легочно-плевральной фистулы.

Эффективность лечения оценивали по клинико-рентгенологической динамике: прекращению функционирования легочно-плевральной фистулы и сброса воздуха по дренажам из плевральной полости, степени расправления легкого и спадения буллезно измененных участков легочной ткани. Рентгенологический контроль изменений в легких, плевральной полости и средостении осуществляли через 2–3 дня. Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) проводили по показаниям через 6–8 дней. Бронхоскопический контроль выполняли по показаниям и при появлении клинических признаков осложнений.

У всех больных применение ЭК позволило расправить легкое с последующим закрытием легочно-плевральной фистулы. Длительность окклюзии составляла в среднем  $39,0 \pm 4,1$  дня, максимальный срок – 76 дней. Дренажи из плевральной полости удаляли на 10–14-й день при положительной клинической и рентгенологической динамике.

Локальные осложнения в виде разрастания грануляционной ткани в месте контакта ЭК со слизистой

оболочкой бронха возникли у 1 пациента. У 1 пациента после окклюзии бронха ЭК усилились симптомы бронхиальной обструкции, которые были купированы общепринятой бронхолитической и противовоспалительной терапией.

Отдельные случаи представлены ниже.

Больной 79 лет поступил в клинику 01.04.08 с жалобами на интенсивные боли в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при глубоком дыхании, одышку в покое, наличие подкожной эмфиземы на передней грудной стенке. Из анамнеза болезни установлено, что 1,5 ч назад без видимой причины появились боли в левой половине грудной клетки, одышка. Из анамнеза жизни установлено: оперирован 4 года назад по поводу рака толстой кишки, произведена левосторонняя гемиколэктомия. Рак предстательной железы III стадии был диагностирован 1,5 года назад, больной страдал ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения, недостаточностью кровообращения стадии IIБ, гипертонической болезнью II стадии.

При поступлении состояние больного было среднетяжелым:  $t^{\circ} - 36,8^{\circ}\text{C}$ , число дыхательных движений (ЧДД) –  $34 \text{ мин}^{-1}$ , артериальное давление –  $160 / 100 \text{ мм рт. ст.}$ , пульс – 110 ударов в минуту удовлетворительного наполнения и напряжения. При аускультации дыхание справа жесткое, выслушиваются рассеянные сухие хрипы, слева – не выслушивается. При рентгенологическом исследовании (РИ) ОГК установлено частичное коллабирование левого легкого воздухом, тень средостения смещена вправо (рис. 2).

На основании клинических и инструментальных методов исследования установлен диагноз: напряженный спонтанный пневмоторакс слева. По экстренным показаниям 01.04.08 произведено дренирование левой плевральной полости во 2-м межреберье по среднеключичной линии. В связи с нарастающими одышкой, в покое и подкожной эмфиземой 02.04.08 выполнено

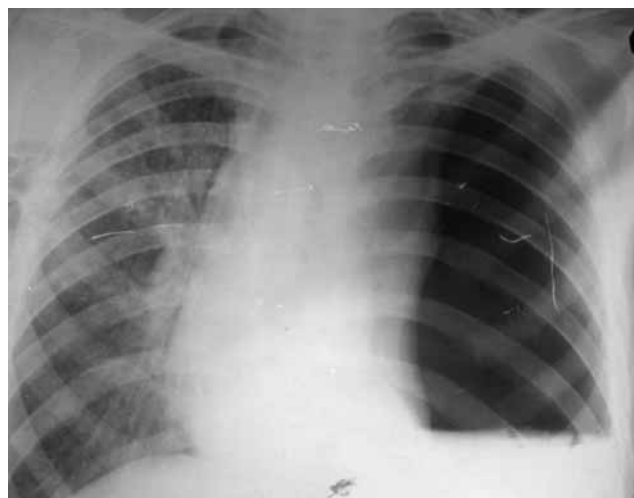


Рис. 2. Обзорная рентгенография в прямой проекции органов грудной клетки больного 79 лет при поступлении в клинику

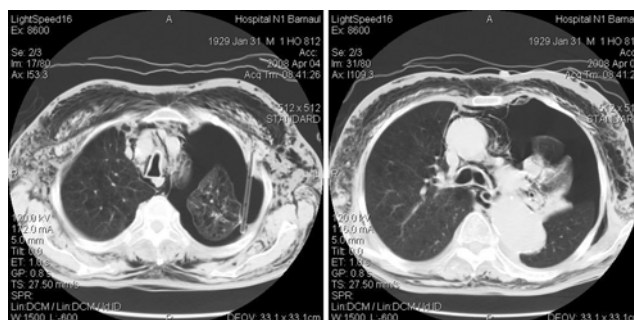


Рис. 3. 4. Компьютерные томограммы в прямой проекции органов грудной клетки больного 79 лет на 4-е сут. после поступления в клинику

дополнительное дренирование левой плевральной полости в 4-м межреберье по переднеаксиллярной линии. Из-за нарастания дыхательной недостаточности (ДН) больной переведен в отделение реанимации, дренажи подключены к активной аспирации. Пациент находился на спонтанном дыхании с колебаниями сатурации методом пульсоксиметрии в пределах 96–98 %.

При проведении КТ ОГК 04.04.08 выявлено: левое легкое коллабировано приблизительно на 1/2 объема за счет наличия в плевральной полости свободного воздуха и жидкости. В средостенной и подкожной клетчатке — большое количество воздуха. В легочной ткани — участки центролобулярной эмфиземы. В области нисходящего отдела аорты на уровне левого главного бронха имеется аневризматическое расширение до 5 см в диаметре (рис. 3, 4).

На основании клинических и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, гидропневмоторакс слева, пневмомедиастинум, обширная подкожная эмфизема мягких тканей передней грудной и брюшной стенок, шеи, лица; рак предстательной железы III стадии, аневризма грудного отдела аорты, ИБС,

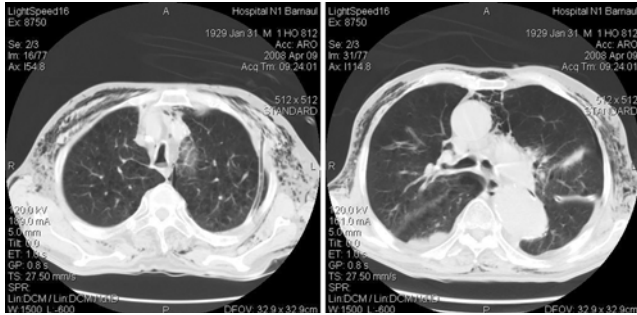


Рис. 5, 6. Компьютерные томограммы в прямой проекции органов грудной клетки больного 79 лет на 9-е сут. после поступления в клинику

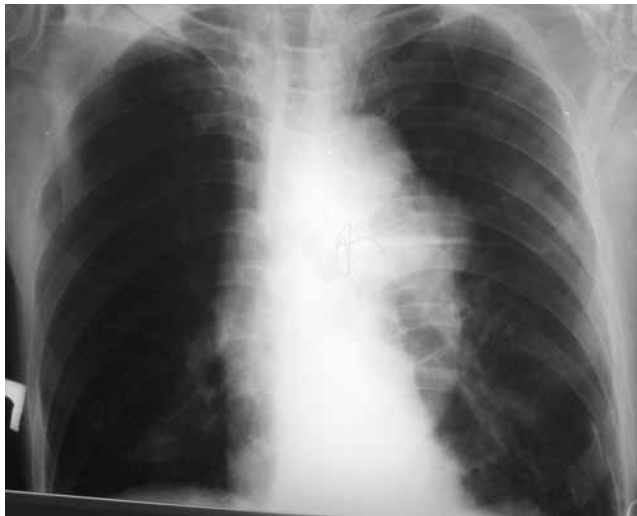


Рис. 7. Рентгенограмма в прямой проекции органов грудной клетки больного 79 лет после удаления эндобронхиального клапана

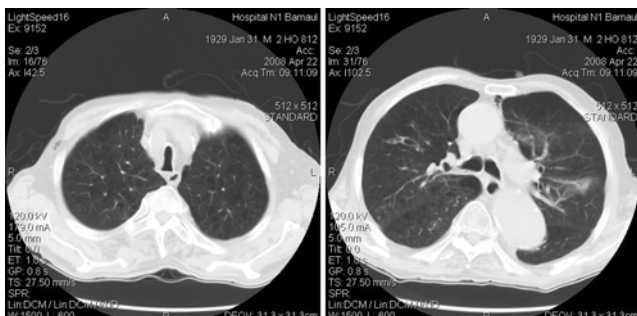


Рис. 8, 9. Компьютерные томограммы в прямой проекции органов грудной клетки больного 79 лет после удаления эндобронхиального клапана

стенокардия напряжения, недостаточность кровообращения стадии IIБ, гипертоническая болезнь II стадии.

С учетом интенсивного сброса воздуха по дренажам больному произведена бронхофиброскопия под местной анестезией, при которой с помощью окклюзии баллоном установлено, что бронхоплевральная фистула находится в верхней доле левого легкого. ЭК был установлен в левый верхнедолевой бронх, после чего на активной аспирации левое легкое сразу расправилось. При КТ 09.04.08 выявлено, что легкие расправлены. Легочная ткань — с участками центролобулярной эмфиземы. В базальных отделах с обеих сторон встречались небольшие участки инфильтрации легочной ткани, в левой плевральной полости — незначительное количество жидкости. В средостенной и подкожной клетчатке количество воздуха значительно уменьшилось (рис. 5, 6). Была продолжена антибактериальная терапия (цефотаксим, амикацин). Через верхний дренаж дважды проведен медикаментозный плевродез с введением в плевральную полость доксицилина и 40%-ного раствора глюкозы. При контрольном РИ ОГК 14.04.08 был видно, что легкие расправлены. В связи с отсутствием отделяемого 14.04.08 дренажи из плевральной полости удалены.

Анализ крови от 20.04.08: гемоглобин — 119 г/л, гематокрит — 0,35 %, эритроциты —  $4,0 \times 10^{12}$ , лейкоциты —  $8,6 \times 10^9$  (эозинофилы — 3 %, сегментоядерные нейтрофилы — 79 %, лимфоциты — 15 %, моноциты — 3 %), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 26 мм/ч.

Под местной анестезией 22.04.08 выполнена бронхофиброскопия, во время которой ЭК из левого верхнедолевого бронха был удален. При контрольной обзорной рентгенографии и КТ ОГК 22.04.08 правое легкое было расправленным (рис. 7–9).

Больной выписан 25.04.08 с улучшением.

Таким образом, применение ЭК в комплексном лечении напряженного СП на фоне гомогенной эмфиземы у пожилого пациента с выраженной сопутствующей патологией способствовало расправлению легкого и улучшению состояния больного.

Приводим наблюдение успешного лечения больного с гетерогенной эмфиземой легких, осложненной 2-сторонним СП, с применением ЭК.

Больной 20 лет поступил в клинику 05.02.08 с жалобами на интенсивные боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при глубоком дыхании и кашле, одышку при ходьбе. Согласно анамнезу, эти симптомы появились 6 ч назад, когда впервые без видимой причины возникла боль в правой половине грудной клетки. При поступлении состояние было ближе к удовлетворительному:  $t^{\circ}$  — 36,6 °С, ЧДД — 24 мин<sup>-1</sup>, артериальное давление — 120 / 70 мм рт. ст., пульс — 88 ударов в минуту удовлетворительного наполнения и напряжения. При аускультации в легких слева дыхание было везикулярным, справа не выслушивалось. Содержания  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора в сыворотке крови было в пределах нормы. На РИ ОГК установлено полное коллабирование правого легкого, тень средостения не была смещена (рис. 10). На основании клинических и инструментальных методов исследования выставлен диагноз: тотальный спонтанный пневмоторакс справа.

Больному по срочным показаниям произведено дренирование правой плевральной полости во 2-м межреберье по среднеключичной линии. Однако, несмотря на установку дренажа, при РИ ОГК 06.02.08 сохранялся полный коллапс правого легкого, происходил интенсивный сброс воздуха по дренажу при глубоком дыхании и кашле. В связи с отсутствием тенденции легкого к расправлению 06.02.08 было проведено дополнительное дренирование правой плевральной полости в 4-м межреберье по заднеаксиллярной линии. Дренажи подключены к активной аспирации. У больного сохранялся массивный сброс воздуха из правой плевральной полости по обоим дренажам. При КТ ОГК 12.02.08 выявлено уменьшение объема правого легкого вследствие наличия свободного газа в плевральной полости. Верхняя доля правого легкого буллезно изменена, в ней обнаружено множество полостей от 2,6 до 3,3 см в диаметре. Справа в грудной стенке выявлена подкожная эмфизема мягких тканей. Слева верхняя доля также буллезно изменена с наличием полостей преимущественно в 1-м и 2-м сегментах до 3 см в диаметре, паракостально и парамедиастинально слева определяется небольшая полоска воздуха (рис. 11, 12).





Рис. 10. Рентгенограмма в прямой проекции органов грудной клетки больного 20 лет при поступлении в клинику

На основании клинических и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: первичная эмфизема легких, множественные буллы верхних долей обоих легких, осложненные тотальным пневмотораксом справа и парциальным пневмотораксом слева ДН II степени.

В связи с сохраняющейся бронхоплевральной фистулой справа 13.02.08 произведена бронхофиброскопия под местной анестезией и установлен ЭК в верхнедолевой бронх справа. Сброс воздуха по дренажам уменьшился, но сохранялся. Произведена клапанная бронхоблокация 4-го сегментарного бронха справа. Сброс воздуха из плевральной полости прекратился, легкое на активной аспирации расправилось. Была назначена ингаляционная бронхолитическая терапия (ипратромиума бромид / фенотерол), антибактериальная терапия (цефтазидим, амикацин), муколитические препараты (N-ацетилцистеин). Через верхний дренаж справа дважды проведен медикаментозный плевродез с внутривидеальной введением 40%-ного раствора глюкозы и эритромицина.

На КТ 18.02.08 выявлено, что в левой плевральной полости появился воздух, верхняя доля правого легкого расправлена не полностью. На верхушках обоих легких – неспавшиеся воздушные буллы. Обнаружены небольшое уменьшение объема правого легкого за счет верхней доли и подкожная эмфизема справа (рис. 13, 14).

По результатам РИ ОГК от 19.02.08, левое легкое поджато воздухом на  $\frac{1}{2}$  своего объема, правое легкое расправлено, подкожная эмфизема справа уменьшилась (рис. 15).

В связи с появлением левостороннего пневмоторакса 19.02.08 произведено дренирование левой плевральной полости во 2-м межреберье по срединноключичной линии. Дренажи из правой плевральной полости 20.02.08 были удалены.

По дренажу из левой плевральной полости в течение 10 дней сохранялся сброс воздуха при кашле и глубоком дыхании. Учиты-

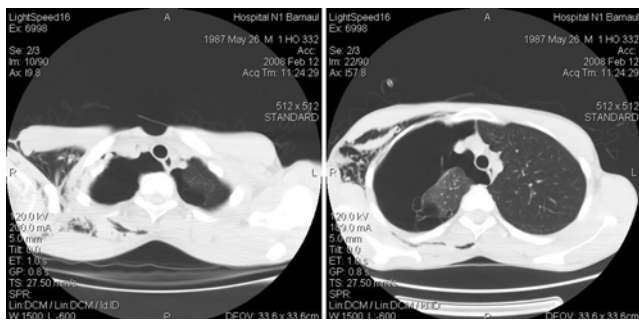


Рис. 11, 12. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больного 20 лет после дренирования правой плевральной полости

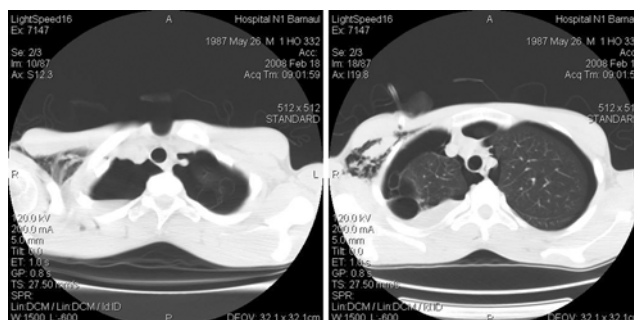


Рис. 13, 14. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больного 20 лет при выявлении спонтанного пневмоторакса слева



Рис. 15. Больной 20 лет. Рентгенограмма ОГК в прямой проекции при выявлении спонтанного пневмоторакса слева

вая наличие булл в верхней доле левого легкого, легочно-плевральную фистулу и коллапс левого легкого, 03.03.08 больному произведена клапанная бронхоблокация верхнедолевого бронха слева. Сброс воздуха из плевральной полости прекратился, легкое на активной аспирации расправилось.

При контрольном РИ 05.03.08 легкие были расправленными, без очаговых и инфильтративных изменений, прозрачность левого легкого была снижена в верхних отделах. Жидкость и воздух в плевральных полостях не определялись. Тень средостения не была смещена (рис. 16). При КТ 06.03.08 слева в верхней доле и язычковых сегментах наблюдалась ателектаз. С обеих сторон сохранялись небольшие неспавшиеся буллы. В плевральных полостях жидкость и газ не выявлялись (рис. 17, 18). Больной был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии с улучшением.

Через 1,5 мес. посредством бронхофиброскопии под местной анестезией 31.03.08 ЭК были удалены из верхнедолевого и 4-го сегментарного бронхов правого легкого, а 07.04.08 – из левого верхнедолевого бронха. Пройдемимость долевых и сегментарных бронхов сохранялась, по периметру устьев бронхов, где размещались ЭК, имелись незначительные пластинчатые разрастания грануляционной ткани, которые были удалены биопсийными щипцами. Результат гистологического исследования – грануляционная ткань. Общий анализ крови от 09.04.08: гемоглобин – 146 г/л, гематокрит – 0,43, эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $6,7 \times 10^9$  (базофилы – 1 %, сегментоядерные нейтрофилы – 63 %, лимфоциты – 23 %, моноциты – 13 %), СОЭ – 6 мм/ч.

Пациент был осмотрен через 1 мес. после удаления ЭК. Жалоб не предъявлял, мог подняться без одышки на 3-й этаж. При аускультации в легких дыхание было везикулярным, выслушивалось над всей поверхностью легких, хрипов не было. На РИ ОГК



Рис. 16. Рентгенограмма в прямой проекции органов грудной клетки больного 20 лет при выписке из стационара



Рис. 19. Рентгенограмма в прямой проекции органов грудной клетки больного 20 лет через 1 мес. после удаления эндобронхиального клапана

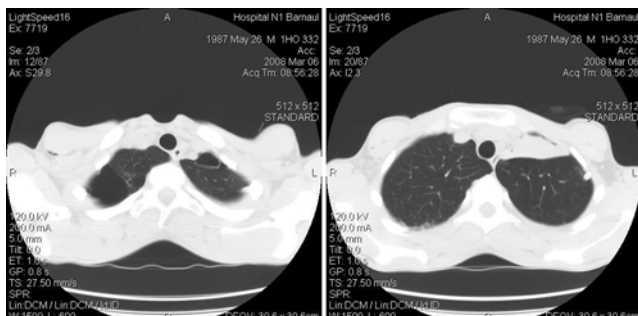


Рис. 17, 18. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больного 20 лет при выписке из стационара

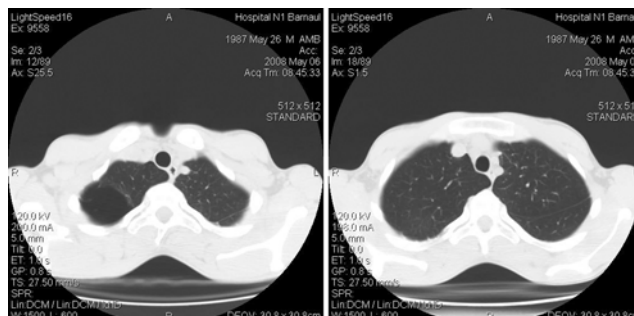


Рис. 20, 21. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больного 20 лет через 1 мес. после удаления эндобронхиального клапана

от 04.05.08 и КТ от 05.06.08 справа в области верхушки – неспавшиеся буллы, воздушность обоих легких сохранена. Очаговых и инфильтративных теней в легких не определялось, просветы главных, долевых и сегментарных бронхов были хорошо видны (рис. 19–21).

Применение ЭК в комплексной терапии СП является эффективным методом лечения, не сопровождающимся развитием осложнений даже при длительном нахождении его в бронхиальном дереве.

## Литература

1. Письменный А.К., Корымазов Е.А., Федорин И.М. Спонтанный пневмоторакс. Оптимизация хирургической тактики. Самара; 2002.
2. Дибиров М.Д., Рабидисанов М. Роль видеоторакоскопии в выборе метода лечения спонтанного пневмоторакса при буллезной болезни. Эндоскоп. хир. 2007; 4: 16–18.
3. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия: Руководство для врачей. СПб.; 2004.
4. Wan I. Y. P., Toma T. P., Geddes D. M. et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema report on the first 98 patients. Chest 2006; 129: 518–526.
5. Fann J. I., Berry G. J., Burdon T. A. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak. Respir. Med. 2006; 100 (8): 1402–1406.
6. Ferguson J. S., Sprenger K., Van Natta T. Closure of a bronchopleural fistula using bronchoscopic placement of an endobronchial valve designed for the treatment of emphysema. Chest 2006; 129: 479–481.

7. Mitchell K. M., Boley T. M., Hazelrigg S. R. Endobronchial Valves for Treatment of Bronchopleural Fistula. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81: 1129–1131.
8. Snell G. I., Holsworth L., Fowler S. et al. Occlusion of a broncho-cutaneous fistula with endobronchial one-way valves. Ann. Thorac. Surg. 2005; 80 (5): 1930–1932.
9. Доценко А.П., Пироженко В.В., Шипулин П.П. и др. Временная эндобронхиальная окклюзия при хирургических заболеваниях легких. Грудная хирургия 1988; 6: 59–62.

## Информация об авторах

Цеймах Евгений Александрович – д. м. н., проф., зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 24-48-73; e-mail: yea220257@mail.ru

Левин Арнольд Вольфович – д. м. н., зав. туберкулезным легочно-хирургическим отделением Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера; тел.: (3852) 68-85-42; e-mail: levin@medlung.org

Шойхет Яков Нахманович – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 68-43-17; e-mail: starok100@mail.ru

Зимонин Павел Евгеньевич – к. м. н., врач-эндоскопист Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера; тел.: (3852) 68-85-68; e-mail: pzim@mail.ru

Цеймах Ирина Яковлевна – к. м. н., ассистент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 68-50-29; e-mail: irintsei@rambler.ru

Синявин Александр Валерьевич – врач-ординатор хирургического отделения № 2 городской больницы № 1; тел.: (3852) 36-74-78; e-mail: alexandr-sinyavin@yandex.ru

Поступила 28.08.08  
© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.25-003.219-08

О.М.Елисеев

## Новые данные в пользу применения тиотропия для начальной поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс "Россздрава": 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

О.М.Елисеев

## Novel data on benefit of tiotropium as an initial regular treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Тиотропий замедляет процесс падения функции легких у пациентов моложе 50 лет

Недавно проведенные широкомасштабные исследования представили много важных сведений об эпидемиологии, естественном течении и результатах лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При этом относительно мало внимания уделялось данным о течении и лечении ХОБЛ у пациентов в возрасте 40–50 лет — лиц активного трудоспособного возраста.

В сентябре 2009 г. на ежегодном конгрессе Российского респираторного общества (РРО) были представлены результаты нового выборочного ретроспективного анализа данных исследования UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* — Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких). Этот анализ был выполнен на основе выборки данных о результатах лечения 356 больных в возрасте  $\leq 50$  лет. Тяжесть заболевания у них была такой же, как и в старших возрастных группах, однако доля продолжающих курить была заметно выше — 51 % (среди пациентов 50–60 лет — 42 %, 60–70 лет — 27 %, > 70 лет — 14 %). Объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) до бронходилатации под влиянием лечения тиотропием стабильно удерживался в течение 3 лет наблюдения, а ОФВ<sub>1</sub> после бронходилатации поступательно увеличивался в 1-й год до 86 мл, во 2-й — до 126 мл, в 3-й — до 153 мл. Даже после 4 лет применения тиотропия он составлял 105 мл и был все же выше исходного. Значение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до бронходилатации нарастало в течение 4 лет как до бронходилатации — 143, 179, 201 и 155 мл соответственно, так и после нее — 34, 84, 184 и 83 мл. Неизбежное при ХОБЛ снижение с годами жизни респираторных показателей под влиянием лечения тиотропием тормозилось: средний уровень снижения за 4 года ОФВ<sub>1</sub> до бронходилатации составил 34 мл в год, а в группе получавших плацебо этот показатель достиг 41 мл в год. Еще более выраженным было различие (38 %) при опреде-

лении среднего уровня снижения послебронходилататорного ОФВ<sub>1</sub> — 38 мл в год vs 58 мл в год ( $p < 0,05$ ). Показатели качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, которые оценивались по респираторному опроснику Госпиталя св. Георгия (РОСГ), при лечении тиотропием повышались. Риск развития обострения ХОБЛ в этой группе больных был ниже, чем в старших возрастных группах исследования UPLIFT, и на 27 % ниже, чем у пациентов, получавших плацебо.

Таким образом, в более молодой когорте UPLIFT под влиянием лечения тиотропием регистрировалось длительное улучшение в течении заболевания, включавшее замедление скорости снижения функции легких. Это свидетельствует о том, что необходимо обеспечить возможно более раннюю диагностику и начало лечения ХОБЛ у пациентов моложе 50 лет.

### Тиотропий замедляет процесс снижения функции легких у пациентов с начальными стадиями ХОБЛ

Пользу раннего начала применения тиотропия в терапии пациентов с ХОБЛ подтверждает еще один подгрупповой анализ исследования UPLIFT, данные которого были опубликованы в августе 2009 г. Подгруппа формировалась не по возрастному принципу, а на основании одной из начальных стадий ХОБЛ — II стадии, по классификации GOLD. Всего таких больных было 2 739. Среднее послебронходилататорное снижение ОФВ<sub>1</sub> у испытуемых, принимавших тиотропий, было ниже (43 мл в год), чем у получавших плацебо (49 мл в год;  $p = 0,02$ ), а различия (как и в приведенных выше данных, представленных в сентябре 2009 г. на конгрессе ERS) по изменениям добронходилататорного изменения ОФВ<sub>1</sub> не достигали статистической достоверности (средний уровень снижения ОФВ<sub>1</sub> — 35 и 37 мл в год соответственно). Зато во всех временных точках показатели

КЖ, сравниваемые со значениями РОСГ, были лучше у больных, получавших тиотропий, чем в контрольной группе. Кроме того, интервалы времени до 1-го обострения и до обострения, приведшего к госпитализации, были больше в группе получавших тиотропий, чем в контрольной (относительный риск – 0,82 и 0,74, 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ) – 0,75–0,90 и 0,62–0,88 соответственно). Таким образом, включать тиотропий в программу лечения ХОБЛ надо не только у молодых пациентов, но и на ранних стадиях заболевания.

Следует обсудить и общие итоги UPLIFT. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое длилось 4 года, участвовали 5 993 пациента (возраст –  $65 \pm 8$  лет; 75 % – мужчины; 30 % – активные курильщики) с ХОБЛ II, III и даже IV степени, по классификации GOLD. Набор пациентов осуществляли в 490 исследовательских центрах 37 стран. Критериями включения (помимо установленного диагноза ХОБЛ) были: возраст  $\geq 40$  лет, в анамнезе – курение от 10 пачек в год,  $ОФВ_1$  после приема бронходилататора  $\leq 70$  %<sub>долж.</sub>,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 70$  %<sub>долж.</sub> после приема бронходилататоров. Первичной конечной точкой была скорость снижения (за год) среднего  $ОФВ_1$  до и после бронходилатации. Вторичной конечной точкой была динамика ФЖЕЛ, оценок КЖ по шкале РОСГ, обострения ХОБЛ и смертности больных. Пациенты получали при помощи ингалятора ХандиХалер 18 мкг тиотропия 1 раз в день или плацебо в аналогичной лекарственной форме. Во время исследования был разрешен прием любых препаратов, влияющих на функцию легких, за исключением ингаляционных антихолинэргических лекарственных средств.

В группе больных, получавших тиотропий, при анализе средних значений  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ как до, так и после приема бронходилататора во всех временных точках контроля результатов (через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 мес.) были зарегистрированы значительные улучшения, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, в терапии которых тиотропий не применялся. В динамике наблюдения среднее улучшение  $ОФВ_1$  в группе получавших тиотропий, по сравнению с показателями группы пла-

цебо, варьировалось от 87 до 103 мл до бронходилатации и от 47 до 65 мл после бронходилатации. После коррекции с учетом исходной величины  $ОФВ_1$ , статуса курения, возраста, пола и роста результаты были сходными с полученными прежде.

При оценке динамики КЖ, связанного со здоровьем, достоверные различия в пользу применения тиотропия во всех временных точках контроля результатов для среднего абсолютного изменения общей оценки по РОСГ составили от 2,3 до 3,3 единицы ( $p < 0,001$ ). У большей доли пациентов, получавших тиотропий, чем у пациентов группы плацебо, было отмечено улучшение общих оценок по РОСГ на  $\geq 4$  единиц по сравнению с исходной оценкой через 1 год (48 % vs 41 %), через 2 года (48 % vs 39 %), через 3 года (46 % vs 37 %) и через 4 года (45 % vs 36 %).

Применение тиотропия способствовало статистически достоверному увеличению времени до развития 1-го обострения ХОБЛ: его средняя длительность составила 16,7 мес. (95%-ный ДИ – 14,9–17,9), в то время как в группе плацебо – 12,5 мес. (95%-ный ДИ – 11,5–13,8).

Применение тиотропия способствовало и значительному увеличению времени до 1-й госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ, а также уменьшению на 14 % среднего числа обострений, по сравнению с динамикой этих показателей в контрольной группе.

Таким образом, при лечении пациентов с ХОБЛ применение тиотропия достоверно замедляет скорость снижения функции легких, а также улучшает КЖ, связанное со здоровьем. Это имеет особое значение для проведения начальной поддерживающей терапии у больных в возрасте до 50 лет, пациентов с ранними стадиями ХОБЛ (независимо от возраста) и сохраняет актуальность для лечения пациентов с ХОБЛ любого возраста и с любой стадией заболевания.

#### Информация об авторе

Елисеев Олег Максимович – к. м. н., научный сотрудник ФГУ РКНПК Россздрава; тел.: (495) 414-65-60; e-mail: dubrovo@list.ru

Поступила 27.11.09  
© Елисеев О.М., 2009  
УДК 616.24-036.12-085.23

Глобальное исследование  
в области ХОБЛ

СПИРИВА® продемонстрировала  
долгосрочное положительное влияние  
на клиническое течение ХОБЛ, по данным  
4-х летнего глобального исследования UPLIFT<sup>1,2,3</sup> :

Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни  
Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций  
Влияние на смертность

Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте  
вашим пациентам сохранить более активный  
образ жизни<sup>1,2,3</sup>



РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

сохранение активного  
образа жизни завтра

\* Изучение долгосрочного влияния терапии на функцию легких  
Дополнительные первичные точки оценки стали снижением функции легких (пре- и постбронхоэспираторный ОФВ1),  
были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включили улучшение функции легких, качества жизни,  
обострений ХОБЛ приводящих к госпитализации и смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary. Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT<sup>®</sup> (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554.
3. Адреев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние терапии на течение ХОБЛ, Справочник легочного врача, 2008, №14-15, стр.30-36.



Московское представительство  
Пфайзер Интернационал ЭлЭлСи  
105004 Москва, Таганская ул., 21  
Телефон (495) 258-5585



Boehringer  
Ingelheim

Московское представительство  
Борингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
119048 Москва, Давыдовский пер., 29/9, стр. 1  
Телефон (495) 411-7801

SPIRIVA®  
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеется противопоказание, проконсультируйтесь у врача.  
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по  
применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer  
Ingelheim, его продвижение осуществляет компания Pfizer и Boehringer Ingelheim.  
№ регистрации: ИД054410091 от 18.11.2007. Относится к России, SP-1-2006, № в государственном

## Александр Григорьевич Чучалин К 70-летию со дня рождения

### Alexander G. Chuchalin To the 70<sup>th</sup> birthday



Главный терапевт Минздравсоцразвития России, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, трижды лауреат Премии Правительства Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, президент Российского фонда "Здоровье человека", директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, заведующий кафедрой госпитальной терапии РГМУ им. Н.И.Пирогова, почетный член многих отечественных и зарубежных академий, Александр Григорьевич Чучалин прошел в медицине долгий трудовой путь. В 1957 г. он поступил во II МОЛГМИ (ныне — РГМУ им.Н.И.Пирогова). Уже в студенческие годы стала формироваться сфера его научных интересов — патология внутренних органов, особенно дыхательной системы. В 1963 г. А.Г.Чучалин поступил в клиническую ординатуру на кафедру внутренних болезней к акад. АМН СССР *П.Н.Юреневу*, а в 1965 г. — в аспирантуру на эту же кафедру. Аспирантуру А.Г.Чучалин окончил досрочно, защитив кандидатскую диссертацию на 2-м году обучения, после чего был принят на кафедру в должности ассистента, а спустя

некоторое время стал доцентом. В 1974 г. Александр Григорьевич успешно защитил докторскую диссертацию и получил звание профессора. Спустя год он возглавил кафедру госпитальной терапии, которой руководит и сейчас. В 1982 г. А.Г.Чучалин был избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1987 г. — действительным членом АМН СССР и на протяжении 3 лет был ее вице-президентом.

В 1990 г. по инициативе А.Г.Чучалина был создан НИИ пульмонологии, который сразу же стал главным научным центром страны по диагностике и лечению патологии органов дыхания. В том же году им был основан научно-практический журнал "Пульмонология", внесенный в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий. А.Г.Чучалин возглавил созданное им Всесоюзное научное общество врачей-пульмонологов (ныне — Российское респираторное общество) и стал главным организатором ежегодного Национального конгресса по болезням органов дыхания. Приказом Минздрава РФ в 2001 г. академик РАМН А.Г.Чучалин был назначен главным внештатным специалистом-пульмонологом.

С его именем связано становление отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, он является инициатором создания в России новой медицинской и научной специальности "пульмонология" и системы организации медицинской помощи пациентам, страдающим болезнями органов дыхания. В качестве эксперта ВОЗ А.Г.Чучалин способствовал внедрению на территории РФ международных лечебных программ для больных бронхиальной астмой (GINA) и хронической обструктивной болезнью легких (GOLD). В 1996 г. он стал лауреатом Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за многолетний труд по созданию, исследованию и внедрению в практику новых отечественных противоастматических препаратов, что кардинально улучшило прогноз, повысило качество жизни этой категории больных и доступность медицинской помощи. Принципиально новым этапом в развитии и совершенствовании пульмонологической помощи населению явилось создание региональных пульмонологических центров и создание условий для реализации высокотехнологической медицинской помощи больным с тяжелыми болезнями легких. В 2002 г. работы А.Г.Чучалина по созданию и практическому приме-

нению методов диагностики и лечения легочной гипертензии были удостоены очередной Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В короткий срок благодаря инициативе сотрудников НИИ пульмонологии и лично А.Г.Чучалина в стране появились кабинеты для лечения табачной зависимости, центры длительной кислородотерапии на дому для больных с дыхательной недостаточностью, стали широко внедряться инновационные методы терапии тяжелой пневмонии, бронхиальной астмы и муковисцидоза взрослых. Международное признание получили выполненные под руководством А.Г.Чучалина исследования по влиянию на органы дыхания ингаляционного поступления радионуклидов и значительные успехи, достигнутые в улучшении здоровья пациентов, пострадавших при Чернобыльской аварии. Вершиной развития современных медицинских технологий явилась первая в России успешная 2-сторонняя трансплантация легких, выполненная под руководством акад. РАМН А.Г.Чучалина в 2006 г. Сегодня в России число больных, которым выполняется пересадка легких, неуклонно растет. Свой уникальный научный и практический опыт врача-пульмонолога А.Г.Чучалин обобщил в фундаментальном 2-томном руководстве "Респираторная медицина" (2007).

Новый этап деятельности академика РАМН А.Г.Чучалина, связанный с утверждением его в 2005 г. в должности главного внештатного специалиста-терапевта Минздравсоцразвития России, совпал с реализацией Национального проекта "Здоровье" в сфере здравоохранения. Перед терапевтической службой была поставлена цель снижения смертности населения Российской Федерации за счет повышения доступности и качества медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения, что потребовало колоссальной подготовительной, образовательной, аналитической и организационной деятельности.

Для реализации этих задач А.Г.Чучалиным была воссоздана служба главных терапевтов субъектов Российской Федерации, восстановлена служба главных пульмонологов и объединены усилия всех главных специалистов, направленные на сохранение здоровья населения. Постоянная выездная работа с терапевтической службой на местах сопровождалась большой консультативной и образовательной деятельностью, подготовкой и изданием методической литературы по первичной медико-санитарной помощи. В этот сложный период деятельность блестяще проявился организационный талант и огромный практический опыт Александра Григорьевича, его глубокие знания, нестандартность мышления, которые позволили четко определить проблемы, требующие первоочередного решения, и своевременно поставить вопросы следующего этапа развития терапевтической службы.

Особое внимание А.Г.Чучалин уделил вопросам совершенствования и стандартизации медицинской помощи, что привело к созданию "Федерального руководства по использованию лекарственных средств

(формулярной системы)". Этот оригинальный справочник, рассчитанный в первую очередь на врачей первичного звена, в 2010 г. выйдет 11-м изданием. Успех, который неизменно сопровождает это руководство, основан на высоком профессиональном уровне информации о диагностике и лечении основных социально значимых заболеваний.

Мощный образовательный импульс в системе непрерывного медицинского образования врачей России связан с проведением под председательством академика А.Г.Чучалина ежегодного конгресса "Человек и лекарство". Идея проведения этого форума зародилась почти 20 лет назад и активно была поддержана академиком РАМН *М.Д.Машковским*, который много лет являлся его почетным президентом. Сегодня в профессиональное образование в рамках этого конгресса вовлечены уже ~40–50 тыс. врачей из различных регионов страны и ближнего зарубежья. Еще большее число врачей охвачено различными формами дистанционного обучения, в т. ч. организованными по инициативе А.Г.Чучалина всероссийскими видеоконференциями по различным актуальным проблемам медицины. Популярными среди врачей за последние годы стали и печатные издания, подготовленные академиком А.Г.Чучалиным, в частности "Терапевтический справочник" (2007, 2008) и "Основы клинической диагностики" (2005, 2008).

А.Г.Чучалин избран почетным членом Кубинской и Чешской академий наук, Европейской академии наук и искусств, членом академии "Восток–Запад" и Академии Рамазини, почетным профессором МГУ им. М.В.Ломоносова, медицинских вузов Архангельска и Екатеринбурга. Под его руководством защищено более 60 докторских и 120 кандидатских диссертаций. Его многочисленные ученики достойно представляют научную школу не только в разных городах России, но и за рубежом.

А.Г.Чучалин – автор 23 монографий и 1 учебника, более 400 научных статей. Он является членом редколлегий журналов "Терапевтический архив", "Врач", "Русский медицинский журнал", *Journal of Environmental medicine and Environmental Sciences, Respiratory Care*. В 1997 г. несколько международных научных центров назвали академика А.Г.Чучалина "Человеком года". Американским биографическим институтом он отмечен за особый вклад в развитие мировой цивилизации. В 2003 г. наряду с известным ученым из США *Майклом Дебейки*, Александр Григорьевич стал лауреатом престижной международной премии "Золотой Гиппократ", а в 2009 г. – национальной премии лучшим врачам России "Призвание" за проведение первой в истории России успешной пересадки легких.

Блестящий руководитель, талантливый врач и педагог-новатор А.Г.Чучалин щедро передает свой неоценимый опыт молодым специалистам. Его "аспирантские субботы" притягивают в лекционный зал кафедры госпитальной терапии не только аспирантов, но и ординаторов, интернов и студентов старших курсов, а ежедневные утренние конференции и клинические разборы являются важнейшим

средством обучения для врачей клиники и сотрудников кафедры.

Формированию высокой нравственной культуры врача как основы медицинского профессионализма содействует созданное в 2007 г. по благословению Патриарха Алексия II и при активном участии А.Г.Чучалина Общество православных врачей России, 2 съезда которого прошли в Белгороде (2007) и Воронеже (2009). Традиционными стали выездные сессии молодых ученых, проходящие на родине великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии по медицине академика И.П.Павлова в Рязани, и другие мероприятия.

За многолетний и добросовестный труд А.Г.Чучалин удостоен многих высоких правительственных

наград, в т. ч. орденов "Знак почета" и "За заслуги перед Отечеством", ученых званий и степеней, почетных премий и наград. Александр Григорьевич – чуткий, добрый, справедливый и отзывчивый человек, готовый в любую минуту помочь своим подчиненным мудрым советом. Он сочетает таланты ученого, педагога, клинициста, что ставит Александра Григорьевича в ряд известнейших и ведущих представителей современной мировой медицины.

*Коллектив кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, многочисленные ученики и коллеги от всей души поздравляют Александра Григорьевича с юбилеем и желают ему, прежде всего, крепкого здоровья, благополучия и еще больших успехов в профессиональной деятельности.*