



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 1-й номер журнала "Пульмонология" за 2009 год. Этот выпуск открывает передовая статья акад. *А.Г.Чучалина* "Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний", в которой обсуждаются материалы 53-й Ассамблеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и конференции ВОЗ, посвященной этой проблеме, которая состоялась в декабре 2008 г. Выделить хронические неинфекционные заболевания (ХНЗ) в особую группу предложил более 30 лет тому назад президент АМН СССР акад. *Н.Н.Блохин*. В настоящее время эксперты ВОЗ включают в группу ХНЗ сердечно-сосудистые заболевания, наиболее распространенные формы рака, сахарный диабет II типа и хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ). Обоснованием обособления ХНЗ являются высокие показатели их распространенности и удельного веса в структуре причин смертности. На долю ХНЗ, согласно данным ВОЗ, приходится около 60 % всех смертельных исходов.

Особенностями ХНЗ в РФ являются высокий уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии и возрастание роли заболеваний органов дыхания как причины летальных исходов. Согласно научному прогнозу, к 2020 г. показатели летальности и социального бремени вследствие ХНЗ только возрастут. Следует отметить, что большинство ХНЗ имеют самую разнообразную природу, однако факторы риска для них одни и те же: табакокурение, избыточный вес, нездоровое питание, низкая физическая активность. Наиболее агрессивным из них является курение, провоцирующее целый ряд онкологических заболеваний, среди которых наиболее велика доля рака легких. Кроме того, табакокурение оказывает не меньшее влияние и на развитие других форм онкологических заболеваний – рака молочной железы, желудка, урогенитальных форм рака и др., а также существенно повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

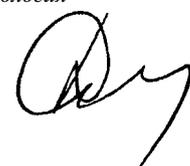
Практическая значимость выделения ХНЗ в особую группу состоит в том, что, как показывает опыт стран с социально ориентированной экономикой, может быть достигнута высокая эффективность профилактических программ, направленных на борьбу с указанными факторами риска. В настоящее время очевидно, что роль первичного звена здравоохранения существенно возрастает и приоритетными направлениями его работы являются профилактика и контроль ХНЗ.

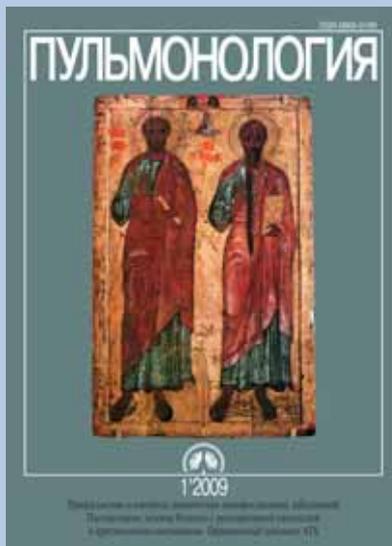
Журнал продолжает публикации клинических рекомендаций международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен чрезвычайно важной, практически не освещенной в нашей стране темой паллиативной помощи. В документе, разработанном группой экспертов Американского торакального общества, подробно описаны цели, планирование и методы паллиативной помощи взрослым и детям с поздними стадиями легочных заболеваний и критическими состояниями; эти рекомендации касаются борьбы с наиболее частыми симптомами терминальных стадий, включая одышку, боль и др. Помимо этого, обсуждаются психологические проблемы, связанные со страданием и умиранием, как у взрослых, так и у детей, и подходы к их разрешению.

Материалы этого номера посвящены различным аспектам внебольничных пневмоний (статьи *А.Л.Черняева и соавт.*, *Т.А.Карапетян и соавт.*, *М.А.Рассуловой* и *Л.А.Сизяковой*), актуальным вопросам патогенеза и лечения ХОБЛ (оригинальное исследование *Д.Е.Сурнина и соавт.* и обзор литературы *С.Н.Авдеева* "Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких").

В данном выпуске представлены интересное клиническое наблюдение *Е.А.Корымасова и соавт.* "Синдром желтых ногтей в практике торакального хирурга", а также ряд статей, посвященных различным аспектам диагностики, осложнений и лечения других заболеваний легких.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"

 *Н.А.Дидковский*



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

Святые апостолы Петр и Павел. XIII в.

Святых Петра и Павла называют первоверховными апостолами. Они не были похожи и шли к вере разными путями, но оба сыграли огромную роль в распространении христианства. В отличие от простого рыбака Петра, Савл (так звали Павла от рождения) – сын богатых и знатных родителей, римский гражданин, получил хорошее религиозное образование и, видимо, готовился стать раввином. Он был яростным преследователем христиан в Палестине, а затем его направили бороться с ними в Дамаске. Господь, усмотревший в нем "сосуд избранный Себе", на пути в Дамаск чудесным образом призвал его к апостольскому служению. Савла озарил ярчайший свет – от сияния он, ослепнув, упал на землю. Из света раздался голос: "Савл, Савл, почему ты гонишь Меня?" На вопрос: "Кто Ты?" – Господь ответил: "Я Иисус, которого ты гонишь". Господь повелел Савлу идти в Дамаск, где ему будет указано, что делать дальше. Спутники Савла слышали голос Христа, но света не видели. Приведенный в Дамаск, ослепший Савл был научен вере и на третий день крещен Ананией. В момент погружения в воду он прозрел. С этого времени он сделался ревностным проповедником прежде гонимого учения. Обращение Павла состоялось на 30-м году жизни, после этого еще 30 лет продолжалось его апостольское служение. Павел свидетельствовал существование Христа перед народами. Он совершил несколько миссионерских путешествий и проповедовал в Аравии, Сирии, Палестине, на Кипре, в Антиохии, Афинах и многих других городах, всюду творя чудеса и претерпевая гонения. Он основал множество поместных церквей, к которым обращался в своих знаменитых посланиях, впоследствии включенных в Священное Писание и ставших основанием для главных христианских догматов. По приказу императора Нерона апостол Павел был казнен усекновением главы. На месте его погребения построен в Риме огромный храм – базилика Святого Павла за стенами (*San Paolo fuori le mura*). По церковной традиции считается, что казни святых Петра и Павла произошли в один день, и поминуют их 12 июля. Дню их памяти предшествует Петров, или апостольский, пост. На публикуемой иконе апостолы изображены стоящими во весь рост, являя собой два столпа веры. Разные, один – вдохновенный пророк, другой – мыслитель, но одинаково много сделавшие для упрочения в мире христианского учения. У верхнего края иконы в центре помещена полуфигура Христа. Он благословляет святых на подвиг веры.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний5

Клинические рекомендации

Ланкен П.Н., Терри П.Б., Делиссер Х.М., Фахи Б.Ф., Хансен-Флашен Дж., Хеффнер Дж.Е., Леви М., Муларски Р.А., Осборн М.Л., Прендергаст Т.Дж., Рокер Дж., Сиббалд В.Дж.

Паллиативная помощь больным с респираторной патологией и критическими состояниями: официальный документ Американского торакального общества11

Оригинальные исследования

Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Ширинкин С.В.

Характеристика элементного статуса пациентов с внебольничной пневмонией в Карелии33

Рассулова М.А., Сизякова Л.А.

Терапевтическая эффективность применения пелоидотерапии и аппликаций нафталану у больных затяжной пневмонией39

Черняев А.Л., Лукашенко Е.П., Чикина С.Ю.

Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных (по данным историй болезни)44

Яценко Ю.Б., Буряк А.Г.

Нитроксидаггические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких51

Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М., Корюкина И.П., Абдуллаев А.Р.

Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока55

Амелина Е.Л., Марченко Я.В., Черняк А.В., Красовский С.А.

Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом59

Сурнин Д.Е., Одирев А.Н., Колосов В.П., Колосов А.В.

Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при лечении титотропия бромидом67

Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Ш.У.

Эффективность амброксола (Лазолвана®) у больных хронической обструктивной болезнью легких73

Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М., Платонова И.С., Лебедева Е.С., Данилов Л.Н.

Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота78

Обзоры

Визель А.А.

Саркоидоз: обзор работ последних лет83

Авдеев С.Н.

Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких90

Цой А.Н.

Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT102

Заметки из практики

Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Белян А.С., Песнева О.В.

Синдром желтых ногтей в практике торакального хирурга111

Юбилейные даты

Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович. К 75-летию со дня рождения114

Некролог

Памяти Василия Михайловича Макарова116

Памяти Николая Васильевича Путова118

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2008 году120

Новости ERS128

Contents

Editorial

Chuchalin A.G.

Prevention and control of chronic non-infectious diseases5

Clinical guidelines

Lanken P.N., Terry P.B., Delisser H.M., Fahy B.F., Hansen-Flaschen J., Heffner J.E., Levy M., Mularski R.A., Osborne M.L., Prendergast T.J., Rucker G., Sibbald W.J.

Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses11

Original studies

Karapetyan T.A., Dorshakova N.V., Shirinkin S.V.

Element status of patients with community-acquired pneumonia in Karelia33

Rassulova M.A., Sizyakova L.A.

Therapeutic efficacy of pelotherapy and naftalan applications in patients with slowly resolving pneumonia39

Chernyaev A.L., Lukashenko E.P., Chikina S.Yu.

Retrospective analysis of management of inpatient adults with community-acquired pneumonia (findings of medical reports)44

Yashchenko Yu.B., Buryak A.G.

Nitroxide changes in newborns with acute lung injury syndrome51

Furman E.G., Ponomareva M.S., Yarulina A.M., Koryukina I.P., Abdullaev A.R.

Lung function assessment using the interrupter technique in infants and preschool children55

Amelina E.L., Marchenkov Ya.V., Cherniak A.V., Krasovsky S.A.

Computed tomography scoring in adults with cystic fibrosis (CF): correlation with clinical and functional measurements59

Surin D.E., Odireev A.N., Kolosov V.P., Kolosov A.V.

Peculiarities of mucociliary system functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease during treatment with tiotropium bromide67

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)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в РФ
ООО "Галена Фарма" (входит в группу компаний TEVA)

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".

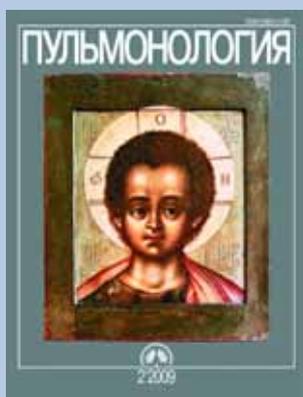
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 Рохлин В.И.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 23.03.2009. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 300
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2008

Farkhutdinov U.R., Petryakov V.V., Farkhutdinov Sh.U. Efficacy of ambroxol (Lasolvan) in patients with chronic obstructive pulmonary disease	73
Dvorakovskaya I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M., Platonova I.S., Lebedeva E.S., Danilov L.N. Morphological investigation of respiratory tract in rats affected by nitrogen dioxide	78
Reviews	
Visel A.A. Sarcoidosis: review of recent knowledge	83
Avdeev S.N. Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease	90
Tsoy A.N. Future directions of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial	102
Practical notes	
Korymasov E.A., Pushkin S.Yu., Benyan A.S., Pesneva O.V. Yellow nail syndrome in practice of a thoracic surgeon	111
Anniversaries	
Abdulla M.Ubaydullaev. By the 75 th birthday	114
Obituary	
By the memory of Vasily M. Makarov	116
By the memory of Nikolay V. Putov	118
Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2008	120
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Физиотерапия у взрослых больных с критическими состояниями: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества интенсивной терапии по физиотерапии критически тяжелых больных

Пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких
Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Чучалин А.Г.

Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин
Овчаренко С.И., Капустина В.А.



А.Г.Чучалин

Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний

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

A.G.Chuchalin

Prevention and control of chronic non-infectious diseases

Key words: non-communicable diseases, WHO, mortality, respiratory disease, cardiac disease, tobacco smoking, diabetes mellitus, neoplasm, preventive programmes.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, ВОЗ, смертность, заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистые заболевания, табакокурение, сахарный диабет, онкологические заболевания, профилактические программы.

В мае 2008 г. состоялась 53-я Ассамблея Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из главных тем которой стала борьба с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНЗ), связанными с большим социальным бременем. В декабре 2008 г. эта проблема обсуждалась на конференции ВОЗ, посвященной 30-летию Алма-Атинской конференции. Было подчеркнуто, что первичное звено здравоохранения сегодня актуально как никогда, и приоритетными направлениями его работы являются профилактика и контроль над хроническими неинфекционными заболеваниями.

Идея выделения неинфекционных заболеваний в особую группу принадлежит президенту АМН СССР, акад. *Н.Н.Блохину*, который инициировал проведение сессии академии по вопросу эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Впоследствии в ВОЗ был представлен аналитический доклад, разработанный по ее результатам, который стал основой концепции ХНЗ.

В настоящее время эксперты ВОЗ включают в группу ХНЗ сердечно-сосудистые заболевания, наиболее распространенные формы рака, сахарный диабет II типа и хронические обструктивные болезни легких

(ХОБЛ), но не относят к ней заболевания нервной системы и расстройства психического здоровья, поскольку факторы риска этих патологий различны.

C.J.L.Murray и *A.D.Lopez* выполнили фундаментальные эпидемиологические исследования по проблемам глобального здоровья [1], которые в настоящее время широко цитируются и часто используются в планировании научных работ, в т. ч. при подготовке докладов ВОЗ. Основные причины смертельных исходов, выявленные *C.J.L.Murray* и *A.D.Lopez*, представлены на рис. 1.

На долю ХНЗ, согласно данным ВОЗ, приходится до 59 % всех смертельных исходов (> 34 млн из 55 694 000 случаев). Среди причин смертельных исходов доминируют сердечно-сосудистые заболевания, в то время как показатели социального бремени различных групп заболеваний не совпадают с данными по смертности. На рис. 2 представлены официальные

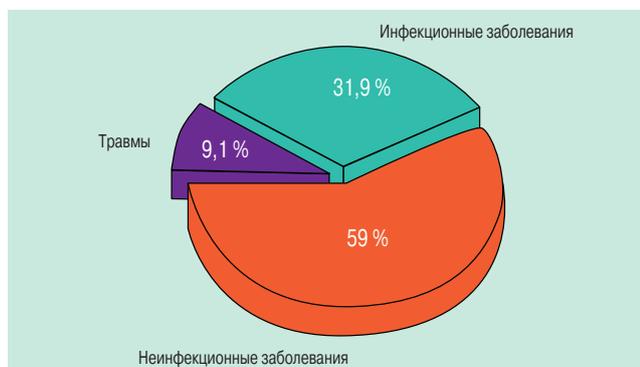


Рис. 1. Основные причины смертельных исходов (всего 55 694 000 смертей) в 2000 г.: по материалам доклада о состоянии здоровья населения земного шара (ВОЗ, 2001 г.)



Рис. 2. Официальные данные ВОЗ о структуре смертности и социальном бремени основных заболеваний, входящих в группу ХНЗ (2005 г.)

Таблица 1
Основные причины смертельных исходов: научный прогноз ВОЗ до 2020 г. [1]

Заболевание	Доля в общей структуре, %
ИБС	24,11
Цереброваскулярные заболевания	12,7
Трахея, бронхи, рак легкого	5,9
ХОБЛ	4,1
Пневмония	3,2
Колоректальный рак	2,7
Рак желудка	2,4
Травмы	1,8
Диабет	1,6

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

сведения ВОЗ о структуре смертности и социальном бремени основных ХНЗ.

Следует отметить, что отдельные группы заболеваний имеют большой удельный вес в формировании структуры причин смерти. Так, сердечно-сосудистая патология чаще становится причиной смерти, по сравнению с другими заболеваниями, в то время как, по показателю DALY (*Disability-Adjusted Life Year* – годы жизни с поправкой на нетрудоспособность), ее социальное бремя не столь велико. Если проанализировать показатели по онкологическим заболеваниям, можно прийти к выводу о высоком уровне летальности и относительно низком уровне социального бремени. Такая закономерность свидетельствует, в первую очередь, о запоздалой диагностике определенной группы заболеваний. ВОЗ представляет данные 3 групп: показатели в странах с развитой экономикой, странах с развивающейся экономикой и, наконец, усредненные данные, которые и приводятся в данной статье.

В табл. 1 представлен научный прогноз экспертов ВОЗ по структуре смертности до 2020 г.

В ближайшее время ожидается снижение доли многих заболеваний в общей структуре смертности. Однако показатели болезней органов дыхания сохраняются – это касается и рака легких, и ХОБЛ. Успех в сокращении распространенности онкологических заболеваний будет во многом зависеть от профилактических программ, поэтому эти данные в разных странах будут существенно отличаться.

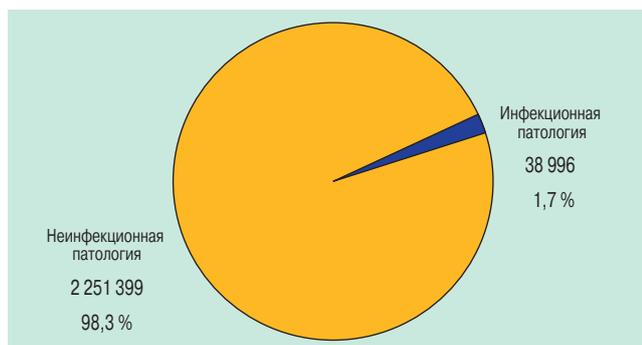


Рис. 3. Смертность населения России, в т. ч. от травм (2005 г.)

Таблица 2
Смертность от заболеваний неинфекционной природы в ЛПУ РФ (2005 г.)

Нозология	Количество умерших	Количество умерших на 100 000 населения
Болезни органов кровообращения	1 299 452	908,0
Новообразования	287 915	201,2
в т. ч. рак легкого	65 069	74,7
Болезни органов дыхания	94,736	66,2
Болезни эндокринной системы	11 783	8,2

Таблица 3
Смертность от заболеваний неинфекционной природы в ЛПУ РФ (2005 г.)

Нозология	Количество умерших	% от общего количества умерших
Острый инфаркт миокарда	327 462	14,3
Ишемический инфаркт головного мозга	335 259	14,6
Кровоизлияние в головной мозг	158 533	6,9
Новообразования	287 915	12,6
Рак легкого	65 069	2,8
Хронические заболевания легких	49 642	2,2
Сахарный диабет	7 576	0,3
Общее число умерших – 2 290 395		

Показательны данные по Российской Федерации. Анализ причин смертности в РФ на 2005 г. приводится по статье главного патологоанатома РФ, проф. *О.Д. Мишнев* и соавт. [2]. На рис. 3 приведены данные по структуре смертности.

Демографическая ситуация в России характеризуется высокой смертностью, т. к. ежегодно регистрируется ~ 2 251 399 летальных исходов, из которых на долю неинфекционных заболеваний приходится 98,3 %. Если исключить травмы как причину смерти, что имеет принципиальное значение, число умерших сокращается до 1 935 484 человек. На рис. 4 представлена структура смертности, исключая травматизм.

Выделение травматизма из общей структуры имеет принципиальное значение, т. к. смертность от этой причины может быть существенно предотвращена. В РФ предпринимаются большие усилия, направленные на борьбу с травматизмом. По данным, представленным в табл. 2 и 3, можно заключить, что число умерших от инфаркта миокарда и травм раз-

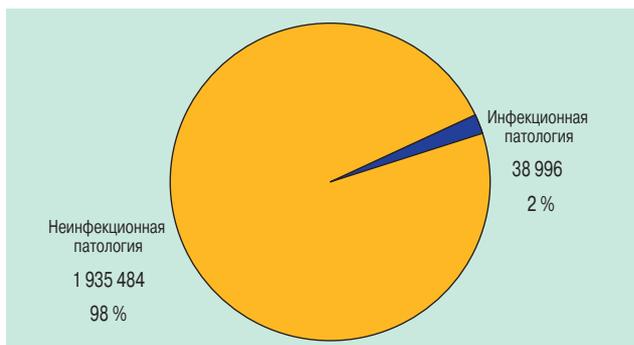


Рис. 4. Смертность населения России, исключая травмы (2005 г.)

Таблица 4
Факторы риска ХНЗ

Табакокурение
Избыточный вес
Нездоровое питание
Низкая физическая активность

личной природы в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) одинаково.

В РФ значительную группу в общей структуре смертности составляют больные, умершие от кровоизлияния в головной мозг или от ишемического инсульта (335 259 больных с ишемическим инсультом и 158 533 – с кровоизлиянием в головной мозг, всего 483 792 человека (~ 21 %). Это одни из самых высоких показателей смертности в мире. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент больных, умерших вследствие патологии органов дыхания. В табл. 2 и 3 представлены данные по смертности от рака легких и хронических заболеваний органов дыхания. Если учесть данные по смертности от пневмонии и туберкулеза (> 80 000 человек), показатели летальности вследствие заболеваний органов дыхания займут РФ одно из ведущих мест.

Итак, обоснованием выделения ХНЗ в особую группу являются высокие показатели распространенности этих заболеваний, их удельного веса в структуре причин смертности и социального бремени в странах с разными показателями экономического развития. ХНЗ в РФ отличаются некоторыми особенностями. Это связано с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, большой долей травматизма и, наконец, растущей ролью заболеваний органов дыхания как причины смертельных исходов.

Научный прогноз свидетельствует о том, что к 2020 г., летальность и социальное бремя вследствие ХНЗ будут только возрастать. Согласно *C.J.L. Murray* и *A.D. Lopez*, в 1998 г. умерли 31,7 млн человек (> 43 % – глобальное бремя), а к 2020 г. смертность составит 73 % (> 60 % – глобальное бремя) [1].

По данным ВОЗ, > 19 млн летальных исходов можно было бы предотвратить. Если применить этот подход к российской действительности, можно предположить, что > 400 000 смертей могли быть предотвращены. Однако эта цель будет достигнута, если удастся реализовать комплекс специальных программ.

Причиной выделения ХНЗ явилась и эффективность профилактических программ, направленных на борьбу с основными факторами риска (табл. 4).

Основные группы заболеваний, вошедших в группу ХНЗ, имеют самую разнообразную природу, однако факторы риска для них одни и те же. Наиболее агрессивным из них является табакокурение, провоцирующее целый ряд онкологических заболеваний, среди которых наибольшую долю занимает рак легких. Кроме того, курение оказывает не меньшее влияние и на развитие других форм онкологических заболеваний – рака молочной железы, уrogenитальных формы рака, рака желудка и др. Агрессивная роль курения проявляется при развитии сердечно-сосудистой патологии – ИБС, атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, аневризмы сосудов, ишемической болезни сосудов головного мозга и др. Табачный дым оказывает значительное воздействие и на функциональное состояние эндокринной системы. Исследуется роль табака в развитии сахарного диабета II типа.

Органом-мишенью при курении является дыхательная система. Сначала табачный дым ингалируется в дыхательные пути, и входящие в его состав химические соединения повреждают различные морфологические структуры дыхательного тракта. Наиболее уязвимым является эпителиальный покров трахеи и бронхов, чувствительный к окислительному стрессу, вызванному табачным дымом. Разнообразны формы патологических процессов органов дыхания, которые формируются под воздействием табачного дыма: рак, эмфизема легких, бронхит курящего человека, бронхиальная астма, гистиоцитоз Х и др.

На рис. 5 представлены данные эпидемиологического исследования распространенности курения

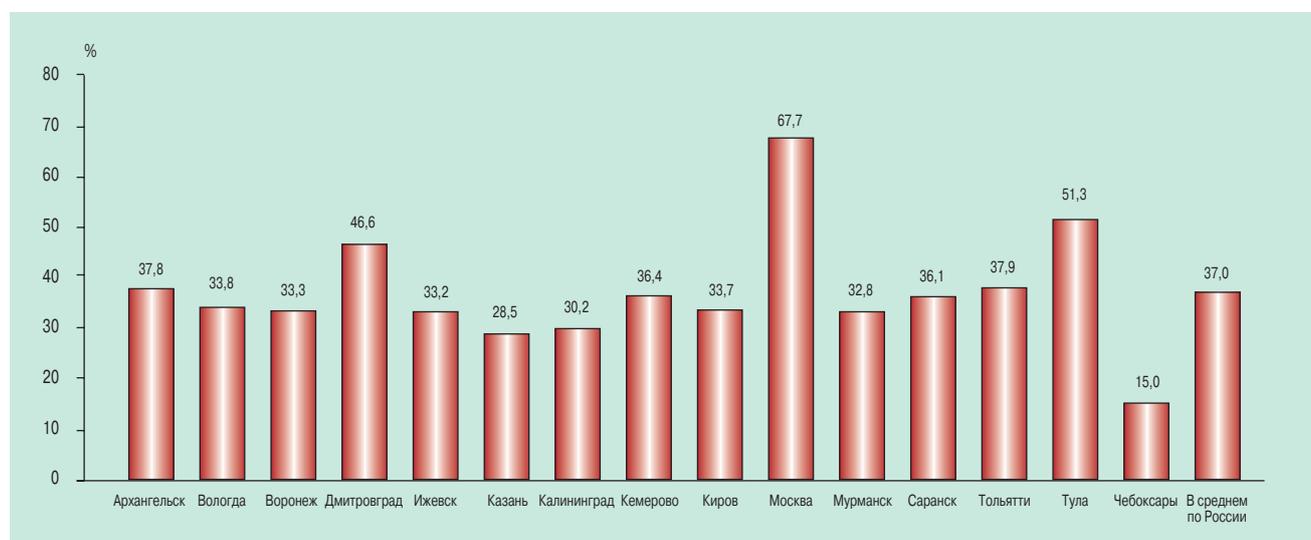


Рис. 5. Распространенность табакокурения среди мальчиков-подростков 15–17 лет в РФ

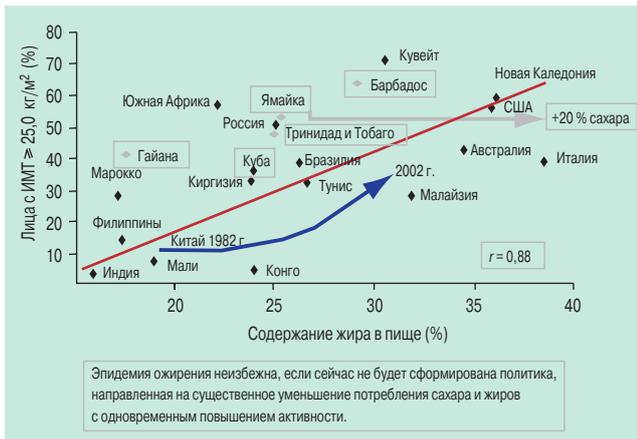


Рис. 6. Эпидемиологическое исследование избыточного веса: официальные данные ВОЗ

Примечание: переработано на основе: Bray G.A., Popkin B.M., 1998 [4] с добавлением данных материалов Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН (Food and Agriculture Organization – FAO), 2005; Карибского института пищевых продуктов и питания (Caribbean Food and Nutrition Institute – CFNI) и последних национальных опросов. ИМТ – индекс массы тела.

в РФ [3]; приводятся выборочные показатели в группе подростков. В настоящее время странами, в которых курение наиболее распространено, являются Россия и Китай. Частично этот факт объясняет такой высокий удельный вес ХНЗ в структуре причин смерти в РФ. В эффективной борьбе с табакокурением велика роль врача. Специалистам всех уровней рекомендуется задавать пациентам 3 вопроса из анкеты Фагерстрема:

1. Когда Вы выкуриваете первую сигарету?
2. Сложно ли Вам воздержаться от курения в общественных местах?
3. Сколько сигарет Вы выкуриваете в течение дня?

Получив ответы, врач может определить степень никотиновой зависимости, ее интенсивность (индекс курящего человека) и стаж курения (пачек / лет). Часто подобный подход позволяет спланировать обследование и лечение. Следует отметить, что без вовлечения врачей всех уровней, особенно первичного звена, добиться положительных сдвигов в профилактике и контроле над ХНЗ будет невозможно.

Другим фактором риска, все более актуальным в современном мире, является избыточный вес. По инициативе ВОЗ были проведены эпидемиологические исследования, официальные результаты которых представлены на рис. 6.

Россия входит в число стран, которые формируют эпидемию ожирения в мире. В рамках обсуждае-



Рис. 7. Фенотип современного больного

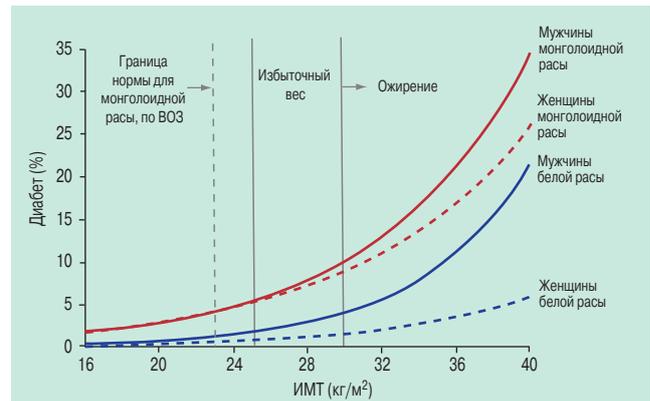


Рис. 8. Связь ожирения с распространенностью сахарного диабета

мой темы ХНЗ целесообразно поднять вопрос о современном фенотипе больного человека (рис. 7). Состояние его здоровья можно описать с позиций метаболического синдрома, что предполагает совокупность таких заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет II типа. У значительной части этой категории больных выявляются признаки ХОБЛ. Кроме того, у них высок риск онкологических заболеваний.

XXI век считается веком эпидемии сахарного диабета II типа, одним из факторов риска которого является ожирение. На рис. 8 представлены данные о связи ожирения и распространенности сахарного диабета.

Как видно, сахарный диабет чаще развивается у пациентов с индексом массы тела 28–32 кг/м². В профилактических программах по борьбе с сахарным диабетом имеет большое значение контроль

Таблица 5
Рекомендации ВОЗ по здоровому питанию

	Допустимый уровень	Границы нормы, по ВОЗ
Общее содержание жиров, %Е	15–20	15–30*
Насыщенные жиры, %Е	< 5	< 10
Транс-жиры, %Е	< 1	?
Омега-3-жирные кислоты, %Е	> 2	1–2
Общее содержание сахаров, %Е	< 5	< 10
Овощи, г в сутки	> 300	> 400
Фрукты, г в сутки	> 100	> 400
Потребление соли, г в сутки	< 2,5	< 5

Примечание: %Е – процент от общей энергетической емкости.

Таблица 6
Заболеваемость раком: число новых больных, смертность и выживаемость (США, 1975–2004 гг.)

Локализация	Число впервые выявленных случаев	Смертность	Выживаемость
Пищевод (аденокарцинома, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь)	+27,9	+20,9	+304
Желудок	–36,6	–55,3	+53,7
Колоректальный рак	–17	–34,1	+30,4

Таблица 7

Заболеваемость раком: число новых больных, смертность и выживаемость (США, 1975–2004 гг.)

Локализация	Число впервые выявленных случаев	Смертность	Выживаемость
Легкие	-17,9	-8,0	+13
Легкие (женская популяция)	+104,9	+132,2	+13,2
Молочная железа	+18,3	-22,3	+12,8
Предстательная железа	+69,7	-18,1	+41,7

массы тела и физическая активность. В Финляндии у 11 % населения была нарушена толерантность к глюкозе. В последние годы этот показатель стал снижаться, чему способствовали 2 профилактические программы: физического оздоровления и здорового питания.

Традиционно эксперты ВОЗ уделяют проблеме питания большое внимание (табл. 5). Под здоровым питанием понимается соблюдение определенных нормативов: в суточном пищевом рационе содержание поваренной соли не должно превышать 2–5 г, сахара – 5 % от энергетической емкости; следует резко ограничить количество транс-жиров и увеличить потребление фруктов (> 100 г в сутки) и овощей (> 300 г в сутки).

ХНЗ характеризуются поздними сроками диагностики. Так, сахарный диабет диагностируется в среднем на 5–8-м году, ИБС – в период развития инфаркта миокарда (более чем у 54 % всех больных, по данным *О.П.Шевченко* и *О.Д.Мишнев* [5]) ХОБЛ выявляется на стадиях выраженной дыхательной недостаточности, что означает предельно запоздалую диагностику этой формы патологии дыхательной системы. У значительной части больных рак определяется только на поздних стадиях.

В середине 80-х гг. XX в. в нескольких странах началось внедрение профилактических и скрининговых программ по выявлению наиболее распространенных форм рака у человека. Горячим сторонником этих методик был акад. *Н.Н.Блохин*, и в СССР были достигнуты определенные успехи. Впечатляющими были результаты борьбы с раком желудка, снизилась частота рака матки и некоторых других форм. Наиболее стойкими положительными результатами были

Таблица 9

Реформы системы первичной медико-санитарной помощи, направленные на обеспечения здоровья нации

Сфера	Цель
Все уровни системы здравоохранения	Соблюдение принципа общедоступности медицинской помощи
Медицинские услуги	Ориентация систем здравоохранения на потребности населения
Система управления	Улучшение работы органов здравоохранения
Государственная политика	Укрепление и охрана здоровья населения

в США – данные, представленные Национальным институтом рака США, сведены в табл. 6.

Если число больных с раком желудка и колоректальным раком уменьшилось, то количество больных с аденокарциномой пищевода возросло. Следует обратить внимание, что при данной форме рака усовершенствовались методы лечения, и это положительно повлияло на выживаемости данной группы больных. Особый интерес представляет анализ стратегии борьбы с раком желудка, реализуемой в последние годы. Эффективными оказались профилактические программы, направленные на эрадикацию *Helicobacter pylori*. В России акад. *В.Т.Ивашкин* активно использует современные клинические рекомендации по ведению больных с гастритами и язвенной болезнью. Успешно применяются скрининговые программы, целью которых является ранняя диагностика колоректального рака. После внедрения современных программ химиотерапии удалось добиться положительных результатов лечения. Каждое онкологическое заболевание требует дифференцированного подхода как в диагностических, так и лечебных программах. В табл. 7 приводятся данные по раку легких, предстательной и молочной железы.

Тенденции распространенности рака в мужской и женской популяциях различны. В некоторых странах, в т. ч. в США, снизилось число больных с новыми случаями рака легких, что связывают с эффективной борьбой, направленной на табакокурение. Однако если среди мужской популяции удалось добиться положительных результатов, то среди женщин отмечается дальнейший рост как распространенности табакокурения, так и количества новых случаев

Таблица 8

Особенности, отличающие традиционную медицинскую помощь от первичной, ориентированной на пациента

Традиционная амбулаторная помощь в клинических или поликлинических отделениях	Программы борьбы с болезнями	Первичная помощь, ориентированная на пациента
Первоочередное внимание уделяется болезни и ее лечению	Первоочередное внимание уделяется заболеваниям, имеющим приоритетное значение	Первоочередное внимание уделяется потребностям пациента в области медицины
Взаимодействие ограничивается моментом консультации	Взаимодействие ограничивается рамками реализации программы	Длительные личные отношения
Эпизодическая медицинская помощь	Предусмотренные программой меры по борьбе с заболеванием	Всеобъемлющая непрерывная помощь, ориентированная на пациента
Ответственность ограничивается действенным и безопасным советом пациенту во время консультации	Ответственность за достижение целей в области борьбы с заболеванием в целевой группе населения	Ответственность за состояние здоровья всех членов общины на протяжении всего жизненного цикла; ответственность за борьбу с факторами, негативно влияющими на здоровье
Пользователи являются потребителями приобретаемых ими услуг	Группы населения являются объектом, на который направлены меры по борьбе с заболеванием	Люди являются партнерами, участвующими в решении вопросов, касающихся их собственного здоровья и здоровья общины

заболевания. Значительно чаще стал выявляться рак предстательной железы, снизилось количество смертельных исходов вследствие этой патологии, и существенно возросла выживаемость пациентов. В терапии данной формы рака удалось реализовать один из основных принципов медицины: *Qui bene diagnosis qui bene curate* ("Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит"). С внедрением биологических маркеров, с помощью которых можно диагностировать рак предстательной железы на ранних стадиях или даже на стадии предрака, были разработаны действенные методы лечения.

Таким образом, концепция ХНЗ позволила сформировать с позиций медицины, основанной на доказательствах, эффективные профилактические программы и установить контроль над болезнями, имеющими большое социальное бремя. Страны с высоко развитой экономикой, к которым относятся государства Западной Европы, США и Япония, смогли реализовать эти стратегии на национальном уровне. На юбилейной сессии ВОЗ, посвященной исторической конференции в Алма-Ате, были сформулированы основные принципы развития программ по профилактике и контролю над ХНЗ человека на

современном этапе. Эксперты ВОЗ отметили, что национальный уровень здравоохранения должен основываться на приоритете первичного звена (табл. 8 и 9).

Литература

1. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1498–1504.
2. Мишнев О.Д., Трусов О.А., Кравченко Э.В., Шеголев А.И. Частота первоначальных присин смерти в стационарах взрослой сети ЛПУ России по данным аутопсий. *Зам. главного врача* 2007; 4 (11): 25–28.
3. Герасименко Н.Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М. Здоровье или табак: Цифры и факты. М.; 2007.
4. Bray G.A., Popkin V.M. Dietary fat intake does affect obesity! *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68: 1157–1173.
5. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М.: Рефарм; 2005.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, главный терапевт Минздравсоцразвития РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS; тел.: (495) 465-52-64.

Поступила 11.02.09
© Чучалин А.Г., 2009
УДК 616-036.12

П.Н.Ланкен, П.Б.Терри, Х.М.Делиссер, Б.Ф.Фахи, Дж.Хансен-Флашен, Дж.Е.Хеффнер, М.Леви, Р.А.Муларски, М.Л.Осборн, Т.Дж.Прендергаст, Дж.Рокер, В.Дж.Сиббалд

Паллиативная помощь больным с респираторной патологией и критическими состояниями: официальный документ Американского торакального общества

Публикуется по Lanken P.N., Terry P.B., Delisser H.M. et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177 (8): 912–927

P.N.Lanken, P.B.Terry, H.M.Delisser, B.F.Fahy, J.Hansen-Flaschen, J.E.Heffner, M.Levy, R.A. Mularski, M.L.Osborne, T.J.Prendergast, G.Rocker, W.J.Sibbald

Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses

American Thoracic Society Document

Паллиативная помощь направлена на предотвращение и уменьшение страданий больного путем контроля над симптомами заболевания и другой поддержки пациента и его родственников с целью сохранения и улучшения качества их жизни. Хотя первоначально паллиативная помощь разрабатывалась и внедрялась в практику в терминальных стадиях (в конце жизни больного), она может применяться на всех этапах заболевания.

Американское торакальное общество (ATS) одобрило создание дополнительной рабочей группы по

лечению терминальных стадий хронических легочных заболеваний и критических состояний с целью разработки данного документа, направленного на внедрение паллиативной помощи в стандартные клинические рекомендации, посвященные лечебно-восстановительным мероприятиям. Таким образом, данный документ создавался и как обучающий, и как рекомендательный. В нем впервые отражено принципиальное отношение ATS как профессионального общества к паллиативной помощи (табл. 1), которое нашло применение в лечении детей и взрослых

Таблица 1

Принципы паллиативной помощи Американского торакального общества (ATS)

1. Прежде всего, паллиативная помощь сконцентрирована на пациенте и его семье. Это означает право взрослых дееспособных пациентов определять цели паллиативной помощи до и после появления симптомов инвалидности и в конце жизни. Для пациентов детского возраста медицинское решение принимается совместно детьми и их родителями или опекунами [25, 26]. При этом учитываются пожелания детей соответственно степени их самостоятельности
2. Учитываются пожелания пациентов и их семей путем тщательной оценки их ожиданий и приоритетов в контексте их культурных и духовных потребностей
3. Поощряется и поддерживается участие родственников больного в планировании и обеспечении ухода за ним с учетом его пожеланий. Это связано с тем, что поздние стадии хронических легочных заболеваний и критические состояния оказывают влияние как на самого пациента, так и на членов его семьи
4. Паллиативная помощь должна начинаться, когда у пациента сохраняются симптомы заболевания, и часто проводится параллельно с восстановительными и продлевающими жизнь мероприятиями. Таким образом, паллиативная помощь дозируется в зависимости от нужд пациента и его родственников соответственно их предпочтениям (рис. 1). Аналогичным образом для критически тяжелых больных паллиативная помощь должна начинаться при поступлении в ОИТ и затем корректироваться так же, как и лечебно-восстановительная помощь, соответственно нуждам и предпочтениям пациента и членов его семьи (рис. 2)
5. Все пациенты с клиническими проявлениями болезни или жизнеугрожающими заболеваниями, особенно при поздних стадиях хронических легочных заболеваний или критических состояниях, должны иметь возможность получать паллиативную помощь, независимо от возраста и социальных факторов
6. Составной частью паллиативной помощи является помощь семье больного после его смерти
7. Работники здравоохранения должны быть компетентны в паллиативной помощи. Их обучение должно быть направлено на приобретение основных знаний, необходимых для ее оказания (табл. 3). Они должны адекватно оценивать пределы своих знаний и навыков и вовремя обращаться за консультацией к экспертам по паллиативной помощи. Для практикующих пульмонологов и специалистов по медицине критических состояний знания по паллиативной помощи так же важны, как и знания по лечебно-восстановительной помощи
8. Следует оказывать психологическую поддержку профессионалам и членам семьи больного, осуществляющим паллиативную помощь [217–220]
9. Работники здравоохранения должны развивать всесторонний, междисциплинарный подход, который позволяет приспособить паллиативную помощь к нуждам пациента и его родственников, к их культурным и духовным ценностям
10. ATS должно поддерживать образовательные программы и усилия по внедрению паллиативной помощи больным с поздними стадиями хронических легочных заболеваний и критическими состояниями
11. ATS должно поощрять научные исследования и профессиональное обучение для улучшения качества и доступности паллиативной помощи всем нуждающимся в ней больным, особенно с поздними стадиями хронических легочных заболеваний и критическими состояниями, и их родственникам

с хроническими легочными заболеваниями в поздней стадии, а также с критическими состояниями. Рекомендации рабочей группы основаны на этих принципах, мнении экспертов, опыте членов и консультантов рабочей группы и на обзоре литературы.

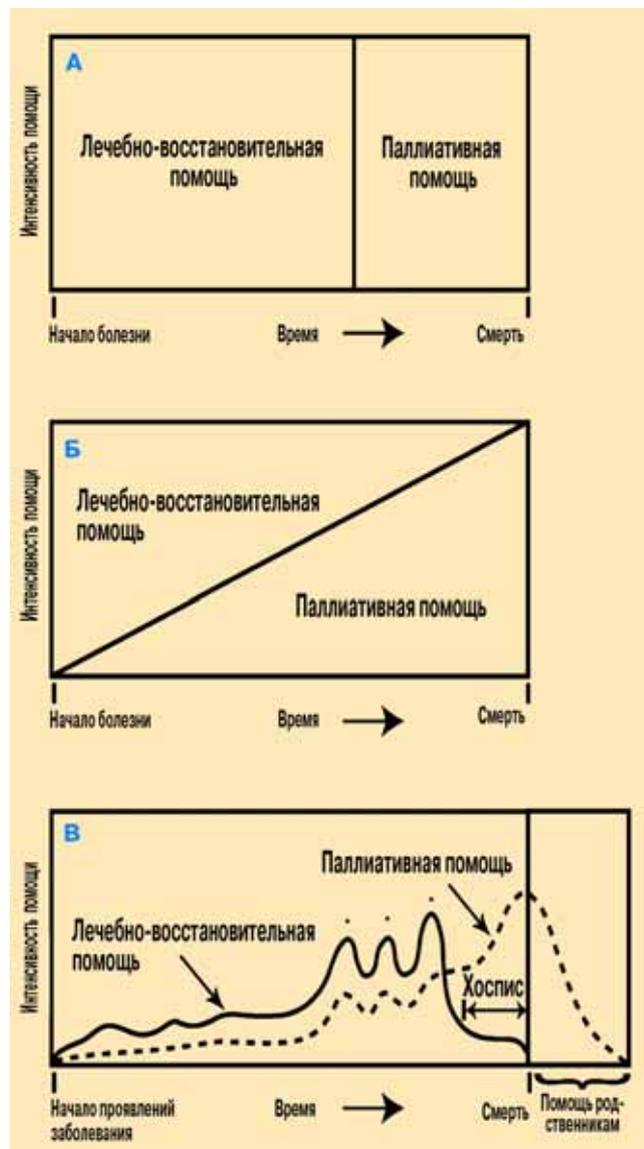


Рис. 1: А – традиционная дихотомическая модель паллиативной помощи, в которой пациенты сначала получают лечебно-восстановительную помощь до того момента, когда она становится неэффективной, и затем – паллиативную помощь; Б – другая модель паллиативной помощи, в которой доля паллиативной помощи постепенно увеличивается, а доля лечебно-восстановительной помощи постепенно снижается (в обеих моделях (А и Б) паллиативная помощь заканчивается со смертью больного); В – индивидуализированная объединенная модель паллиативной помощи (рекомендуется как предпочтительная), в которой пациент получает паллиативную помощь (пунктирная линия) с момента появления симптомов прогрессирующего легочного заболевания и параллельно с лечебно-восстановительной помощью (сплошная линия) в индивидуализированном режиме. Интенсивность паллиативной помощи, как и лечебно-восстановительной, увеличивается и уменьшается в соответствии с потребностями и предпочтениями пациента и его родственников. Звездочками отмечены периоды высокой интенсивности лечебно-восстановительной помощи (например, госпитализации в связи с инфекциями нижних отделов дыхательных путей). Паллиативная помощь подразумевает как помощь в хосписе, так и поддержку родственников больного, которая может начинаться до смерти пациента. Модели А и Б видоизменены с разрешения авторов [123]

По мнению авторов документа, паллиативная помощь должна быть доступна для пациентов на всех стадиях заболевания и должна носить индивидуальный характер в зависимости от потребностей и предпочтений больного и его семьи (рис. 1 и 2). Врачи, участвующие в лечении пациентов с легочными заболеваниями поздних стадий и / или критическими состояниями, должны обучаться основам паллиативной помощи (табл. 2), а в ситуациях, выходящих за рамки их компетенции, – иметь возможность проконсультироваться со специалистом в этой области.

Данный документ содержит набор практических рекомендаций по паллиативной помощи взрослым и детям с поздними стадиями легочных заболеваний и критическими состояниями; эти рекомендации касаются борьбы с наиболее частыми симптомами терминальных стадий легочных заболеваний, включая одышку (табл. 3), боль (табл. 4) и др. Помимо этого, обсуждаются психологические проблемы, связанные со страданием и умиранием как у взрослых, так и у детей, и подходы к их разрешению. Хосписы представляются наиболее подходящей мультидисциплинарной системой для оказания паллиативной помощи больным и их родственникам. В документе перечислены критерии направления в хоспис, принятые в США (табл. 5).

Разработанные ранее клинические рекомендации были пересмотрены с учетом ситуации, когда ведение больного в отделении интенсивной терапии (ОИТ) меняется с лечебно-восстановительного на преимущественно или полностью паллиативное (рис. 2). Также обсуждаются "за" и "против" отключения систем поддержания жизненно важных функций у взрослых и детей. В одном из разделов обсуждается принцип "двойного эффекта", используемый в паллиативной помощи в ОИТ или при терминальной стадии легочных заболеваний, в т. ч. "паллиативная седация" (формально называемая "терминальной седацией") и ее этические и медицинские аспекты.

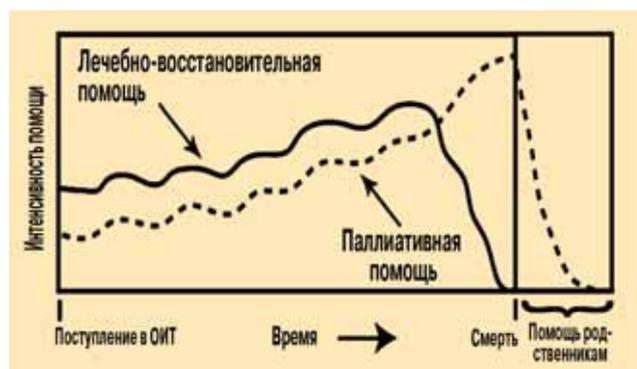


Рис. 2. Индивидуализированная объединенная модель, в которой пациент получает паллиативную помощь (пунктирная линия) одновременно с лечебно-восстановительной (сплошная линия), начиная с момента поступления в ОИТ, в индивидуализированном режиме. Аналогично лечебно-восстановительной помощи интенсивность паллиативной помощи меняется в зависимости от потребностей и предпочтений больного и его родственников. Лечебно-восстановительная помощь заканчивается непосредственно перед смертью больного, тогда как паллиативная помощь в это время максимально интенсивна и продолжается после смерти пациента, ориентируясь на потребности его родственников

Таблица 3

Клинические рекомендации по лечению одышки

Легкая одышка	Умеренная одышка	Тяжелая одышка
Лечение заболевания, вызвавшего одышку ^а	Лечение заболевания, вызвавшего одышку	Лечение заболевания, вызвавшего одышку
Воздействие на психо-социальные причины ^б	Воздействие на психо-социальные причины	Воздействие на психо-социальные причины
	Легочная реабилитация ^в Анксиолитики	Легочная реабилитация Обдувание лица холодным воздухом (посредством фена)
		Анксиолитики
		Опиаты ^г
		Неинвазивная вентиляция [88]

Примечание: ^а – терапия заболевания, вызвавшего одышку, подразумевает лечение анемии, плеврального выпота, застойной сердечной недостаточности, обратимой бронхальной обструкции, гипоксемии, компрессии или обструкции главных бронхов; ^б – воздействие на психо-социальные причины: при тревожности используют релаксирующие и отвлекающие методики, дыхательные упражнения, модифицируют деятельность, поведение. При депрессии применяют когнитивную терапию, антидепрессанты или их комбинацию; ^в – легочная реабилитация включает в себя физические тренировки, психо-социальную поддержку, нутритивную терапию, обучение больного самоведению, включающее дыхательные упражнения, кислородотерапию, медикаментозное лечение для уменьшения бронхальной обструкции и контроль панических состояний; ^г – доказано, что опиаты не вызывают преждевременной смерти в конце жизни больного, если доза адекватна для уменьшения боли или одышки. Виды опиатов, дозы и пути введения представлены в табл. 4. Обсуждение путей введения см. в тексте.

воохранения, чтобы усовершенствовать паллиативную помощь путем общественного и профессионального обучения и проведения научных исследований для выработки лучшего практического и доказательного подхода к этой проблеме.

Паллиативная помощь начала применяться как лечение терминальной стадии заболеваний (в конце жизни больного) в 60-х гг. XX в. В то время она фокусировалась на контроле над симптомами болезни и психо-социальной поддержке больного в терминальной фазе тяжелых заболеваний с неблагоприятным прогнозом [1]. Впоследствии ее значение и практический объем значительно расширились. В соответствии с современным определением целью паллиативной помощи является сохранение и улучшение качества жизни пациента и его родственников в любой фазе заболевания – острой, хронической или терминальной. Так, согласно Всемирной организации

Таблица 4

Начальные дозы опиатов и длительность их действия у больных со среднетяжелыми и тяжелыми болью или одышкой, не принимавших опиаты ранее*

Препарат	Взрослые		Дети		Длительность эффекта
	внутривенно	перорально	внутривенно	перорально	
Оксикодон	Нет данных	5–10 мг	Нет данных	0,05–0,15 мг/кг**	4–6 ч
Метадон	2,5–10 мг	5–10 мг	0,1 мг/кг**	0,1 мг/кг**	4–12 ч
Морфин	2–10 мг	5–10 мг	0,1–0,2 мг/кг**	0,2–0,5 мг/кг**	3–4 ч
Гидроморфон	0,3–1,5 мг	2–4 мг	0,015–0,03 мг/кг**	0,03–0,08 мг/кг**	3–4 ч
Фентанил	50–100 мкг	Нет данных	1–2 мкг/кг**	Нет данных	0,5–1 ч

Примечание: * – эти дозировки не рекомендуются больным, которые ранее использовали опиаты, т. к. для них дозы должны быть выше и подбираются индивидуально. Адекватные дозы и интервалы введения для всех больных облегчают одышку или боль без явлений непереносимости. Не существует верхнего предела доз; дозу повышают по необходимости для достижения требуемого эффекта либо до развития явлений непереносимости. Повторная оценка эффективности препарата и его побочных явлений и титрование доз являются обязательным условием успешного ведения таких больных; ** – детские дозы (рассчитанные по весу тела) не должны превышать соответствующие дозы для взрослых. Они не рекомендуются новорожденным в связи с особенностями фармакокинетики [228].

Таблица 2
Основные знания и навыки по паллиативной помощи для врачей-пульмонологов и специалистов по медицине критических состояний, рекомендованные рабочей группой ATS

Коммуникативные навыки
Проявление сострадания при общении
Руководство родственниками пациента в финальные часы его жизни
Помощь родственникам пациента в связи с утратой близкого человека
Способность выявлять ценности и жизненные цели больного и его предпочтения, связанные с умиранием
Способность определить психологические и духовные потребности пациента и его родственников и возможности их удовлетворения
Планирование помощи вместе с пациентом и его родственниками
Эффективное сотрудничество со специалистами разных направлений
Знание других культур
Умение управлять информацией, в т. ч. сообщать неприятные известия
Клинические знания и умение принимать решения
Способность принимать юридически и этически корректные решения в ситуациях, связанных с контролем над симптомами заболевания и прекращением поддержания жизненно важных функций
Способность разрешать конфликты, связанные с бесперспективностью лечения, активной эвтаназией или уходом из жизни с помощью врачей
Составление общего лечебного плана, включающего элементы паллиативной помощи
Умение прогнозировать выживаемость и ожидаемую продолжительность жизни
Ведение больного после прекращения лечения, поддерживающего жизненно важные функции, и при приближении смерти
Контроль над болью и другими симптомами, в т. ч. одышкой
Принятие решения вместе с родственниками больного, если пациент не способен сделать это самостоятельно [32]

Неотъемлемой частью паллиативной помощи является поддержка близких и родственников больного до и после его смерти (рис. 1 и 2). Помимо этого, в документе описаны мероприятия по оказанию помощи лицам, ухаживающим за больным, – как родственникам и близким людям, так и профессиональным сиделкам.

Наконец, в документе описываются существующие сегодня проблемы получения паллиативной помощи больными и их родственниками как на общей, так и индивидуальной основе. ATS взаимодействует с другими профессиональными организациями здра-

Таблица 5

Критерии системы Medicare для направления в хоспис больных с поздними стадиями легочных заболеваний (по [57])

Терминальная стадия легочных заболеваний (с ожидаемой продолжительностью жизни ≤ 6 мес.) устанавливается при наличии приведенных ниже критериев. Эти критерии относятся к больным с различными формами поздних стадий легочных заболеваний при обычном ведении в терминальной стадии. (Должны присутствовать критерии 1 и 2. Критерии 3, 4 и 5 должны быть подтверждены документально)
1. Тяжелое хроническое заболевание легких с наличием следующих признаков: а) инвалидизирующая одышка в покое, без эффекта или со слабым эффектом от бронходилататоров, вызывающая снижение функциональных возможностей (например, ограничивающая активность больного постелью и инвалидным креслом), утомляемость и кашель. (Объективным подтверждением инвалидизирующей одышки является ОФВ ₁ после бронходилататора $< 30\%$ долж., но измерение его необязательно); б) прогрессирование терминальной стадии легочного заболевания, подтвержденное учащением обращений за неотложной помощью или госпитализаций в связи с легочными инфекциями и / или дыхательной недостаточностью либо учащением вызовов врача на дом. (Объективным подтверждением прогрессирования заболевания является падение ОФВ ₁ > 40 мл в год, но измерение его необязательно)
2. Гипоксемия в покое (РаО ₂ при дыхании атмосферным воздухом ≤ 55 мм рт. ст., либо сатурация кислорода на фоне кислородотерапии $< 88\%$, либо гиперкапния (РаСО ₂ ≥ 50 мм рт. ст.). Эти показатели могут быть получены из выписного эпикриза истории болезни при недавней госпитализации (в предшествующие 3 мес.)
3. Правожелудочковая недостаточность, вызванная легочным заболеванием (легочное сердце) и не связанная с патологией левых отделов сердца и клапанного аппарата
4. Непреднамеренная потеря веса более чем на 10 % за предшествующие 6 мес.
5. Тахикардия в покое > 100 мин ⁻¹

Примечание: РаО₂ – парциальное давление кислорода.

здравоохранения (ВОЗ), паллиативная помощь направлена на предотвращение и облегчение страданий больного благодаря раннему выявлению, оценке и коррекции боли и других физических, психологических, эмоциональных и ментальных нарушений [2] (табл. 6 и 7). В идеале всем больным, получающим любую лечебно-восстановительную поддержку, одновременно должны быть оказана и паллиативная помощь, объем и интенсивность которой определяются индивидуально в соответствии с потребностями и предпочтениями пациента и его родственников (рис. 1 и 2).

Члены ATS постоянно помогают пациентам с хроническими и терминальными легочными заболе-

ваниями и критическими состояниями. Совет директоров ATS одобрил создание дополнительной рабочей группы, принимая во внимания следующее: 1) возрастающее значение и сложность паллиативной помощи пациентам с жизнеугрожающими состояниями и заболеваниями с неблагоприятным прогнозом; 2) необходимость улучшения профессиональной компетенции и совместной работы в обеспечении такой помощи [3, 4].

Хотя в данном документе преимущественно описано оказание паллиативной помощи детям и взрослым с поздними стадиями легочных заболеваний и критическими состояниями, те же профессиональные принципы и рекомендации приложимы к помо-

Таблица 6

Паллиативная помощь взрослым пациентам (определение ВОЗ) [2]

Паллиативная помощь взрослым пациентам – это подход, улучшающий качество жизни больного и членов его семьи при возникновении проблем, связанных с жизнеугрожающими заболеваниями, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, точной оценке и лечению боли и других проявлений болезни, в т. ч. физических, психологических и духовных
Паллиативная помощь:
обеспечивает уменьшение боли и других симптомов;
осуществляется во имя жизни и расценивает умирание как нормальный процесс;
не ускоряет и не замедляет летальный исход;
включает в себя психологический и духовный аспекты ухода за больным;
помогает больному сохранять активный образ жизни, насколько это возможно, до самой смерти;
помогает семье больного справиться с болезнью пациента, а после его смерти – с утратой;
использует коллективный подход для удовлетворения потребностей больного и его семьи, включая помощь в связи с утратой близкого человека, если это необходимо;
повышает качество жизни и может положительно влиять на течение болезни;
может применяться на ранних стадиях заболевания вместе с другим продлевающим жизнь лечением, таким как химио- и лучевая терапия, и включает в себя исследования, необходимые для лучшего ведения тяжелых клинических осложнений

Таблица 7

Паллиативная помощь пациентам детского возраста (определение ВОЗ) [2]

Паллиативная помощь детям – активный общий уход за ребенком с физической, ментальной и духовной позицией, который включает в себя поддержку членов семьи
Начинается при постановке диагноза и продолжается независимо от того, получает ли ребенок целенаправленное лечение
Работники здравоохранения должны оценить и облегчить физические, психологические и социальные страдания больного ребенка
Эффективная паллиативная помощь требует широкого мультидисциплинарного подхода с участием семьи и использованием доступных общественных ресурсов; паллиативная помощь может успешно применяться даже при ограниченных ресурсах
Паллиативная помощь может осуществляться в медицинских учреждениях 3-го звена, в общественных оздоровительных центрах и даже на дому

щи новорожденным и пациентам ОИТ с травмами либо в периоперационном периоде.

Основной принцип данного документа заключается в том, что паллиативная помощь применима на любой стадии заболевания, однако он посвящен главным образом больным с поздними стадиями легочных заболеваний или критическими состояниями. Он является одновременно образовательным и рекомендательным и разработан со следующими целями:

- 1) представить профессиональные принципы ATS, относящиеся к паллиативной помощи взрослым и детям с поздними стадиями легочных заболеваний и критическими состояниями;
- 2) представить практические рекомендации по внедрению паллиативной помощи в лечение таких больных;
- 3) поддержать организаторов здравоохранения в развитии обучения и исследований, направленных на улучшение паллиативной помощи больным и их родственникам.

Поскольку данный документ основан на этических принципах и клинических доказательствах, рабочая группа не ставила целью разработать традиционные клинические рекомендации (табл. 1), а стремилась создать комплекс базисных знаний по применению паллиативной помощи в повседневной врачебной практике. Вместо полного изложения клинической информации документ содержит расширенный перечень ссылок, позволяющий читателю при необходимости найти дополнительный клинический материал.

Методы

При создании данного документа рабочая группа использовала подход, основанный, прежде всего, на принципах ATS как профессионального общества (табл. 1). Эти принципы определены предназначением и этической позицией ATS [5, 6], а также этическими и профессиональными обязанностями членов ATS – врачей, медицинских сестер либо других медицинских работников – и заключаются, в первую очередь, в уважении пациента и его независимости [7].

Рабочая группа применила эти принципы к клиническому ведению взрослых и детей с поздними стадиями хронических легочных заболеваний, а также больных с критическими состояниями. Рекомендации основаны на данных принципах, мнении экспертов и опыте членов и консультантов рабочей группы и на целенаправленном обзоре литературы [8, 9]. На 1-м общем собрании группы участники высказывали свое мнение по наиболее важным темам. На основе этих высказываний были сформулированы этические и медицинские проблемы и соответствующие рекомендации. Два сопредседателя рабочей группы готовили первоначальный и последующие варианты документа. Специфические медицинские рекомендации сначала были получены при обобщении мнений членов группы и консультантов и обзора медицинской литературы, в т. ч. стандарт-

ных учебников по медицинской паллиативной помощи и результатов поиска в базе данных *Medline* на английском языке с использованием соответствующих ключевых слов (например, "хоспис", "паллиативная помощь", "помощь в терминальных состояниях", "одышка"). Авторы также проводили поиск в базе данных *Cochrane* среди клинических исследований по паллиативной помощи и анализировали главы и соответствующие ссылки во многих учебниках, изданных в США и Великобритании, в которых упоминается паллиативная помощь взрослым и детям [4, 10–15]. Затем ранние версии документа были переработаны, и его новая редакция была предоставлена членам группы для обсуждения на последующих совещаниях. Более поздние варианты документа распространялись среди членов группы и консультантов по электронной почте. В окончательном варианте были учтены все комментарии и критические замечания экспертов.

Цели, своевременность и условия оказания паллиативной помощи

Основная цель паллиативной помощи – достижение по возможности наилучшего качества жизни пациента в течение всего оставшегося периода жизни и поддержка родственников при жизни больного и после его смерти. Она должна быть доступна не только в конце жизни пациента, но и в период прогрессирования или хронического течения легочной патологии или критически тяжелого заболевания, когда начинаются и продолжаются лечебно-восстановительные мероприятия, и после того, как прекращается продлевающее жизнь лечение, а после смерти больного – для родственников (рис. 1 и 2).

Несмотря на то, что цели паллиативной помощи одинаковы для детей и взрослых, в детском и взрослом возрасте различаются социальные обстоятельства и лечение заболеваний. Так, детям нередко требуется специальная паллиативная помощь с участием школы, одноклассников и других социальных структур [16]. Причины смерти детей с жизнеугрожающими легочными заболеваниями различны и включают в себя наследственные, нервно-мышечные, метаболические, иммунологические и неврологические нарушения [17].

Паллиативная помощь для взрослых пациентов или детей должна обеспечиваться во всех ситуациях: в отделениях неотложной помощи стационаров, к которым относятся ОИТ либо специализированные палаты паллиативной помощи, во время амбулаторных посещений врача, в хосписах, в интернатах по уходу либо на дому. Выбор наиболее подходящего варианта зависит от потребностей пациента и его родственников.

Принятие решения

Поскольку взрослые пациенты на ранних стадиях хронических прогрессирующих заболеваний обычно могут самостоятельно принимать решения, важно

деликатно выяснить их ожидания от медицинской помощи как в ближайшем, так и в отдаленном периодах. Также следует узнать, кому они доверят принимать решения от их имени, когда будут не в состоянии сделать это самостоятельно. Во время доверительного разговора о возможностях паллиативной помощи необходимо обсудить цели и ожидания пациента и ответить на его вопросы. Окончательное решение должно приниматься только после повторных встреч с больным.

Аналогичным образом родители больного ребенка должны быть тактично проинформированы о вероятных путях развития заболевания, чтобы они учитывали это при планировании ухода за ребенком, паллиативной помощи и решении других семейных вопросов.

Поддержка пациентов с поздней стадией легочного заболевания предусматривает возможность проведения механической вентиляции, трансплантации легких и участие в I и II фазах клинических испытаний. Необходимо объяснить это больному в деликатной форме с реалистичными описаниями эффектов и неудач этих видов лечения, учитывая вероятность сокращения времени, которое он может провести с семьей [18].

Формулировка "конец жизни" достаточно неопределенна, но, как правило, она используется для обозначения финальной фазы болезни при скором летальном исходе. Этот период обычно варьируется от нескольких часов до нескольких недель, в отдельных случаях — до 1 мес. или дольше. Иногда наступление этой фазы очевидно с медицинской точки зрения, но в некоторых случаях даже опытные клиницисты не могут точно прогнозировать приближение летального исхода. Такая неопределенность вносит дополнительные трудности в общение с пациентом и его родственниками.

Принятие решения в конце жизни опирается на 3 составляющих. Во-первых, это сочувственные и искренние попытки врача сообщить больному (или его доверенному лицу при недееспособности пациента) о скором наступлении летального исхода. Следует обучать врачей необходимым навыкам деликатного донесения скорбной информации до больного или побуждения его принять трудное решение, относящееся к концу жизни [19–24]. С этим связаны и другие проблемы: место обсуждения этих вопросов, выяснение информации, уже имеющейся у больного и его родственников, выяснение, насколько много хотят знать пациент и его родственники, выбор наиболее доступных пониманию больного терминов, умение правильно реагировать на вопросы и проявление эмоций больного и членов его семьи, планирование дальнейших решений. Во-вторых, значимо решение пациента или его доверенного лица получать исключительно или преимущественно паллиативную помощь (например, в хосписе) и прервать лечение, продлевающее жизнь. Предыдущий документ ATS описывал этические принципы и процесс принятия решения о прекращении поддерживающих жизнь вмешательств [5]. В-третьих, основным компонентом данного документа является

процесс организации и координации паллиативной помощи пациенту в конце его жизни.

По мере прогрессирования заболевания цели паллиативной помощи могут меняться, при этом некоторые из них могут становиться приоритетными, а другие, наоборот, отступать на 2-й план. Следует обсуждать с пациентом и членами его семьи требуемый объем паллиативной помощи, помимо ситуации, когда больной не в состоянии сделать выбор. В последнем случае медицинский работник должен обсудить решение с одним или несколькими доверенными лицами, выбранными ранее самим пациентом (что оформляется в соответствии с законом) либо определяемыми по этическим принципам [5]. Решение, связанное с концом жизни больного и принимаемое его доверенным лицом, должно опираться на ценности и предпочтения пациента, если они известны, или в противном случае максимально учитывать интересы пациента [5].

Родители или опекуны по совету медицинского работника принимают решение, связанное с концом жизни ребенка. Поскольку дети считаются неспособными самостоятельно выносить такие решения, родители или опекуны должны руководствоваться их интересами [5, 25]. Однако следует прислушиваться к пожеланиям ребенка относительно таких вмешательств, которые могут быть обременительными, например некоторые виды лечения, обследования, мониторинг состояния. Врач должен рассказать родителям о реальной эффективности и тяжести таких вмешательств, а также о прогнозе заболевания и предполагаемом времени летального исхода. Родителям и близким родственникам больного ребенка следует говорить правду деликатно и осторожно, таким же образом принимая проявления вины, гнева и недоверия с их стороны. Поскольку возраст, в котором ребенок может активно участвовать в обсуждении паллиативной помощи, варьируется и только приблизительно соответствует хронологическому, он должен оцениваться индивидуально [26]. Принятие решения для подростков — более сложный процесс, т. к. они уже способны понимать происходящее и участвовать в принятии решения, но в то же время они могут стремиться продолжить лечение [27]. Следует организовать обсуждение ситуации подростком и его родителями. Также для душевного комфорта больного и членов его семьи необходимо поощрять семейные традиции, культурные и религиозные обычаи [28–30]. Наконец, для некоторых детей может быть важным продолжение школьных занятий.

Степень вовлечения работников здравоохранения в принятие решения должна соответствовать пожеланиям больного или его доверенного лица [31, 32]. Некоторым хочется, чтобы медицинские работники играли преимущественно совещательную роль, другие предпочитают, чтобы врачи принимали решения вместе с ними или даже за них. По желанию пациента его роль в процессе принятия решения может меняться по мере того, как заболевание прогрессирует и он становится более беспомощным.

Указания на будущее*

Большинство больных не составляют указаний на будущее. Однако многие взрослые пациенты, составившие такие указания, с течением времени не меняют своих предпочтений [33]. Несмотря на недостатки, допущенные в ряде исследований этого вопроса (например, когда указания выполнялись неточно или интерпретировались противоречиво) [34–38], ATS по-прежнему призывает к составлению указаний на будущее, т. к. они позволяют пациенту проинформировать других о своих пожеланиях. Следует поощрять больных, пожелавших составить указания на будущее (например, долгосрочную доверенность или прижизненное пожелание), и обсудить их с доверенными лицами и врачом, т. к. необходимо четко изложить цели и предпочтения пациента в конце его жизни относительно поддерживающих жизнь мероприятий (например, интубации, сердечно-легочной реанимации и т. д.). Копии этих предписаний должны быть переданы семье и близким людям больного и врачу, чтобы пациент был уверен в том, что его пожелания будут выполнены.

В определенных условиях указания на будущее могут использоваться и для подростков – например, при вероятности развития дыхательной недостаточности [39]. Обсуждение специфических видов лечения, таких как сердечно-легочная реанимация, может успокоить родителей подростка, которые будут уверены, что эти вмешательства не будут продолжаться при их тяжелой переносимости или отсутствии заметного эффекта.

Планирование и обеспечение помощи

С точки зрения удовлетворения всех потребностей пациента, его родственников, а также лиц, ухаживающих за больным, наиболее эффективно реализовать паллиативную помощь позволяет междисциплинарный подход [40, 41]. В междисциплинарную группу медицинских работников входят врач, медицинская сестра, социальный работник и в зависимости от обстоятельств – священнослужитель, добровольные помощники и консультанты. Дополнительно в группу могут входить духовный наставник пациента или его семьи, домашняя сиделка и врачи разных направлений (терапевт, профпатолог, логопед, пульмонолог, специалисты по музыко- и арт-терапии). Для больных детей и их семей может быть важным участие учителей, школьных медсестер и специалистов по музыко- и арт-терапии.

В условиях стационара организованная группа специалистов по паллиативной помощи может обеспечить скоординированный уход за больным [42].

Если такая группа отсутствует или пациент находится в ОИТ либо лечится амбулаторно, работу разных специалистов направляет лечащий врач. В хосписе оценить потребности пациента и организовать уход может медицинская сестра, при этом немаловажную поддержку оказывают социальные работники и священнослужители. Больной и его семья должны находиться под опекой членов группы по паллиативной помощи как во время пребывания в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Чрезвычайно важно, чтобы паллиативную помощь осуществляли одни и те же специалисты. Для пациентов детского возраста желательно создать педиатрическую группу паллиативной помощи.

Как правило, большинство больных одновременно получают и лечебно-восстановительную (продлевающую жизнь), и паллиативную помощь (рис. 1 и 2). Так, если можно достичь временного улучшения (например, при остром бронхите, приведшем к дыхательной недостаточности), можно провести лечение в течение определенного периода, но если обратимость этого процесса вызывает сомнения, роль паллиативной помощи будет преобладать над лечебно-восстановительными вмешательствами.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляют большую группу больных с распространенной хронической и в целом прогрессирующей легочной патологией. Недавно выполненные исследования показали, что такие пациенты реже получают паллиативную помощь в терминальный период заболевания, чем больные раком легкого [43]. Это несоответствие может быть связано с недостаточно хорошим взаимопониманием между медицинскими работниками и больным ХОБЛ в области паллиативной помощи. Согласно данным литературы, в такое недопонимание вносят вклад депрессии у больных ХОБЛ и недостаточное планирование будущей помощи [44].

Помощь в хосписе

Паллиативная помощь нередко предполагает пребывание больного в конце жизни в хосписе. В хосписе оказывают помощь пациенту в последней фазе некурабельного заболевания и его семье так, чтобы их жизнь оставалась максимально полноценной и комфортабельной [1, 45, 46]. Страховые системы *Medicaid*, *Medicare* и др. требуют от лечащего врача и медицинского руководителя хосписа подтверждения терминального состояния пациента, т. е. высокой вероятности того, что ожидаемая продолжительность жизни больного не превысит 6 мес. При этом важно понимать, что врач, выдающий такое заключение, не "гарантирует" смерть пациента в течение 6 мес.

* Указания на будущее (*advance directive*) – официальный документ, содержащий пожелания пациента относительно лечения и ухода за ним в случаях, когда пациент в силу заболевания не сможет самостоятельно выражать свою волю (нарушения сознания, кома и т. д.), включая виды медицинских мероприятий, которые будут или не будут выполняться в случае тяжелого (терминального) состояния пациента (переливание крови и кровезаменителей, сердечно-легочная реанимация, диагностические исследования, гемодиализ, назначения лекарственных препаратов, донорство тканей и органов, хирургические вмешательства, легочная вентиляция и т. д.). К указаниям на будущее относятся прижизненное пожелание (*living will*), долгосрочная доверенность (*durable power of attorney*) и отказ от реанимационных мероприятий (*do-not-resuscitate order*). – Прим. перев.

В реальной жизни, если пациент проживет в хосписе > 6 мес., *Medicare* и другие страховые системы продолжают оплачивать его пребывание там, если пациент по-прежнему имеет для этого показания [47, 48]. Кроме того, он должен дать письменное согласие на то, что в терминальной стадии заболевания ему будет оказываться только хосписная помощь и никакие другие услуги, предоставляемые *Medicare*, включая различные виды лечения [47]. От больных, поступающих в хоспис, не требуют отказа от реанимационных мероприятий. Согласно Акту о самоопределении пациента в рамках хосписных программ, спонсируемых *Medicare*, незаконно отказывать больному в такой помощи, если он хочет и дальше получать сердечно-легочную реанимационную поддержку. В таких случаях хоспис информирует пациента, что не может обеспечить сердечно-легочную реанимацию самостоятельно, но при возникновении такой необходимости будет вызвана реанимационная бригада службы скорой помощи. Отказ в хосписной помощи возможен в ситуации, если состояние больного неожиданно улучшилось.

Хосписная помощь может осуществляться в нескольких вариантах в зависимости от потребностей и пожеланий больного и его семьи. Хотя большинство больных предпочитают умирать дома, это не всегда возможно [49, 50]. Исследования показывают, что больные, умирающие в стационарах, предпочитают находиться в отделениях больниц в месте проживания, поскольку в экстренной ситуации они более доступны, чем хосписы и специализированные интернаты [49]. Умирающие дети со сложными медицинскими состояниями проводят в стационарах ~ 75 % времени и только ~ 15 % времени – дома [51]. Принципы страховой системы *Medicaid* по возмещению расходов на паллиативную и хосписную помощь во многом сходны с правилами *Medicare*; объем и формы услуг как для взрослых, так и для детей могут быть различными.

Больные с неопухолевыми заболеваниями легких в поздней стадии сталкиваются с множеством трудностей при получении направления в хоспис. Во-первых, если большинство взрослых больных раком легкого, направленные в хоспис, умирают в течение 6 мес., то на терминальных стадиях неопухолевых легочных патологий (например, ХОБЛ или интерстициальных заболеваний легких) труднее определить прогноз [52, 53]. Во-вторых, некоторые врачи неохотно обсуждают возможность хосписной помощи из-за недостатка навыков общения с пациентом на тему скорой смерти [54]. В-третьих, врачи не всегда знают, что хосписная помощь доступна и нераковым пациентам. Наконец, врачу могут быть просто неизвестны показания для направления таких больных в хоспис [55]. К счастью, эти трудности частично компенсируются ростом числа организаций, оказывающих медицинскую помощь на дому, в т. ч. паллиативную и хосписную.

В 1996 г. Национальный хосписный фонд опубликовал критерии для направления взрослых пациентов с поздними стадиями неонкологических

заболеваний легких в специализированные учреждения [56]. *Medicare* и другие страховые системы включили эти рекомендации в свои правила (табл. 5) [57], несмотря на то, что, по мнению некоторых исследователей, летальный исход в течение 6 мес. спрогнозирован недостаточно точно [52].

Таким образом, для оценки вероятности летального исхода в течение 6 мес. у больных ХОБЛ необходима валидизированная прогностическая модель. Индекс BODE (индекс массы тела, бронхиальная обструкция, одышка и физические способности) позволяет прогнозировать исход ХОБЛ в период от 12 до 52 мес., однако этот индекс не был валидизирован для определения риска летального исхода в течение 6 мес., превышающего 50 %, что необходимо для хосписной помощи [58]. Помимо BODE следует учитывать наличие сопутствующей патологии и быстро прогрессирующее течение заболевания. Предлагаются дополнительные критерии для направления в хоспис [59], к которым относят следующие ситуации:

1. Несмотря на оптимальное лечение, прогрессирование хронической легочной патологии приводит к тому, что пациент может умереть в любой момент от обычных интеркуррентных заболеваний, например бронхита.
2. У пациента имеются тяжелые инвалидизирующие проявления заболевания или ограничены физические возможности.
3. Пациент понимает приближение смерти и не хочет продлевать свои страдания.

Критерии для направления в хоспис детей с легочными заболеваниями поздних стадий в настоящее время отсутствуют.

Для родственников пациентов разработаны программы "передышки" [60], которые позволяют на время снять психологическую и физическую нагрузку, связанную с уходом за хроническим тяжелым или умирающим больным: пациента временно помещают в медицинское учреждение. Это особенно важно для супругов, пожилых родственников или семей с маленькими детьми, которые недополучают внимания и заботы и в связи с этим могут испытывать негативные чувства к умирающему. Родители должны знать, что всегда есть доступный альтернативный вариант, если дома ухаживать за умирающим ребенком затруднительно.

Альтернативное решение, связанное с концом жизни больного

Как правило, в терминальном состоянии пациенты начинают меньше потреблять воды и пищи. Некоторые из них сознательно прекращают пить и принимать пищу для ускорения летального исхода [61, 62]. Отказ от медицинского лечения, в т. ч. от искусственного кормления [63], – исторически признанное законное и этическое право больного в современной медицине [5, 64], однако сознательный отказ пациента не эквивалентен прекращению зондового питания и гидратации. Некоторые расцени-

вают это как суицид или как вариант крайней меры, терминальной седации, которые будут обсуждаться ниже [61, 62]. Не подтверждено, что дегидратация или отказ умирающих больных от пищи вызывает серьезные страдания [62], как и не доказано, что утоление жажды путем смачивания губ пациента вызывает значительную дегидратацию. Если умирающий больной, способный принимать самостоятельные решения, отказывается от пищи и питья, медицинский работник должен уважать это решение и продолжать паллиативную помощь пациенту и его семье. Если моральные принципы не позволяют человеку, оказывающему паллиативную помощь, участвовать в подобных ситуациях, он должен передать заботу о пациенте другому лицу.

Борьба с симптомами заболевания

Умирающий больной испытывает страх боли и одышки [65]. Таким образом, борьба с симптомами заболевания является одним из краеугольных камней паллиативной помощи [66]. При этом следует найти баланс между сохранением сознания больного и его способности к общению и достаточным облегчением симптомов болезни. Это достижимо благодаря фармакологической, психологической и духовной помощи, оказываемой опытным специалистом по уходу, который руководствуется результатами врачебного осмотра, балльной оценкой симптомов и психологического состояния больного и данными лабораторных исследований. В некоторых случаях из хосписа пациента переводят в стационар для адекватного купирования проявлений заболевания. Оптимальный контроль над симптомами требует постоянной повторной оценки состояния больного. Нередко полезную, хотя и не всегда точную, информацию о симптомах умирающего взрослого пациента, особенно о боли и тревожности, предоставляют члены его семьи [67]. Члены семьи больного не только помогают отслеживать проявления патологии и справляться с ними, но и могут утешить больного.

Родители и близкие родственники умирающего ребенка лучше других могут распознать минимальные изменения в его состоянии [68]. Они часто находят наиболее эффективные способы облегчения симптомов заболевания с помощью как медицинских, так и немедицинских средств. Врачи должны активно сотрудничать с родными пациентов. Также следует помнить, что препараты, применяемые для паллиативной помощи взрослым, не обязательно будут так же эффективны у детей, даже при коррекции дозировок по весу [68, 69]. Детям могут потребоваться другие лекарственные режимы из-за метаболических и анатомических особенностей.

Как у детей, так и у взрослых симптомы заболевания могут развиваться постепенно и последовательно требовать зондового питания, трахеостомии и механической вентиляции легких в домашних условиях. Хотя эти меры облегчают состояние и продлевают жизнь больного, медицинские работники должны реалистично настраивать пациента и его

семью и соотносить кратковременные и долгосрочные эффекты этих вмешательств с их возможной обременительностью. Более того, использование подобных методик не исключает, что в дальнейшем, когда они перестанут оказывать желаемый эффект или будут продлевать страдания больного, необходимо будет принимать решение о прекращении поддержки жизненно важных функций.

Борьба с одышкой

Одышка – главный симптом терминальной стадии легочных заболеваний любой этиологии. Например, почти все пациенты с ХОБЛ, участвовавшие в исследовании SUPPORT (*Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment* – исследование, изучавшее прогнозы и желаемые исходы и риски лечения), жаловались на одышку в течение последних 3 дней жизни [70, 71]. К сожалению, сегодня нет достаточно эффективных методов терапии различных форм одышки. Однако меры паллиативной помощи, включая регулярную оценку одышки, использование опиатов, консультации и координацию различных видов поддержки, нередко приводят к значительному облегчению (табл. 3). Лечение должно быть направлено как на физический, так и на психологический компоненты одышки. Для оценки тяжести одышки и эффективности лечения необходимо использовать визуальные или аналоговые шкалы [72–78]. Уже на ранних стадиях хронических прогрессирующих заболеваний легких (например, при появлении одышки на фоне повседневной активности) следует поощрять больных участвовать в программах легочной реабилитации, которые не только позволяют справляться с одышкой на данном этапе заболевания [79, 80], но могут облегчить состояние и в конце жизни. Подробное обсуждение мер по борьбе с одышкой у больных с первичным раком легкого или метастатическим поражением легких можно найти во многих источниках [81–85].

Одышка может уменьшаться при использовании в домашних условиях аппаратов для инвазивной или неинвазивной вентиляции легких и другого оборудования, которое выглядит пугающе для родственников [86–88]. Крайне важно обучить их работе с таким оборудованием, чтобы установить доверительные отношения с членами семьи больного и вызвать у них ощущение контроля над заболеванием. Особенно это касается родителей, поскольку дети весьма чувствительны к их душевному состоянию. Неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением обычно применяется для продления жизни, и политика некоторых стационаров ограничивать ее использование в ОИТ не может быть признана адекватной, когда речь идет об облегчении состояния умирающего больного [89].

Физиологический компонент одышки может быть уменьшен ингаляцией кислорода, неинвазивной вентиляцией с положительным давлением у больных с гиперкапнией либо обдуванием лица холодным воздухом из фена [90–92]. Опиаты и анксиолитики являются основными препаратами для лечения одышки

у взрослых и детей (табл. 4). Опиаты назначают перорально, подкожно либо внутривенно (табл. 4) [84, 93–96]. В единичных случаях описано ингаляционное применение опиатов через небулайзер [97], однако систематические обзоры показали, что небулизированные опиаты не более эффективны, чем плацебо [98].

Дозы препаратов должны корректироваться в соответствии с балльной оценкой одышки, при этом преследуют 2 цели: адекватно уменьшить выраженность симптома и минимизировать седативный эффект. С одышкой, сопровождаемой тревогой, можно бороться с помощью релаксирующей терапии, акупунктуры или других методов альтернативной медицины [99]. У больных с избыточной секрецией слизи полезным дополнением к терапии одышки могут быть муколитики и нечастые курсы антибиотиков [100]. У пациентов с хроническими легочными заболеваниями на поздних стадиях традиционно используется кислород, однако доказательства его эффективности при отсутствии гипоксемии весьма ограничены [101].

Периодически высказываются сомнения относительно этичности применения опиатов для уменьшения одышки и боли: считается, что опиаты могут ускорить летальный исход за счет угнетения дыхания. Однако несколько обсервационных наблюдений не подтвердили, что адекватное использование этих препаратов ускоряет смерть больного [102–104]. Более того, принцип "двойного эффекта" касается потенциального вреда опиатов при паллиативной помощи [105]. Хотя этот принцип критикуется [106], он гласит, что облегчение страданий больного является достаточным обоснованием для использования опиатов для борьбы с одышкой и болью: даже если эти препараты ускоряют наступление смерти, их применение все равно морально оправдано, если медицинский работник намеревался уменьшить выраженность симптомов заболевания. В соответствии с этим принципом врачи должны титровать дозы опиатов в зависимости от их эффекта, т. е. выбор дозы и кратности введения должен основываться на частой оценке одышки по шкалам или физиологическим проявлениям. Назначение доз опиатов, превышающих необходимые для уменьшения симптомов, является противозаконным (за исключением штата Орегона и некоторых европейских стран) и сомнительным с моральной точки зрения, поскольку не имеет целью облегчение состояния больного.

Борьба с болью

Умиравшие больные часто (но не обязательно) испытывают боль. Около $1/2$ взрослых больных раком, по наблюдению их родственников, жалуются на боль, которая в 50 % случаев является умеренной или тяжелой [107, 108]. Также родственники часто сообщают, что в конце жизни пациента боль лечится неадекватно [70]. Боль – это не просто физический симптом, она имеет социальный, психологический и духовный аспекты [109], каждый из которых должен быть оценен в активном сотрудничестве с паци-

ентом. У умирающих больных анализ боли по функциональной шкале [110, 111] является жизненно важным признаком [112, 113].

У детей нередко причиной боли становятся как сама патология, так и диагностические и лечебные процедуры [114, 115]. Действительно, если во время 1-й процедуры обезболивание выполнено неадекватно, при последующих дети могут испытывать более сильную боль [116]. Следовательно, рекомендуется проводить процедуру в присутствии родителей, вводить анальгетики и анксиолитики до ее начала, применять местные анестетики и отвлекающие методики, а также информировать пациентов. Эти дополнительные меры позволяют избежать негативного отношения детей и взрослых к дальнейшему лечению.

В мире широко используется принятая ВОЗ концепция "ступенчатой анальгезии", в которой легкая боль лечится ацетаминофеном и нестероидными противовоспалительными препаратами и только затем по мере ее утяжеления добавляются опиаты и адьювантные средства (кортикостероиды, трициклические антидепрессанты и т. д.) [112, 117]. Хотя опиаты считаются средствами 1-й линии при лечении тяжелой боли независимо от ее причины, нейропатическая боль трудно поддается монотерапии опиатами и может потребовать назначения дополнительных средств, в т. ч. трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов, кортикостероидов, местных анестетиков, нейролептиков, α_2 -адреномиметиков (например, клонидина) и баклофена [118, 119].

Первоначальные дозы опиатов для лечения боли приведены в табл. 4. Дополнительные рекомендации по дозированию опиатов и способам их введения имеются в других источниках [11, 12, 112, 117, 120–128]. Поскольку строгое выполнение рекомендаций по дозированию может не принести пациенту облегчения, каждый врач должен относиться к ним только как к общему руководству. Адекватной считается такая доза, которая уменьшает выраженность симптомов; максимальной дозы для опиатов не существует. В трудных случаях может потребоваться консультация специалиста по паллиативной помощи или анальгезирующей терапии [129, 130].

С физическим аспектом боли у большинства больных можно успешно бороться с помощью перорального или комбинированного (перорального и внутривенного либо подкожного) введения опиатов. Трансдермальные опиаты должны применяться только при хронической стабильной боли или одышке. Если у пациента вследствие предшествующего использования опиатов развилась толерантность к ним, начальные дозы должны быть выше, чем приведенные в табл. 4. Рефрактерная боль также обычно требует повышения доз. Критерием неэффективной борьбы с болью является не только невозможность лечения и оценки ее с помощью функциональной шкалы, но и подозрения пациента, его родственников и медицинских работников в формировании зависимости и толерантности.

Ожидаемым побочным эффектом опиатов являются запоры, поэтому одновременно с началом их

применения следует стимулировать кишечник и размягчать каловые массы. Дозы таких препаратов следует регулировать по достижению желаемого результата и повышать при увеличении количества опиатов. У некоторых больных развиваются другие побочные эффекты, например тошнота, которая непостоянна и уменьшается при приеме противорвотных средств (прохлорперазина или метоклопрамида). При персистирующей тошноте можно попробовать сменить опиат [124]. Сонливость в начале лечения опиатами также нередко транзиторная, и через несколько дней или недель лечения исчезает [124].

В отдельных случаях традиционная паллиативная терапия в конце жизни больного неэффективна [131]. В таких ситуациях некоторые клиницисты советуют применять терминальную, или тотальную, седацию [61, 62, 132]. Недавно ее стали называть "паллиативной седацией", скрытый смысл которой состоит в том, что она ускоряет смерть больного [133–136]. Обычно это облегчение рефрактерной боли, одышки, делирия, кашля или других страданий с помощью лекарственных препаратов, вызывающих седацию у больного, который близок к смерти [137, 138]. В связи с тем, что стандартизованного определения паллиативной седации нет, а экспертиза паллиативной помощи широко варьируется, сообщения о ее использовании также достаточно разнообразны [138]. Часто с этой целью применяют бензодиазепины или барбитураты [61, 137, 138].

Целью этого метода является облегчение симптомов заболевания, поэтому дозы препаратов определяются комфортностью состояния пациента: у некоторых больных эффект может быть достигнут при легкой, а у других – при глубокой седации. Паллиативная седация сама по себе не исключает использования искусственного питания и гидратации, но часто проводится без таковых. Тем не менее, в отличие от эвтаназии или ассистированного суицида, она помогает облегчить непереносимые страдания больного, а не вызвать его смерть. Хотя эти процедуры не регулируются законодательно, в 1997 г. Верховный Суд США единодушно признал их различия, что некоторыми было воспринято как весомая юридическая поддержка паллиативной седации [64, 139]. Поскольку их цели разнятся, то и дозы препаратов и мониторинг эффекта также существенно отличаются. Однако в некоторых случаях цели паллиативной седации вуалировались (например, намерение ускорить смерть больного выдавалось за стремление уменьшить симптомы болезни) [138]. Поэтому, поскольку паллиативная седация часто не предусматривает искусственного питания и гидратации, возникают вопросы о ее этических аспектах [140].

Следующие рекомендации предназначены для врачей, которые склоняются к использованию паллиативной седации без искусственного питания и гидратации.

1. Поскольку пациенты, у которых традиционная паллиативная помощь неэффективна, встречаются нечасто, следует проконсультироваться у ответственного специалиста, чтобы понять, в са-

мом ли деле пациент продолжает страдать, получая поддержку в полном объеме.

2. Следует подробно обсудить вариант паллиативной седации с отказом от пищи и питья с пациентом или его доверенным лицом и родственниками и удостовериться, что они понимают, о чем идет речь.
3. Стоит получить консультацию психиатра, чтобы оценить, нет ли у пациента курабельного ментального расстройства (например, депрессии), которое может быть причиной его страданий.
4. Применение данной процедуры следует обсудить с этическим комитетом больницы или другими подобными организациями. Если моральные принципы клинициста не позволяют ему участвовать в паллиативной седации, он должен передать пациента другому медицинскому работнику.

У умирающих пациентов делирий может маскироваться болью (и наоборот) и вызывать ошибочную интерпретацию клинической картины, особенно в ОИТ [141, 142]. Так, он с большей вероятностью, чем боль, может заставить умирающего больного стонать. Напротив, возбуждение у пациента с делирием может быть единственным признаком боли и служить показанием к назначению анальгетиков или других вмешательств одновременно с выявлением ее причины.

Борьба с психологическими и духовными страданиями

У пациентов с легочными заболеваниями поздних стадий часто возникают психологические расстройства [70, 143–152]. У них выше риск развития депрессии, тревожности и панических атак, чем у здоровых. Одышка является частой причиной тревожности и панических атак, однако есть вероятность и противоположной зависимости: тревожность может стать причиной одышки. Такие психологические состояния снижают качество жизни больных, ухудшают эффективность неотложной терапии при обострениях и приводят к учащению госпитализаций [153].

Исследования с участием взрослых пациентов хосписов показали, что боль и связанные с ней симптомы нередко связаны с тревожностью, но еще чаще – с депрессией [154]. Клиницисты отмечают, что она сопровождается желанием сократить продолжительность жизни мероприятия, которые меняются после успешного лечения депрессии [155]. Таким образом, намерения пациента в конце жизни должны повторно оцениваться по истечении времени, достаточного для получения результата антидепрессивной терапии (при этом показаны быстродействующие антидепрессанты, например метилфенидат).

Помимо этого, депрессию нередко испытывают лица, ухаживающие за больными с терминальным легочным заболеванием. По данным исследований, до $\frac{1}{3}$ из них имеют риск развития клинически значимой депрессии. Наибольший риск депрессии имеют лица, которые ухаживают за больными, находящимися на вентиляции легких – в медицинских учреждениях или дома [156, 157]. Врачи должны наблюдать за такими людьми, обсуждать с ними вероятные поводы для развития нервных расстройств, предлагать помощь либо консультацию.

Подходы к лечению пациента с депрессией, тревогой, паническими атаками включают в себя консультации и / или фармакотерапию. Исследования по лекарственной терапии депрессии у больных ХОБЛ дали неоднозначные результаты [158, 159], однако антидепрессанты являются наиболее предпочтительной группой препаратов, особенно если консультация не принесла улучшения. Так, в рандомизированном клиническом исследовании нортриптилина получено значительное уменьшение тревожности и депрессии у больных ХОБЛ [160]. Также используются метилфенидат (когда нужно быстро получить результат, если у пациента нет возбуждения и противопоказаний), ингибиторы обратного захвата серотонина, реже — трициклические антидепрессанты. Выбор препарата зависит от его потенциальной эффективности и скорости начала действия с учетом побочных эффектов и потенциальной выгоды для больного (например, отдельные трициклические антидепрессанты также могут уменьшить бессонницу).

При тревожности применяют бензодиазепины и буспирон, тогда как при панических атаках — ингибиторы обратного захвата серотонина [161]. Также могут быть эффективными нефармакологические методы лечения, такие как когнитивно-поведенческая терапия.

Ажитированный делирий может развиваться при надвигающейся смерти или во время госпитализации в ОИТ [141, 162, 163]. Начать его лечение можно с галоперидола, если нужно быстро уменьшить выраженность симптомов [141, 163]. Больным с пролонгированным возбуждением может потребоваться длительное лечение комбинацией препаратов (например, пероральным галоперидолом или нейролептиками 2-го поколения в сочетании с бензодиазепином) [162, 164, 165]. Подробные сведения о фармакотерапии депрессии, тревожности, панических атак и делирия можно найти во многих источниках [10, 11, 13, 161, 166–171]. Госпитализированным больным, особенно помещенным в ОИТ, требуются минимизация окружающих раздражителей (например, шума), нормализация смены дня и ночи и восстановление личностной и временной ориентации. Этого можно достичь с помощью простых способов: использования берушей и светонепроницаемой маски для глаз, уменьшения громкости звуковой сигнализации, частых ориентирующих пациента реплик, облегчения доступа к нему членов семьи, персонального подбора музыки, прослушиваемой через наушники, уменьшения освещенности в ночное время.

У многих пациентов хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание вызывает мысли о смысле и целях существования и судьбе, сожаления и т. д. Уметь ответить на вопросы в форме, приемлемой и удовлетворительной для умирающего, — важная задача, своего рода "душевное лекарство". Это поможет улучшить эмоциональное состояние больного и уменьшить физические страдания в оставшийся период его жизни [172]. Большинство врачей пренебрегают этим аспектом лечения. В литературе описаны методы оказания духовной помощи при

прогрессирующих и фатальных заболеваниях [172]. Предполагается, что она обязательно должна быть сфокусирована на пациенте, в то время как врач выполняет только вспомогательную функцию. Его усилия не заменяют вклад других лиц (медсестер, представителей духовенства), но направлены на то, чтобы помочь пациенту использовать все ресурсы (личные, религиозные, общественные), необходимые для решения его душевных проблем.

E.J.Cassell описал страдания, связанные со страхом, восприятием заболевания или беспокойством о будущем [173–175]. Одни и те же проблемы могут иметь разное значение для разных пациентов. Как отмечалось выше, современные врачи, обращая больше внимания на объективные данные, чем на чувства и эмоции больного, часто не умеют выслушать рассказ пациента о его тревогах. Для больного крайне важно, когда человек, оказывающий помощь, может участливо выслушать его, даже если он не в состоянии дать ответы на философские вопросы бытия.

Еще более значимо, когда ухаживающий за больным персонал может профессионально оказать ему весомую поддержку. Страдания, связанные с жизненными философскими проблемами, не поддаются фармакотерапии. Следует использовать любой шанс для того, чтобы оценить душевное состояние больного и помочь ему самому и его родственникам сочувственным общением или поощрением в стремлении обратиться за духовной помощью. Междисциплинарный подход (совместная работа медика, социального работника и религиозного наставника) повышает вероятность того, что духовные нужды пациента и его семьи будут удовлетворены.

Психологические потребности умирающих детей и подростков, а также ухаживающих за ними членов семьи и профессионалов тоже должны своевременно распознаваться и удовлетворяться соответствующим образом [4, 10, 16, 27, 31, 69, 176–182]. Время от времени для облегчения страданий умирающего ребенка могут требоваться лекарства, поведенческая терапия или психотерапия. Детям школьного возраста важно общаться с друзьями и участвовать в школьной жизни — необходимо поощрять их в этом стремлении. Особенно большие трудности могут быть у подростков, т. к. они пытаются сохранить самостоятельность и прежний образ жизни, хотя по мере прогрессирования болезни все больше нуждаются в посторонней помощи. У детей младшего возраста хороший результат дают нефармакологические методы, в т. ч. общение с другими детьми, отвлечение внимания от болезни, массаж и другие медицинские методики. Специалисты по детству и другой персонал, обученный работе с детьми, могут многое сделать для облегчения страданий больного ребенка.

Прекращение механической вентиляции легких

Принятие решения

Механическую вентиляцию легких часто отменяют в ОИТ [183], но решение об этом может приниматься и в специализированных медицинских учреждениях

и даже дома [184]. Врач должен начать обсуждение возможности прекращения вентиляции легких, когда этот вопрос поднимает сам пациент или его доверенное лицо или когда сами медицинские работники приходят к мнению, что она уже не соответствует целям ведения пациента или становится более обременительной, чем полезной. Если больной не может самостоятельно принимать решения, это делается либо на основании его предыдущих пожеланий, либо выбранным пациентом доверенным лицом. При отсутствии специальных указаний решение принимается, как правило, совместно врачами и доверенными лицами больного [185].

Принятие решения об отмене лечения — это всегда процесс, причем иногда длительный и эмоциональный. Цели и объем терапии следует всегда обсуждать заранее во всех лечебных учреждениях, особенно в ОИТ [186, 187]. Встречи с родственниками больного должны проводиться в ОИТ настолько часто, насколько это позволяет состояние пациента. Все лечебно-восстановительные мероприятия должны рассматриваться как временные вмешательства при систематической оценке того, соответствует ли терапии своим задачам. Если пациент или его родственники будут получать информацию регулярно, они будут лучше подготовлены к моменту, когда лечение перестанет быть эффективным.

Лечащий врач должен стимулировать обсуждение этой ситуации, которое должно проходить в доверительной форме с участием пациента, всех его доверенных лиц и членов медицинского коллектива. Хотя существуют подробные руководства и вспомогательные материалы [19–24], врачам нередко бывает трудно организовать такую беседу. Исследования по оказанию помощи в конце жизни детям и взрослым с муковисцидозом показали, что в обычной практике медики не обсуждают помощь больному в конце его жизни либо делают это при приближении смерти. Так, в одной из работ большинство больных детей в последние 12 ч жизни продолжали получать внутривенные антибиотики и даже пероральные витамины; это позволяет предположить, что паллиативная помощь в полной мере не оказывалась [89]. В другом исследовании с участием больных с терминальной стадией муковисцидоза у 40 % из них паллиативная помощь не обсуждалась до последнего месяца жизни, а у 25 % — вообще не обсуждалась [189].

Иногда, особенно в конфликтных ситуациях, целесообразно, прежде чем рекомендовать прекращение механической вентиляции, сначала проанализировать состояние больного, цели лечения, его предшествующие пожелания относительно подобных обстоятельств, опыт его родственников и их отношение к такой ситуации и ее исходам. Затем врач должен предложить возможные варианты лечения. Такой подход с большей долей вероятности приведет к принятию совместного решения [189].

Принимая решение, важно учитывать чувства и интересы пациента и его доверенных лиц [189]. Это подразумевает внимание к культурным и духовным ценностям больного и его семьи [28–30, 190–192].

В такие периоды особенно полезны профессиональный уход за больным, религиозная и хосписная помощь [186]. Согласие между медицинскими работниками, больным и его родственниками часто достигается, если медики затрачивают на этот процесс достаточно времени и сил и делают это умело и деликатно (табл. 2) [185].

Немаловажный аспект таких обсуждений состоит в том, что для душевного комфорта пациента и его родственников речь должна идти не только о прекращении лечения, но и о том, какая поддержка будет оказываться. Кроме того, в ходе беседы следует разработать индивидуальный план ведения больного, включающий, например, музыкотерапию, чтение проповедей и другие духовные мероприятия [193], отпевание, общение с семьей и друзьями. Родители больного ребенка иногда могут найти определенные виды деятельности для его последнего периода жизни после отключения вентиляционной поддержки: например, купать его, одевать, держать на руках или катать на крутящемся кресле [194].

Если решение о прекращении механической вентиляции все-таки принято, следует прийти к единому мнению, как и когда это будет сделано и кто будет при этом присутствовать, особенно если это произойдет в домашних условиях. Семья больного должна сознавать, что трудно прогнозировать, насколько долго у пациента будет сохраняться дыхание после прекращения вентиляции. Родственники должны быть предупреждены заранее, что они в домашних условиях либо в другом медицинском учреждении будут присутствовать при умирании больного, и должны быть уверены, что все неприятные явления будут сведены к минимуму или корректно устранены медицинскими работниками [113].

Процесс отключения механической вентиляции

Не существует единого способа прекратить лечение в конце жизни больного, это касается и отмены легочной вентиляции [195–200]. Применяется как терминальная экстубация (удаление эндотрахеальной трубки), так и терминальное отвыкание от аппарата (постепенное уменьшение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и / или частоты навязанной вентиляции). Выбор метода основан на балансе между обременительностью и выгодностью для больного с учетом его пожеланий (или доверенного лица), которыми руководствуются при принятии всех медицинских решений. Пациент (если позволяет состояние) и его семья также должны участвовать в обсуждении метода прекращения вентиляции.

Следует оценить уровень сознания пациента с помощью словесных или тактильных стимулов, прекратить введение блокаторов нервно-мышечной передачи, если они использовались прежде. Для облегчения любых проявлений одышки после отмены механической вентиляции назначают опиаты и бензодиазепины в дозах, обеспечивающих комфортное состояние (табл. 3 и 4). Бензодиазепины также уменьшают тревожность и беспокойство и оказывают седативное действие. Медицинские работники

должны быть предупредительными, особенно в условиях ОИТ, и регулярно оценивать одышку и боль после прекращения легочной вентиляции.

В любых медицинских учреждениях медицинские работники после прекращения механической вентиляции должны продолжать титровать дозы опиатов и бензодиазепинов для необходимого контроля любых проявлений дискомфорта. Пациенты, находящиеся в ОИТ, после прекращения искусственной вентиляции, могут нуждаться в таком тщательном мониторинге состояния, что должны оставаться в ОИТ и далее [6]. Для других пребывание в ОИТ может быть предпочтительным в связи с круглосуточным уходом и привычностью обстановки для семьи больного. Если нет возможности содержать пациента в ОИТ и паллиативная помощь в необходимом объеме может оказываться в других стационарных условиях, после экстубации пациента можно выписать [6].

Перед прекращением вентиляции обычно отменяют антибиотики и другое лечение, продлевающее жизнь, особенно внутривенное введение жидкостей, которое может вызвать застойные явления в легких.

Некоторые клиницисты предпочитают в терминальном состоянии больного проводить экстубацию, другие – отлучение от вентиляционного аппарата, что позволяет избежать шумного хриплого дыхания, которое обусловлено скоплением секрета в дыхательных путях и может вызвать беспокойство родственников больного [199, 201]. Клиницисты должны владеть обоими методами прекращения вентиляции. Также врачи должны знать, что существуют неоднозначные мнения о терминальной отмене вентиляции [127]. Если наложена трахеостома, вентиляция прекращается таким же образом, как и у интубированного пациента. Медицинский работник должен находиться рядом с больным и его родственниками до наступления смерти.

Шумное дыхание, вызванное скоплением слизи в дыхательных путях, присутствует примерно у $1/4$ таких больных. Оно получило название "хрипов умирающего" [201]. Иногда, слыша его, родственники испытывают стресс, даже если они уверены, что пациент не испытывает страданий. Допускаются попытки уменьшить или устранить хрипы. Если шумное дыхание связано с бронхиальным секретом, эффект дают прекращение внутривенного введения жидкости и назначение антихолинэргических препаратов [201]. Шумное дыхание, обусловленное непосредственно легочной патологией, как правило, резистентно к терапии.

В минуты перед смертью у пациента может развиться агональное дыхание – медленное, нерегулярное и шумное, похожее на бульканье, икоту или удушье [202, 203]. Следует заранее проинформировать об этом явлении родственников, чтобы они понимали, что это часть процесса умирания, а не проявление страданий больного. Однако если употребляется термин "агональное дыхание", это не означает, что пациент находится в агонии. Сами по себе "хрипы умирающего" и агональное дыхание не являются показаниями к повышению дозы опиатов.

Помощь семье умершего

Паллиативная помощь больному прекращается в момент его смерти, но страдания его родственников продолжаются и могут потребовать помощи в связи с утратой близкого человека (рис. 1 и 2) [108, 204]. Пульмонологи и специалисты по медицине критических состояний должны предусмотреть возможность психологических консультаций как до, так и после смерти пациента [205]. К этому процессу должны привлекаться социальные работники, медицинские сестры, специалисты по психологической помощи. Медицинские работники должны подготовить родственников к предстоящей скорби и направить в соответствующие службы – спонсируемые хосписами специализированные группы поддержки [41, 206, 207].

Конференции, посвященные концу жизни и ориентированные на родственников умирающего больного, предоставляют возможность семьям таких пациентов пообщаться и получить информацию о возможных проблемах, что, как было показано, снижает у них риск последующих эмоциональных расстройств [208, 209]. На таких конференциях внимание уделяется главным образом выслушиванию людей и сочувствию им [201].

Если члены семьи умирающего больного тесно общались с медицинскими работниками, посещение похоронных и мемориальных служб может оказывать терапевтическое воздействие как на родственников умершего, так и на медицинских работников [211]. Этой же цели могут служить открытки и письма с соболезнованиями [206].

Если умирает ребенок, его родителям и близким родственникам может потребоваться расширенная психологическая консультация [212]. Врачи должны поощрять обсуждение того, что произошло и может произойти в будущем. Братья и сестры умершего ребенка могут испытывать страх за собственное здоровье или чувствовать ответственность за смерть брата либо сестры, а более старшие дети могут ощущать моральные трудности в связи с возвращением в школу [212]. Такие ситуации должны прогнозироваться заранее, и следует объяснить родителям, как деликатно обсудить эти проблемы с другими детьми. Семья должна иметь возможность получить консультацию специалиста по проблемам, связанным с утратой близкого человека.

Члены группы паллиативной помощи могут получить ощутимую пользу, собравшись через несколько недель после смерти больного [213], что позволит повторно проанализировать ведение пациента и послужит образовательным целям и повышению квалификации. Родители покойного ребенка или близкие родственники умершего взрослого также могут встретиться с медицинскими работниками спустя несколько недель после смерти пациента. Это даст врачам возможность ответить на многие вопросы, особенно если проводилось вскрытие, проверить самочувствие родственников, а семье умершего – поблагодарить медицинских работников, оказывавших помощь пациенту.

Проблемы паллиативной помощи

Одним из препятствий своевременного начала паллиативной помощи является неловкость, которую испытывают некоторые врачи при доверительном обсуждении с пациентом их ведения в конце жизни [89, 188]. Такое обсуждение может пройти легче после консультации со специалистами по паллиативной помощи. Другой проблемой является неопределенность кратковременного прогноза у многих больных с поздними стадиями неонкологических легочных заболеваний и у большинства больных ОИТ [52, 71, 214–216]. Дополнительные трудности возникают из-за недостатка знаний и навыков, необходимых для оказания адекватной паллиативной помощи, проблем денежной компенсации и времени, требуемого для адекватной помощи умирающему больному. Наконец, определенный вклад в проблемы паллиативной помощи вносит стресс, сопровождающий работу профессионалов и членов семьи, ухаживающих за больным [217–220].

У детей препятствием в оказании паллиативной помощи является то, что система педиатрической паллиативной помощи в США построена на модели, предназначенной для взрослых больных и принятой в *Medicare*. В связи с этим *Medicaid* и другие страховые компании иногда не компенсируют денежные затраты на некоторые виды паллиативного лечения, например, антибиотики или длительную вентиляцию легких в домашних условиях. Помимо этого, отсутствуют четко сформулированные критерии направления в хоспис неонкологических пациентов детского возраста. Наконец, во многие программы паллиативной помощи не включена педиатрическая экспертиза.

Разработка программ, обучение и исследования по паллиативной помощи

Члены ATS должны поощрять разработку местных клинических программ по паллиативной помощи в стационарах и других учреждениях здравоохранения, а также в институтах и профессиональных обществах. Они должны быть осведомлены о веб-ресурсах, предоставляющих обучающие материалы по паллиативной помощи для практикующих врачей. В качестве примера можно привести сайты Центра развернутой паллиативной помощи (<http://www.capc.org>) и фонда *Robert Wood Johnson* (<http://www.promotingexcellence.org>). Членами рабочей группы по помощи в критических состояниях в конце жизни, спонсируемой этим фондом, разработан перечень критериев качества паллиативной помощи в ОИТ [221]. Американский колледж торакальных врачей (АССР) и Общество медицины критических состояний (*Society of Critical Care Medicine*) опубликовали полезные клинические рекомендации по паллиативной помощи и критическим состояниям на фоне легочных заболеваний соответственно [127, 222]. Кроме того, этический комитет АССР разместил в Интернете обширный библиографический список по этой проблеме [222].

В более широком, национальном и международном, значении ATS стимулирует исследования, развивающие оптимальную практику паллиативной помощи и улучшающие клинические исходы. ATS сотрудничает с другими организациями здравоохранения [3, 14, 31, 127, 222–227] для дальнейшего развития обучения и изучения этой темы.

Профессиональное обучение и поддержка научных исследований по паллиативной помощи являются факторами, улучшающими клиническую практику в области паллиативной помощи. Обязательной целью ATS является гарантия того, что все больные с поздними стадиями легочных заболеваний или критическими состояниями и их родственники будут иметь доступ к паллиативной помощи, которая будет отвечать их потребностям.

Документ подготовлен подкомитетом Ассамблеи ATS по критическим состояниям.

Литература

1. *Saunders C.* The evolution of palliative care. *J. Roy. Soc. Med.* 2001; 94: 430–432.
2. World Health Organization. WHO definition of palliative care-2005. [Internet] [accessed April 18, 2005]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html>
3. Institute of Medicine, Committee on Care at the End of Life. *Approaching death: improving care at the end of life.* Washington, DC: National Academy Press; 1997.
4. *Field M.J., Behrman R.E., eds.* When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families. Washington, DC: National Academies Press; 2003.
5. American Thoracic Society. Withholding and withdrawing of lifesustaining therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 726–731.
6. American Thoracic Society. Fair allocation of intensive care unit resources. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1282–1301.
7. *Beauchamp T.L., Childress J.F.* Principles of biomedical ethics, 5th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
8. *Jones J., Hunter D.* Consensus methods for medical and health services research. *Br. Med. J.* 1995; 311: 376–380.
9. *Moore C.M.* Group techniques for idea building. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1994.
10. *Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds.* Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2004.
11. *Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds.* Principles and practice of palliative care and supportive oncology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
12. *Carter B.S., Levetown M., eds.* Palliative care for infants, children, and adolescents: a practical handbook. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2004.
13. *Abraham J.L.* A physician's guide to pain and symptom management in cancer patients. 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2005.
14. *Snyder L., Quill T.E.* Physician's guide to end-of-life care. Philadelphia: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; 2001.
15. *Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds.* Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001.

16. *Davies B., Summer L.H.* Special consideration for children in palliative medicine. In: Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 822–831.
17. *Feudtner C., Hays R.M., Haynes G. et al.* Deaths attributed to pediatric complex chronic conditions: national trends and implications for supportive care services. *Pediatrics* 2001; 107: 99–103.
18. *Wilfond B., Taussig L.M.* Cystic fibrosis: clinical overview. In: Taussig L.M., Landau L.I., eds. Textbook of pediatric pulmonary medicine. St. Louis, MO: Mosby Yearbook; 1999. 982–990.
19. *von Gunten C.F., Ferris F.D., Emanuel L.L.* The patient-physician relationship: ensuring competency in end-of-life care: communication and relational skills. *J. A. M. A.* 2000; 284: 3051–3057.
20. *Emanuel L.L., von Gunten C.F., Ferris F.D.* The education in palliative and end-of-life care (EPEC) curriculum: the EPEC project-1999 [Internet] [accessed March 6, 2006]. Available from: <http://epec.net/EPEC/Webpages/index.cfm>
21. *Buckman R.* How to break bad news: a guide for health care professionals. 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1992.
22. *Curtis J.R., Patrick D.L.* How to discuss dying and death in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 85–102.
23. *Lo B., Quill T.E., Tulsky J.* Discussing palliative care with patients. In: Snyder L., Quill T.E., eds. Physician's guide to end-of-life care. Philadelphia: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; 2001. 3–18. American Thoracic Society Documents 923.
24. *Curtis J.R.* Communicating about end-of-life care with patients and families in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 363–380.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Ethics and the care of critically ill infants and children. *Pediatrics* 1996; 98: 149–152.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995; 95: 314–317.
27. *Stevens M.M.* Care of the dying child and adolescent: family adjustment and support. In: Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 806–822.
28. *Blackhall L.J., Murphy S.T., Frank G. et al.* Ethnicity and attitudes toward patient autonomy. *J. A. M. A.* 1995; 274: 820–825.
29. *Kagawa-Singer M., Blackhall L.J.* Negotiating cross-cultural issues at the end of life: "you got to go where he lives." *J. A. M. A.* 2001; 286: 2993–3001.
30. *Schostak R.Z.* Jewish ethical guidelines for resuscitation and artificial nutrition and hydration of the dying elderly. *J. Med. Ethics* 1994; 20: 93–100.
31. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. *Pediatrics* 2000; 106: 351–357.
32. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Making health care decisions: the ethical and legal implications of informed consent in the patient-practitioner relationship. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1982.
33. *Danis M., Garrett J., Harris R., Patrick D.L.* Stability of choices about life-sustaining treatments. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 567–573.
34. *Danis M., Southerland L.I., Garrett J.M. et al.* A prospective study of advance directives for life-sustaining care. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 882–888.
35. *Thompson T., Barbour R., Schwartz L.* Adherence to advance directives in critical care decision making: vignette study. *Br. Med. J.* 2003; 327: 1011–1014.
36. *Dobalian A.* Nursing facility compliance with do-not-hospitalize orders. *Gerontologist* 2004; 44: 159–165.
37. *Hardin S.B., Yusufaly Y.A.* Difficult end-of-life treatment decisions: do other factors trump advance directives? *Arch. Intern Med.* 2004; 164: 1531–1533.
38. *McGee G.* Paper shields: why advance directives still don't work. *Princet J. Bioeth.* 1998; 1: 42–57.
39. *McAliley L.G., Hudson-Barr D.C., Gunning R.S., Rowbottom L.A.* The use of advance directives with adolescents. *Pediatr. Nurs.* 2000; 26: 471–480.
40. *Hearn J., Higginson I.J.* Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat. Med.* 1998; 12: 317–332.
41. *Morrison R.S., Meier D.E.* Palliative care. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2582–2590.
42. *Campbell M.L., Frank R.R.* Experience with an end-of-life practice at a university hospital. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 197–202.
43. *Au D.H., Udriș E.M., Fihn S.D. et al.* Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 326–331.
44. *Curtis J.R., Engelberg R.A., Wenrich M.D., Au D.H.* Communication about palliative care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Palliat. Care* 2005; 21: 157–164.
45. National Hospice Foundation. Consumers guide to selecting a hospice-2000 [Internet] [accessed March 6, 2006]. Available from: <http://www.nhpco.org/i4a/pages/Index.cfm?pageID53254>
46. *Saunders C., Kastenbaum R., eds.* Hospice care on the international scene. New York: Springer Pub. Co; 1997. The Springer series on death and suicide.
47. Centers for Medicare and Medicaid Services. Medicare hospice benefits [Internet] [accessed March 6, 2006]. Available from: <http://www.medicare.gov/publications/pubs/pdf/02154.pdf>
48. National Hospice Foundation. Consumers guide to the Medicare hospice benefit-2000 [Internet] [accessed March 6, 2006]. Available from: http://www.americanhospice.org/index.php?option=com_content&task=view&id542&Itemid58
49. *Pritchard R.S., Fisher E.S., Teno J.M. et al.* Influence of patient preferences and local health system characteristics on the place of death. SUPPORT investigators (Study to understand prognoses and preferences for risks and outcomes of treatment). *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 1242–1250.
50. *Guthrie B., Nelson M., Gazzard B.* Are people with HIV in London able to die where they plan? *AIDS Care* 1996; 8: 709–713.
51. *Feudtner C., Silveira M.J., Christakis D.A.* Where do children with complex chronic conditions die? Patterns in Washington State, 1980–1998. *Pediatrics* 2002; 109: 656–660.
52. *Fox E., Landrum-McNiff K., Zhong Z. et al.* SUPPORT investigators. Evaluation of prognostic criteria for deter-

- mining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart, or liver disease. *J. A. M. A.* 1999; 282: 1638–1645.
53. *Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al.* Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. A. M. A.* 1995; 274: 1852–1857.
 54. *Meier D.E., Morrison R.S., Cassel C.K.* Improving palliative care. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 225–230.
 55. *Brickner L., Scannell K., Margaret S., Ackerson L.* Barriers to hospice care and referrals: survey of physicians' knowledge, attitudes, and perceptions in a health maintenance organization. *J. Palliat. Med.* 2004; 7: 411–418.
 56. National Hospice Organization. Medical guidelines for determining prognosis in selected non-cancer diseases. *Hospice J.* 1996; 11: 47–63.
 57. Cahaba Government Benefit Administrators Midwest. Local coverage determination for hospice-determining terminal status (L13653) [Internet] [last modified 2008 Jan 3; accessed 2008 Mar 11]. Available from: http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewlcd.asp?lcd_id=13653&lcd_version=28&show=all
 58. *Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
 59. *Abraham J.L., Hansen-Flaschen J.* Hospice care for patients with advanced lung disease. *Chest* 2002; 121: 220–229.
 60. *Ingleton C., Payne S., Nolan M., Carey I.* Respite in palliative care: a review and discussion of the literature. *Palliat. Med.* 2003; 17: 567–575.
 61. *Quill T.E., Byock I.R.* Responding to intractable terminal suffering: the role of terminal sedation and voluntary refusal of food and fluids. ACP-ASIM End-of-Life Care Consensus Panel. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 408–414.
 62. *Quill T.E., Lo B., Brock D.W.* Palliative options of last resort: a comparison of voluntarily stopping eating and drinking, terminal sedation, physician-assisted suicide, and voluntary active euthanasia. *J. A. M. A.* 1997; 278: 2099–2104.
 63. *Cruzan v Director, Missouri Department of Health.* 497 U.S. 261 (1990).
 64. *Annas G.J.* The bell tolls for a constitutional right to physician-assisted suicide. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1098–1103.
 65. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Good care of the dying patient. *J. A. M. A.* 1996; 275: 474–478.
 66. *Hansen-Flaschen J.* Advanced lung disease: palliation and terminal care. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 645–655.
 67. *Higginson I., Priest P., McCarthy M.* Are bereaved family members a valid proxy for a patient's assessment of dying? *Soc. Sci. Med.* 1994; 38: 553–557.
 68. *Wolfe J., Grier H.E., Klar N. et al.* Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 326–333.
 69. *Kane J.R., Himelstein B.P.* Palliative care in pediatrics. In: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. 1044–1061.
 70. *Lynn J., Teno J.M., Phillips R.S. et al.* Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. SUPPORT investigators. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 97–106.
 71. *Claessens M.T., Lynn J., Zhong Z. et al.* Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: S146–S153.
 72. *Bredin M., Corner J., Krishnasamy M. et al.* Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *Br. Med. J.* 1999; 318: 901–904.
 73. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
 74. *Mancini I., Body J.J.* Assessment of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 229–232.
 75. *Campbell M.L.* Terminal dyspnea and respiratory distress. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 403–417.
 76. *Corner J., Plant H., A'Hern R., Bailey C.* Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat. Med.* 1996; 10: 299–305.
 77. *Krishnasamy M., Corner J., Bredin M., et al.* Cancer nursing practice development: Understanding breathlessness. *J. Clin. Nurs.* 2001; 10: 103–108.
 78. *Sola I., Thompson E., Subirana M. et al.* Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer [Internet] [accessed March 7, 2006]. Cochrane Datab. Syst. Rev. 2004; 4. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004282/frame.html>
 79. *Wedzicha J.A., Bestall J.C., Garrod R. et al.* Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 363–369.
 80. *Lacasse Y., Brosseau L., Milne S. et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. [Internet] [accessed March 11, 2006]. Cochrane Datab. Syst. Rev. 2001; 4. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003793/frame.html>
 81. *Ruckdeschel J.C., Robinson L.A.* Management of pleural and pericardial effusions. In: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. pp. 389–412.
 82. *Kvale P.A., Simoff M., Prakash U.B.* Lung cancer: palliative care. *Chest* 2003; 123: 284S–311S.
 83. *Chan K.-S., Sham M.M.K., Tse D.M.W., Thorsen A.B.* Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 587–618.
 84. *Bruera E., Sweeney C., Ripamonti C.* Management of dyspnea. In: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. 357–371.
 85. *Biller J.A.* Airway obstruction, bronchospasm, and cough. In: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. 378–388.
 86. *Panitch H.B., Downes J.J., Kennedy J.S. et al.* Guidelines for home care of children with chronic respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 21: 52–56.
 87. *Storgion S.* Care of children requiring home mechanical ventilation. In: McConnell M.S., ed. Guidelines for pediatric

- home health care. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2002. 307–321.
88. *Shee C.D., Green M.* Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat. Med.* 2003; 17: 21–26.
 89. *Robinson W.M., Ravilly S., Berde C., Wohl M.E.* End-of-life care in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997; 100: 205–209.
 90. *Booth S., Kelly M.J., Cox N.P. et al.* Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1515–1518.
 91. *Meduri G.U., Fox R.C., Abou-Shala N. et al.* Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 1584–1590.
 92. *Schwartzstein R.M., Lahive K., Pope A. et al.* Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 58–61.
 93. *Bruera E., MacEachern T., Ripamonti C., Hanson J.* Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 906–907.
 94. *Cohen M.H., Anderson A.J., Krasnow S.H. et al.* Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South. Med. J.* 1991; 84: 229–234.
 95. *Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P.T., Broadley K.* Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. [Internet] [accessed March 7, 2006]. *Cochrane Datab. Syst. Rev.* 2001; 3. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002066/frame.html>
 96. *Heffner J.E.* Chronic obstructive pulmonary disease. In: *Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds.* Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 319–328.
 97. *Farncombe M., Chater S., Gillin A.* The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat. Med.* 1994; 8: 306–312.
 98. *Polosa R., Simidchiev A., Walters E.H.* Nebulized morphine for severe interstitial lung disease [Internet] [accessed March 7, 2006]. *Cochrane Datab. Syst. Rev.* 2002; 3. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002872/frame.html>
 99. *Pan C.X., Morrison R.S., Ness J. et al.* Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life: a systematic review. *J. Pain. Symptom. Manage* 2000; 20: 374–387.
 100. *Aquilina R., Bergero F., Noceti P., De Michelis C.* Double blind study with neltenexine vs placebo in patients affected by acute and chronic lung diseases. *Minerva Pneumol.* 2001; 40: 77–82.
 101. *Bruera E., Sweeney C., Willey J. et al.* A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat. Med.* 2003; 17: 659–663.
 102. *Chan J.D., Treece P.D., Engelberg R.A. et al.* Narcotic and benzodiazepine use after withdrawal of life support: association with time to death? *Chest* 2004; 126: 286–293.
 103. *Bercovitch M., Waller A., Adunsky A.* High dose morphine use in the hospice setting: a database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer* 1999; 86: 871–877.
 104. *Sykes N., Thorns A.* The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 312–318.
 105. *Sulmasy D.P., Pellegrino E.D.* The rule of double effect: clearing up the double talk. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 545–550.
 106. *Quill T.E., Dresser R., Brock D.W.* The rule of double effect: a critique of its role in end-of-life decision making. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1768–1771.
 107. SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). *J. A. M. A.* 1995; 274: 1591–1598.
 108. *Field M.J., Cassell C.K., eds.* Approaching death: improving care at the end of life. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
 109. *Foley K.M.* Acute and chronic cancer pain syndromes. In: *Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds.* Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 298–316.
 110. *Myles P.S., Troedel S., Boquest M., Reeves M.* The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anesth. Analg.* 1999; 89: 1517–1520.
 111. *Dudgeon D.J., Harlos M., Clinch J.J.* The Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) as an audit tool. *J. Palliat. Care* 1999; 15: 14–19.
 112. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
 113. *Puntillo K.A.* The role of critical care nurses in providing and managing end-of-life care. In: *Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds.* Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 149–164.
 114. *Miser A.W., Dothage J.A., Wesley R.A., Miser J.S.* The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain* 1987; 29: 73–83.
 115. *Ljungman G., Gordh T., Sorensen S., Kreuger A.* Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 17: 211–221.
 116. *Weisman S.J., Bernstein B., Schechter N.L.* Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998; 152: 147–149.
 117. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
 118. *Lussier D., Portenoy R.K.* Adjuvant analgesics in pain management. In: *Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds.* Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 349–378.
 119. *Wallenstein D.J., Portenoy R.K.* Nonopioid and adjuvant analgesics. In: *Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds.* Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. 84–97.
 120. *Brody H., Campbell M.L., Faber-Langendoen K., Ogle K.S.* Withdrawing intensive life-sustaining treatment—recommendations for compassionate clinical management. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 652–657.
 121. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, part 1. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 11: 309–331.
 122. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, part 2. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 11: 391–414.
 123. World Health Organization. Technical report series № 804: Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1990.
 124. *Hanks G., Cherny N.I., Fallon M.* Opioid analgesic therapy. In: *Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C.,*

- eds. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 316–341.
125. Yang K. Analgesia and sedation. In: Gunn V.L., Nechyba C., Barone M.A., eds. The Harriet lane handbook. 17th ed. Baltimore, MD: CV Mosby; 2002. 1011–1030. American Thoracic Society Documents 925.
 126. Hollman G.A. Analgesia and sedation in pediatric critical care. In: Fuhrman B.P., Zimmerman J.J., eds. Pediatric critical care. St. Louis, MO: CV Mosby; 1998. 1363–1379.
 127. Truog R.D., Cist A.F., Brackett S.E. et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: the Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. Crit. Care Med. 2001; 29: 2332–2348.
 128. Foley K.M. Pain and symptom control in the dying ICU patient. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 103–125.
 129. American Board of Hospice and Palliative Medicine. [Internet] [accessed March 10, 2008]. Available from: <http://www.abhpm.org/certification/index.html>
 130. American Academy of Hospice and Palliative Medicine. [Internet] [accessed March 10, 2008]. Available from: <http://www.aahpm.org/about.html>
 131. Coyle N., Adelhardt J., Foley K.M., Portenoy R.K. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. J. Pain. Symptom Manage. 1990; 5: 83–93.
 132. Rousseau P. Terminal sedation in the care of dying patients. Arch. Intern. Med. 1996; 156: 1785–1786.
 133. Jackson W.C. Palliative sedation vs terminal sedation: what's in a name? Am. J. Hosp. Palliat. Care 2002; 19: 81–82.
 134. Braun T.C., Hagen N.A., Clark T. Development of a clinical practice guideline for palliative sedation. J. Palliat. Med. 2003; 6: 345–350.
 135. Rousseau P. Palliative sedation and sleeping before death: a need for clinical guidelines? J. Palliat. Med. 2003; 6: 425–427.
 136. Lo B., Rubenfeld G. Palliative sedation in dying patients: "We turn to it when everything else hasn't worked." J. A. M. A. 2005; 294: 1810–1816.
 137. Chater S., Viola R., Paterson J., Jarvis V. Sedation for intractable distress in the dying: a survey of experts. Palliat. Med. 1998; 12: 255–269.
 138. Rietjens J.A.C., van der Heide A., Vrakking A.M. et al. Physician reports of terminal sedation without hydration or nutrition for patients nearing death in the Netherlands. Ann. Intern. Med. 2004; 141: 178–185.
 139. *Vacco v Quill*. 521 U.S. 793 (1997).
 140. Sulmasy D.P., Ury W.A., Ahronheim J.C. et al. Responding to intractable terminal suffering. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 560–561.
 141. Ely E.W., Stephens R.K., Jackson J.C. et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. Crit. Care Med. 2004; 32: 106–112.
 142. Kress J.P., Hall J.B. Delirium and sedation. Crit. Care Clin. 2004; 20: 419–433.
 143. Kunik M.E., Roundy K., Veazey C. et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. Chest 2005; 127: 1205–1211.
 144. Light R.W., Merrill E.J., Despars J.A. et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD: relationship to functional capacity. Chest 1985; 87: 35–38.
 145. Brenes G.A. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. Psychosom. Med. 2003; 65: 963–970.
 146. Lowe B., Grafe K., Ufer C. et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. Psychosom. Med. 2004; 66: 831–836.
 147. Chang B., Steimel J., Moller D.R. et al. Depression in sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 329–334.
 148. Limbos M.M., Joyce D.P., Chan C.K.N., Kesten S. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. Chest 2000; 118: 408–416.
 149. Parekh P.I., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al. Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. Chest 2003; 124: 1682–1688.
 150. Cox C.E., Donohue J.F., Brown C.D. et al. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. Chest 2004; 125: 997–1004.
 151. Bailey P.H. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle-COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary/when you can't breathe." Qual. Health Res. 2004; 14: 760–778.
 152. Goodwin R.D., Pine D.S. Respiratory disease and panic attacks among adults in the United States. Chest 2002; 122: 645–650.
 153. Dahlen I., Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. Chest 2002; 122: 1633–1637.
 154. Breitscher M., Rummans T., Sloan J. et al. Quality of life in hospice patients: a pilot study. Psychosomatics 1999; 40: 309–313.
 155. Stapleton R.D., Nielsen E.L., Engelberg R.A. et al. Association of depression and life-sustaining treatment preferences in patients with COPD. Chest 2005; 127: 328–334.
 156. Douglas S.L., Daly B.J. Caregivers of long-term ventilator patients: physical and psychological outcomes. Chest 2003; 123: 1073–1081.
 157. Im K.A., Belle S.H., Schulz R. et al. Prevalence and outcomes of caregiving after prolonged (48 hours) mechanical ventilation in the ICU. Chest 2004; 125: 597–606.
 158. Gordon G.H., Michiels T.M., Mahutte C.K., Light R.W. Effect of desipramine on control of ventilation and depression scores in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Psychiatry Res. 1985; 15: 25–32.
 159. Popkin M.K., Callies A.L., Mackenzie T.B. The outcome of antidepressant use in the medically ill. Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 1160–1163.
 160. Borson S., McDonald G.M., Gayle T. et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Psychosomatics 1992; 33: 190–201.
 161. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J. Clin. Psychiatry 1998; 59: 47–54.
 162. Stiefel F., Fainsinger R., Bruera E. Acute confusional states in patients with advanced cancer. J. Pain. Symptom. Manage. 1992; 7: 94–98.
 163. Ely E.W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. J. A. M. A. 2004; 291: 1753–1762.
 164. Mazzocato C., Stiefel F., Buclin T., Berney A. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the

- clinician: II. Neuroleptics. *Support Care Cancer* 2000; 8: 89–97.
165. *Ingram J.M., Caraceni A.* Delirium. In: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds. *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. 555–576.
 166. *Nutt D.J., Ballenger J.C., Sheehan D., Wittchen H.U.* Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: 315–325.
 167. *Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al.* International Consensus Group on Depression and Anxiety. Consensus statement on depression, anxiety, and oncology. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 64–67.
 168. Depression Guideline Panel. *Depression in primary care: treatment of major depression: clinical practice guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1993. AHCPR Publication No. 93–0551.
 169. *Schulberg H.C., Katon W., Simon G.E., Rush A.J.* Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research practice guidelines. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 1121–1127.
 170. *Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y. et al.* Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 53–58.
 171. *Miaskowski C., Cleary J., Burney R. et al.* Guideline for the management of cancer pain in adults and children. Glenview, IL: American Pain Society; 2005. APS clinical practice guidelines series, no 3.
 172. *Post S.G., Puchalski C.M., Larson D.B.* Physicians and patient spirituality: professional boundaries, competency, and ethics. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 578–583.
 173. *Cassell E.J.* The nature of suffering and the goals of medicine. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 639–645.
 174. *Cassell E.J.* Diagnosing suffering: a perspective. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 531–534.
 175. *Cassell E.J.* The nature of suffering and the goals of medicine, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004.
 176. *Himmelstein B.P., Hilden J.M., Boldt A.M., Weissman D.* Pediatric palliative care. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1752–1762.
 177. *Rushton C.H.* Ethics and palliative care in pediatrics. *Am. J. Nurs* 2004; 104: 54–63.
 178. *Markowitz A.J., McPhee S.J.* Caring for the child with cancer at the close of life. *J.A.M.A.* 2005; 293: 1382.
 179. *Contro N.A., Larson J., Scofield S. et al.* Hospital staff and family perspectives regarding quality of pediatric palliative care. *Pediatrics* 2004; 114: 1248–1252.
 180. *Carter B.S., Howenstein M., Gilmer M.J. et al.* Circumstances surrounding the deaths of hospitalized children: opportunities for pediatric palliative care. *Pediatrics* 2004; 114: 361–366.
 181. *Harris M.B.* Palliative care in children with cancer: which child and when? *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 32: 144–149.
 182. *Gothelf D., Cohen I.J.* Pediatric palliative care. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 301–302.
 183. *Prendergast T.J., Claessens M.T., Luce J.M.* A national survey of end-of-life care for critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1163–1167.
 184. American Thoracic Society. Home mechanical ventilation of pediatric patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 258–259.
 185. *Prendergast T.J., Puntillo K.A.* Withdrawal of life support: intensive caring at the end of life. *J. A. M. A.* 2002; 288: 2732–2740.
 186. *Lilly C.M., De Meo D.L., Sonna L.A. et al.* An intensive communication intervention for the critically ill. *Am. J. Med.* 2000; 109: 469–475.
 187. *Lilly C.M., Sonna L.A., Haley K.J., Massaro A.F.* Intensive communication: four-year follow-up from a clinical practice study. *Crit. Care Med.* 2003; 31: S394–S399.
 188. *Mitchell I., Nakielna E., Tullis E., Adair C.* Cystic fibrosis: end-stage care in Canada. *Chest* 2000; 118: 80–84.
 189. *Fisher R., Ury W., Patton B.* Getting to yes: negotiating agreement without giving in, 2nd ed. New York: Penguin Books; 1991.
 190. *Danis M.* The roles of ethnicity, race, religion, and socioeconomic status in end-of-life care in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. *Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort*. New York: Oxford University Press; 2001. 215–229.
 191. *Crawley L.M., Marshall P.A., Koenig B.A.* Respecting cultural differences at the end of life. In: Snyder L., Quill T.E., eds. *Physician's guide to end-of-life care*. Philadelphia: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; 2001. 35–55.
 192. *Lo B., Ruston D., Kates L.W. et al.* Working Group on Religious and Spiritual Issues at the End of Life. Discussing religious and spiritual issues at the end of life: a practical guide for physicians. *J. A. M. A.* 2002; 287: 749–754.
 193. *Miles S.H.* The role of the physician in sacred end-of-life rituals in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. *Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort*. New York: Oxford University Press; 2001. 207–211.
 194. *Robinson W.M.* Special concerns for infants and children. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. *Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort*. New York: Oxford University Press; 2001. 337–347.
 195. *Faber-Langendoen K.* The clinical management of dying patients receiving mechanical ventilation: a survey of physician practice. *Chest* 1994; 106: 880–888.
 196. *Faber-Langendoen K., Bartels D.M.* Process of forgoing life-sustaining treatment in a university hospital: an empirical study. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 570–577.
 197. *Cook D., Ricker G., Marshall J. et al.* Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1123–1132.
 198. *Grenvik A.* "Terminal weaning": discontinuance of life-support therapy in the terminally ill patient. *Crit. Care Med.* 1983; 11: 394–395.
 199. *Gilligan T., Raffin T.A.* Withdrawing life support: extubation and prolonged terminal weans are inappropriate. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 352–353.
 200. *Sprung C.L., Cohen S.L., Sjobqvist P. et al.* End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus study. *J. A. M. A.* 2003; 290: 790–797.
 201. *Wildiers H., Menten J.* Death rattle: prevalence, prevention and treatment. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2002; 23: 310–317.
 202. *Clark J.J., Larsen M.P., Culley L.L. et al.* Incidence of agonal respirations in sudden cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 1992; 21: 1464–1467.
 203. *Nuland S.B.* How we die: reflections on life's final chapter. New York: Knopf; 1994.

204. *Shannon S.E.* Helping families prepare for and cope with a death in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 165–182.
205. *Kichhoff K.T., Song M.-K., Kehl K.* Caring for the family of the critically ill patient. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 453–466.
206. *Bedell S.E., Cadenhead K., Graboys T.B.* The doctor's letter of condolence. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1162–1164.
207. *Pasnau R.O., Fawzy F.I., Fawzy N.* Role of the physician in bereavement. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 1987; 10: 109–120.
208. *Lautrette A., Darmon M., Megarbane B. et al.* A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 469–478.
209. *Lilly C.M., Daly B.J.* The healing power of listening in the ICU. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 513–515.
210. *Curtis J.R., Patrick D.L., Shannon S.E. et al.* The family conference as a focus to improve communication about end-of-life care in the intensive care unit: opportunities for improvement. *Crit. Care Med.* 2001; 29: N26–N33.
211. *Irvine P.* The attending at the funeral. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1704–1705.
212. *Doka K.J., ed.* Children mourning, mourning children. Washington, DC: Hospice Foundation of America; 1995.
213. *Block S.D.* Helping the clinician cope with death in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 183–191.
214. *Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A.* The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619–1636.
215. *Kollef M.H.* Outcome prediction in the ICU. In: Curtis J.R., Rubenfeld G.D., eds. Managing death in the ICU: the transition from cure to comfort. New York: Oxford University Press; 2001. 39–57.
216. *Barnato A.E., Angus D.C.* Value and role of intensive care unit outcome predictions models in end-of-life decision making. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 345–362.
217. *Levy M.* Caring for the caregiver. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 541–547.
218. *Vachon M.L.S.* The stress of professional caregivers. In: Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 992–129.
219. *Rushton C.H.* The other side of caring: caregiver suffering. In: Carter B.S., Levetown M., eds. Palliative care for infants, children and adolescents: a practical handbook. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press; 2004. 220–243.
220. *Panke J.T., Ferrell B.R.* Emotional problems in the family. In: Doyle D., Hanks G.W., Cherny N., Calman K.C., eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004. 985–992.
221. *Clarke E.B., Curtis J.R., Luce J.M. et al.* Robert Wood Johnson Foundation Critical Care End-Of-Life Peer Workgroup Members. Quality indicators for end-of-life care in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 2255–2262.
222. *Selecky P.A., Eliasson A.H., Hall R.I. et al.* ACCP Ethics Committee. Palliative and end-of-life care for patients with cardiopulmonary diseases: American College of Chest Physicians position statement. *Chest* 2005; 128: 3599–3610.
223. American Association of Critical-Care Nurses. Designing an agenda for the nursing profession on end-of-life care: report of the nursing leadership consortium on end-of-life care-1999. [Internet] [accessed March 6, 2006]. Available from: [http://www.aacn.org/pdfLibra.NSF/Files/EOLFinalReport/\\$file/EOLRF.pdf](http://www.aacn.org/pdfLibra.NSF/Files/EOLFinalReport/$file/EOLRF.pdf)
224. Anonymous. Palliative care: one vision, one voice-1999. [Internet] [accessed January 9, 2006]. Available from: <http://www.palliativecarenursing.net/>
225. *Rocker G., Dunbar S.* Withholding or withdrawal of life support: the Canadian Critical Care Society position paper. *J. Palliat. Care* 2000; 16: S53–S62.
226. American Medical Association. AMA statement on end-of-life care-2005. [Internet] [accessed March 7, 2006]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/7567.html>
227. *Snyder L., Leffler C.*; for the Ethics and Human Rights Committee American College of Physicians. Ethics manual, 5th ed. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 560–582.
228. *Toce S., Leuthner S.R., Dokken D.* The high-risk newborn. In: Carter B.S., Levetown M., eds. Palliative care for infants, children and adolescents. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2004. 247–291. American Thoracic Society Documents 927.

Поступила 21.10.08
УДК 616.24-08-039.75

**Серетид – ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ препарат,
способный замедлить снижение функции легких и,
как следствие, прогрессирование ХОБЛ¹**



На прощанье

Хорошего дня, недели, месяца, года...

Серетид – единственный ИГКС/ДДБА, эффективность которого доказана у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ². TORCH, крупнейшее завершаемое проспективное исследование фармакотерапии ХОБЛ, показало, что в сравнении с контрольной группой, Серетид обеспечивает улучшение качества жизни пациентов в течение 3-х и более лет³. Назначая Серетид, Вы помогаете пациентам чувствовать себя лучше на протяжении большего времени.



Жить полной жизнью

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметрол/флутиказон препарат)

СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).
СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).
СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), СЕРЕТИД (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).

Пациенты должны принимать Серетид в соответствии с инструкцией по применению. Серетид не следует использовать для лечения астмы. Серетид не следует использовать для лечения астмы.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИГКС/ДДБА. Серетид предназначен только для ингаляции. Для достижения максимальной эффективности препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии симптомов заболевания. Не имеет ни вкуса, ни запаха. После ингаляции следует подождать несколько минут перед тем, как выпить воду. Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).
Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).
Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка), Серетид (СЕРЕТИД 250/500, препарат в форме ингаляционного порошка).

¹ ИГКС/ДДБА – комбинация ингаляционного кортикостероида и длительного бета-2-агониста бронходилататоров. 1. CoB B.R., et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 352-56. 2. Salmeterol PMA et al. New Eng J Med 2007; 356(3): 775-785.
Более подробную информацию можно получить в ЗАО "Генерал Фармацевтикалс Групп" по адресу: Россия, 125146, Москва, ул. Новинская, дом 17, корп. 2, вл. 5, Бизнес-Парк "Фриланс-Халлоу", тел. (495) 717 99 00, факс (495) 717 99 01.



Т.А.Карпетян¹, Н.В.Доршакова¹, С.В.Ширинкин²

Характеристика элементного статуса пациентов с внебольничной пневмонией в Карелии

1 – ГОУ ВПО "Петрозаводский государственный университет": 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33;

2 – санаторий "Красиво": 309368, Белгородская обл., Борисовский р-н, санаторий "Красиво"

T.A.Karapetyan, N.V.Dorshakova, S.V.Shirinkin

Element status of patients with community-acquired pneumonia in Karelia

Summary

The article presents results of investigation of element homeostasis in 62 patients (males and females) with community-acquired pneumonia living in Karelia. Atomic-emission and atomic-absorption spectroscopy methods were used. Statistically significant decrease in mass concentrations of Zn, Fe and Mn and increase in mass concentrations of Cd and Cu were found in the whole blood of men at the onset of the disease; decrease in mass concentration of Mn and increase in mass concentration of Cd were found in women. The authors offered differentiated techniques for the dietary and medication correction of these disturbances.

Key words: community-acquired pneumonia, element homeostasis.

Резюме

В статье приведены результаты исследования методами атомно-эмиссионной и атомно-абсорбционной спектроскопии элементного гомеостаза 62 больных внебольничной пневмонией жителей Карелии мужского и женского пола. Выявлено статистически достоверное снижение массовых концентраций Zn, Fe и Mn в цельной крови в дебюте заболевания у мужчин и Mn – у женщин, сопровождающееся повышением у первых содержания Cd и Cu, а у вторых – только Cd. Предложены дифференцированные методики диетической и медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, элементный гомеостаз.

Интерес к изучению региональных особенностей элементного гомеостаза организма человека, а также его изменений при различной патологии отражает прогресс медицинской науки, т. к. позволяет подойти к разработке рекомендаций по целенаправленной донозологической профилактике и коррекции нарушений элементного статуса при болезни у жителей различных территорий [1]. Внебольничная пневмония (ВП) – распространенная патология с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, зачастую с осложненным и затяжным течением, поражающая разные возрастные группы населения, что обуславливает значительную временную потерю трудоспособности и затраты на лечение. Наибольшую озабоченность вызывает достаточно высокий уровень смертности, несмотря на очевидный прогресс в лечении ВП [2]. Не является исключением и Карелия: за последнее 10-летие заболеваемость ВП здесь возросла с 5 до 15 человек на 1 000 взрослого населения в год, продолжительность лечения в стационаре увеличилась с 14,0 до 20,4 койко-дня, число случаев временной нетрудоспособности в 2006 г. составило 0,5 на 100 работающих, а средняя длительность 1 случая – 22,5 сут. Результаты исследований последних лет позволяют предположить участие изменений элементного гомеостаза организма человека в патогенезе ВП [3], однако в регионе на сегодняшний день такие данные отсутствуют.

Цель данной работы – изучить состояние микро-элементного статуса и особенности взаимодействия элементов у больных ВП жителей Карелии.

Материалы и методы

Исследован элементный статус у уроженцев Карелии и лиц, длительно проживающих в республике: 62 больных ВП (до и после лечения) и 59 здоровых доноров в качестве контрольной группы. Все обследуемые не принимали препараты и биологически активных добавки, содержащие какие-либо антиоксиданты, витамины, макро- и микроэлементы. В группу больных ВП вошли 32 мужчины (51,6 %) и 30 женщин (48,4 %) в возрасте от 18 до 60 лет. Курили 34 человека (54,8 %), из них 20 (58,8 %) на время болезни отказались от этой вредной привычки (11 (55,0 %) женщин и 9 (45,0 %) мужчин). Контрольную группу составили 59 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет: 35 мужчин (59,3 %) и 24 женщины (40,7 %), из них злоупотреблял табакокурением 31 человек (52,5 %). При изучении элементного статуса организма человека применяли аттестованные методики: определение содержания Cu, Fe, Mg и Zn проведено посредством атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивносвязанной плазмой на приборе *Plasma 400* (*Perkin Elmer*, США), атомно-абсорбционное исследование уровня Li – в пламени ацетилен-воздух на спектрометре AAS-30 (*Karl Zeiss Jena*, Германия), атомно-абсорбционное определение концентрации Cd, Co, Pb и Mn – в электротермическом атомизаторе модели 4100 ZL с зеермановской коррекцией фона (*Perkin Elmer*, США). В качестве материала для исследования использовалась цельная венозная кровь. Базовый

Таблица 1
МК элементов у здоровых жителей Карелии
в сравнении с нормальными величинами, мг/л

Элемент	Средняя МК у здоровых лиц (n = 59)	Диапазон МК элемента [1, 4, 5]
Zn	8,80 ± 0,72	4,57–12,19
Li	0,031 ± 0,001	0,004–0,019
Fe	399,02 ± 6,89	309–521
Cu	0,90 ± 0,03	0,8–1,3
Co	0,012 ± 0,007	0,0002–0,0400
Mn	0,052 ± 0,003	0,0016–0,0750
Cd	0,0008 ± 0,0001	0,00003–0,00700
Pb	0,064 ± 0,005	0,008–0,269
Mg	29,39 ± 0,50	37,8–50,0

статистический анализ основывался на методах описательной статистики: средние, стандартные отклонения, доверительные интервалы. Сравнительный анализ проводился с применением t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь массовых концентраций элементов оценивали с использованием стандартных критериев корреляционного анализа, включая коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Организм здорового человека обладает саморегулирующей системой гомеостаза, в которой важную роль играют различные микроэлементы. Их уровень в крови и тканях подчиняется определенным физиологическим закономерностям, что позволило определить диапазон нормы [1, 4, 5], с которой сравнили полученные данные о содержании ряда элементов в цельной крови у здоровых жителей республики (табл. 1).

Средние массовые концентрации (МК) Zn, Fe, Cu, Co, Mn, Pb и Cd у здоровых жителей региона

Таблица 3
МК элементов у больных ВП в Карелии, мг/л

Элемент	Средняя МК у больных до лечения (n = 62)	Средняя МК у больных после лечения (n = 62)	Средняя МК у здоровых лиц (n = 59)
Zn	7,41 ± 0,47	6,68 ± 0,31**	8,80 ± 0,72
Li	0,051 ± 0,003*	0,050 ± 0,003**	0,031 ± 0,001
Fe	377,08 ± 7,85*	384,72 ± 5,77	399,02 ± 6,89
Cu	1,06 ± 0,04*	0,97 ± 0,02	0,90 ± 0,03
Co	0,010 ± 0,006	0,009 ± 0,002	0,012 ± 0,007
Mn	0,040 ± 0,003*	0,041 ± 0,004**	0,052 ± 0,003
Cd	0,0018 ± 0,0002*	0,0014 ± 0,0002**	0,0008 ± 0,0001
Pb	0,071 ± 0,005	0,058 ± 0,006	0,064 ± 0,005
Mg	29,90 ± 0,68	29,57 ± 0,49	29,39 ± 0,50

Примечание: * – различия достоверны между группой больных до лечения и контрольной группой (p < 0,05); ** – различия достоверны между группой больных после лечения и контрольной группой (p < 0,05).

Таблица 2
МК элементов у здоровых жителей Карелии
разного пола, мг/л

Элемент	Средняя МК у здоровых женщин (n = 24)	Средняя МК у мужчин (n = 35)
Zn	7,66 ± 0,46	9,58 ± 0,90
Li	0,031 ± 0,001	0,031 ± 0,001
Fe	362,26 ± 6,73*	424,23 ± 7,00
Cu	0,93 ± 0,04	0,88 ± 0,02
Co	0,012 ± 0,004	0,012 ± 0,007
Mn	0,051 ± 0,001	0,053 ± 0,004
Cd	0,0007 ± 0,0001	0,0009 ± 0,0001
Pb	0,060 ± 0,003	0,066 ± 0,006
Mg	27,45 ± 0,34*	30,72 ± 0,61

Примечание: * – различия между группами достоверны (p < 0,05).

укладывались в диапазон их нормального содержания в цельной крови, тогда как МК Li были повышены, а Mg – снижены. С учетом физиологических особенностей, отличающих женский организм от мужского, была предпринята попытка выяснить, существуют ли различия в МК элементов у здоровых жителей Карелии в зависимости от половой принадлежности (табл. 2).

Оказалось, что МК элементов, за исключением Li и Mg, как у здоровых мужчин, так и у женщин, укладываются в диапазон норм. Содержание Li у лиц обоего пола превосходит, а Mg – не достигает нормального значения в цельной крови человека. Определены достоверно меньшие МК Mg и Fe у женщин, по сравнению с мужчинами, что может быть связано с физиологическими особенностями организма, т. к. менструальный цикл делает их уязвимыми в отношении развития дефицита Fe и Mg группами [6, 7].

Для выявления изменений, возникающих в элементном гомеостазе организма человека при болезни, сравнивали содержание микроэлементов у пациентов с ВП до и после лечения и у здоровых лиц (табл. 3).

У больных ВП до начала терапии по сравнению со здоровыми лицами были достоверно ниже средние МК Fe и Mn и выше – Li, Cu и Cd. После лечения сохранялись статистически значимые, по сравнению со здоровыми лицами, избыток Cd и Li и дефицит Mn. В процессе терапии уровень Fe возрастал до исчезновения достоверных различий со здоровыми жителями Карелии, обратная динамика была отмечена для содержания Zn. Так же, как и у здоровых, у пациентов с ВП до и после лечения МК Mg были ниже нормальных, а Li – выше, тогда как для остальных элементов они находились в пределах существующих норм. Учитывая особенности элементного статуса, обусловленные принадлежностью к тому или иному полу, нами были изучены МК микроэлементов у больных ВП мужчин и женщин до и после проведения терапии в сравнении со здоровыми жителями Карелии соответствующего пола (табл. 4).

Оказалось, что у мужчин, больных ВП начальной стадии, достоверно меньше, чем у здоровых соответ-

ствующего пола, МК Zn, Fe и Mn, и больше – Cd и Cu, но при этом их содержание находится в диапазоне нормальных величин. К моменту выздоровления у больных мужчин, по сравнению со здоровыми, достоверный дефицит Zn и Mn и избыток Cd сохраняется, тогда как МК Fe возрастает, а Cu – уменьшается, теряя статистические различия. У женщин, больных ВП, до лечения в сравнении со здоровыми, содержание Mn достоверно снижено, а Cd – повышено, хотя их МК и находятся в пределах нормы. После лечения статистически значимый дефицит Mn сохраняется, а МК Cd снижается и перестает достоверно отличаться от таковой у здоровых женщин. У больных лиц обоего пола как до, так и после терапии, достоверно больше, чем у здоровых, концентрации Li, причем они превышают нормальные значения. МК Mg, наоборот, ни в одной группе обследованных не достигают рекомендованных норм и статистически не различаются у здоровых и больных мужчин и женщин.

Высокий, превосходящий нормальный, уровень Li в крови здоровых жителей Карелии, возможно, связан с техногенным загрязнением этим элементом территории региона или с его исходно большей концентрацией в природных средах, откуда по пищевым цепям микроэлемент поступает в организм, но для подтверждения этой гипотезы требуются дополнительные исследования. Резорбция Li достигает 95 %, а в крови он не связан с белками плазмы, поэтому легко проникает во все органы и быстро (за 2–4 сут.) выводится из организма [5], что указывает на постоянство высоких концентраций микрометалла в природных средах Карелии. Уровень Li в питьевой воде может сильно отличаться: так, в Мурманске и Санкт-Петербурге он составляет 0,001 мг/л, а в Орле – 0,056 мг/л [8]. Важным источником Li для человека являются растительные продукты, куда он поступает из почвы, в которой его среднее содержание может достигать 70 мг/кг.

В целом низкий у жителей Карелии (здоровых и больных ВП), по сравнению с существующими нормами, уровень Mg требует проведения дополнительных исследований. Возможной причиной является маломинерализованная питьевая вода, бедная иона-

ми Mg и Ca, которые в виде 2-валентных биологически доступных и легко всасываемых катионов усваиваются из воды на 100 %, тогда как во время приготовления пищи из-за замораживания, варки и рафинирования их содержание сокращается до 30, 70 и 95 % соответственно [9]. Установлено, что в день из воды в организм поступает до 68 мг Mg, или 30 % суточной потребности. Другим основным источником этого элемента являются мясопродукты, употребление которых жителями региона, по данным официальной статистики, стабильно ниже установленных нормативов.

Дефицит Mn в крови у больных ВП мужчин и женщин как до, так и после терапии (несмотря на то, что его МК укладываются в диапазон норм), по сравнению со здоровыми жителями Карелии обоего пола, – чрезвычайно важный феномен. Связано ли это в дебюте заболевания с повышенными его затратами на нужды защиты от свободнорадикального окисления, интенсивность которого в этот период многократно возрастает (Mn входит в состав супероксиддисмутазы [10, 11]), а также с участием микроэлемента в процессе отграничения воспалительного очага и репарации на более поздних стадиях болезни [5], еще предстоит выяснить. Известно, что оптимальным является поступление 3–5 мг Mn в день, при этом уровень его резорбции из желудочно-кишечного тракта составляет 1–4 %, а биоусвояемость – всего 3–5 %, период же полувыведения колеблется от 4 до 40 сут. Поэтому в условиях повышенных затрат МЭ обычное среднесуточное потребление его с продуктами питания, составляющее 3,7 мг, может оказаться недостаточным. Всосавшись, Mn быстро покидает кровеносное русло, проникая в ткани, что тоже может сказаться на его уровне в крови.

Хотя содержание Cd в крови у здоровых и больных ВП жителей Карелии находится в диапазоне нормального значения, у пациентов обоего пола в дебюте ВП его уровень достоверно выше, чем в группах контроля, что может объясняться большей долей курильщиков: 16 (53,3 %) женщин и 18 (56,3 %) мужчин среди больных vs 12 (50,0 %) и 19 (54,3 %) среди здоровых соответственно. При прочих равных возможностях

Таблица 4

МК элементов у больных ВП разного пола до и после лечения, мг/л

Элемент	Средняя МК до лечения		Средняя МК после лечения		Средняя МК в контрольной группе	
	женщины (n = 30)	мужчины (n = 32)	женщины (n = 30)	мужчины (n = 32)	женщины (n = 24)	мужчины (n = 35)
Zn	7,99 ± 0,43	6,87 ± 0,51*	6,41 ± 0,47	6,93 ± 0,16*	7,66 ± 0,46	9,58 ± 0,90
Li	0,052 ± 0,002*	0,050 ± 0,004*	0,052 ± 0,003*	0,048 ± 0,003*	0,031 ± 0,001	0,031 ± 0,001
Fe	358,68 ± 9,03	394,33 ± 6,74*	361,49 ± 2,83	406,50 ± 8,52	362,26 ± 6,73	424,23 ± 7,00
Cu	1,02 ± 0,03	1,09 ± 0,03*	1,01 ± 0,01	0,93 ± 0,03	0,93 ± 0,04	0,88 ± 0,02
Co	0,009 ± 0,005	0,011 ± 0,007	0,009 ± 0,003	0,009 ± 0,002	0,012 ± 0,004	0,012 ± 0,007
Mn	0,040 ± 0,002*	0,040 ± 0,003*	0,041 ± 0,002*	0,041 ± 0,003*	0,051 ± 0,001	0,053 ± 0,004
Cd	0,0016 ± 0,0002*	0,0020 ± 0,0001*	0,0009 ± 0,0001	0,0019 ± 0,0002*	0,0007 ± 0,0001	0,0009 ± 0,0001
Pb	0,061 ± 0,003	0,080 ± 0,008	0,053 ± 0,003	0,063 ± 0,009	0,060 ± 0,003	0,066 ± 0,006
Mg	28,54 ± 0,59	31,18 ± 0,76	28,27 ± 0,29	30,78 ± 0,68	27,45 ± 0,34	30,72 ± 0,61

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

поступления Cd в организм больного и здорового жителя Карелии (пища, воздух, вода) именно табакокурение привносит дополнительное его количество, которое элиминируется крайне медленно [1]. Поддержкой данной гипотезы может служить тенденция к снижению уровня Cd у пациентов обоего пола после лечения, т. к. во время болезни 11 женщин и 9 мужчин отказались от этой вредной привычки, что составило 55,0 % и 45,0 % всех прекративших курение соответственно. При этом уровень Cd у пациентов с ВП перестал достоверно отличаться от такового у здоровых женщин, что объясняется снижением среди них доли курильщиц до 16,7 % vs 28,1 % у мужчин, среди которых статистически значимого снижения содержания Cd в крови не было. Вероятно, для более выраженного уменьшения уровня этого металла в крови прошло недостаточно времени, т. к. Cd способен связываться с сывороточными белками, депонироваться и длительно выводиться из организма. Вероятной причиной повышенной МК Cu в крови у больных ВП до лечения может быть то, что элемент является компонентом церулоплазмينا — острофазового белка с антиоксидантными функциями (содержащего до 95 % сывороточной Cu), уровень которого возрастает в дебюте любого воспаления. Данный процесс наиболее выражен у мужчин, т. к. именно среди них отмечена статистическая значимость различий в содержании МЭ по сравнению с контролем. Подтверждением предположения является уменьшение уровня металла у лиц обоего пола после лечения, вплоть до исчезновения статистически достоверных различий в его МК у больных мужчин после терапии и здоровых лиц соответствующего пола, т. к. при санации воспалительного процесса в легких уровень церулоплазмينا в крови снижается [12, 13]. Необходимо отметить, что МК Cu в группах больных и здоровых лиц разного пола находились в диапазоне их нормальных значений.

Содержание Fe у пациентов обоего пола до и после терапии ВП ниже, чем у здоровых лиц (причем в группе мужчин до лечения заболевания достоверно ниже, чем у здоровых соответствующего пола), однако ни в одном из случаев не выходит за границы нормы. Возможно, обнаруженные нами в крови более низкие МК железа в дебюте заболевания отражают развитие стадии красного опеченения, характеризующейся диapedезом гемоглобин-, а значит, и железосодержащих эритроцитов из сосудистого русла в ткань. Необходимо отметить, что некоторые исследователи сообщают об остром уменьшении всасывания железа, сопровождающемся его перемещением из кровотока в печень при инфекционных процессах, что рассматривается как естественный защитный механизм организма, направленный на торможение роста бактерий, которым этот металл требуется для размножения [14]. Вероятно, эти процессы наиболее выражены у мужчин. Рядом исследователей описано снижение содержания железосодержащих протеинов крови (лактоферрина, трансферрина и ферритина) при благоприятном течении ВП [15]. После проведения терапии уровень

Fe в крови больных обоего пола возрастает, при этом у мужчин — до исчезновения статистических различий по сравнению со здоровыми лицами.

Содержание Zn у всех больных ВП не выходит за пределы нормального уровня, однако у пациентов мужского пола до и после лечения патологии регистрировались достоверно меньшие МК этого металла по сравнению с соответствующей группой здоровых лиц, что не отмечалось среди больных женщин. Динамика изменения содержания Zn в процессе лечения различалась для пациентов разного пола: его содержание уменьшалось у женщин (без статистических различий) и очень незначительно прирастало у мужчин (без нивелирования достоверно сниженных МК, по сравнению со здоровыми). Таким образом, в процессе выздоровления не уровень этого металла не восполняется (особенно у лиц мужского пола), при этом Zn относится к элементам с минимальной гомеостатической емкостью [16, 17].

Согласно данным литературы, многие токсичные микроэлементы могут выступать в качестве антагонистов эссенциальных [1, 2, 16, 18]. Для определения существующих взаимодействий в настоящем исследовании оценивали коэффициенты корреляционной зависимости между их МК у здоровых и больных ВП жителей Карелии. Так, прямые корреляции в группе здоровых лиц выявлены между содержанием Fe и Mn ($r = 0,49$), Cu и Li ($r = 0,65$) при $p < 0,05$. Обратная зависимость установлена между уровнями Li и Pb ($r = -0,47$), Cu и Pb ($r = -0,56$) и Cd и Mg ($r = -0,48$) при $p < 0,05$. У пациентов с ВП до лечения определена прямая корреляция между содержанием Zn и Mg ($r = 0,66$) и Li и Fe ($r = 0,71$) при $p < 0,05$, обратная зависимость выявлена между уровнями Pb и Zn ($r = -0,46$), Pb и Mg ($r = -0,52$), Cd и Fe ($r = -0,48$) и Cd и Cu ($r = -0,50$) при $p < 0,05$. После терапии устанавливалась прямая корреляционная связь между содержанием Fe и Li ($r = 0,52$), Mg и Cu ($r = 0,47$) и обратная — между концентрациями Zn и Cd ($r = -0,64$), Cu и Pb ($r = -0,54$), Mg и Pb ($r = -0,48$) при $p < 0,05$. У больных ВП до и после лечения взаимодействие микроэлементов отличается от такового у здоровых жителей Карелии, но при этом выявляются определенные закономерности, вероятно, связанные с развитием и последующим разрешением воспалительного процесса в легких, — синергизм между Li и Fe и антагонизм между Mg и Pb. У пациентов с ВП после лечения, как и у здоровых, отмечается антагонизм между Cu и Pb.

Заключение

Разрешение воспалительного процесса в легочной ткани у пациентов мужского пола с ВП протекает при сниженном содержании Zn, Mn и повышенном — Cd и Li, по сравнению со здоровыми, при этом выздоровление сопровождается динамическим изменением МК Fe (увеличение) и Cu (уменьшение) в цельной крови. Санация воспалительного процесса в легких у лиц женского пола происходит при сниженном уровне Mn и повышенном — Li, по

сравнению со здоровыми, при этом изначально повышенные МК Cd снижаются.

Обнаруженные изменения микроэлементного статуса сопровождаются установлением взаимоотношений синергизма и антагонизма между микроэлементами, отличающимися от таковых у здоровых лиц: у пациентов до лечения определяется прямая корреляция между содержанием Zn и Mg, Li и Fe и обратная — между уровнями Pb и Zn, Pb и Mg, Cd и Fe, Cd и Cu; после лечения устанавливается прямая корреляция между содержанием Fe и Li, Mg и Cu и обратная — между уровнями Zn и Cd, Mg и Pb.

В настоящее время достаточно четко сформулированы подходы к профилактике и восполнению дефицита микроэлементов [19], при этом безопасными и оптимальными считаются методы пищевой профилактики и коррекции, поскольку они являются физиологичными, что, однако, не исключает использования витаминно-минеральных комплексов [20]. В отечественной и зарубежной научной литературе отсутствуют данные о возможности применения микроэлементов в дополнение к стандартным схемам лечения ВП у взрослых, однако результаты исследований, проведенных в педиатрической практике, демонстрируют перспективность такого подхода: назначаемый *per os* Zn снижает уровень заболеваемости и смертности у детей раннего возраста [21, 22], ускоряя выздоровление [23].

Учитывая этот положительный опыт и исходя из полученных данных о состоянии элементного гомеостаза жителей Карелии, можно рекомендовать корректировать уровень Mg в профилактических целях, особенно женщинам, диетическими и медикаментозными методами. Рекомендованы богатые Mg продукты (орехи, бобовые, зерновые, мясные продукты, бутилированная вода с нормальным или повышенным содержанием Mg) или лекарственные средства (под контролем врача). Наличие антагонистических (по данным корреляционного анализа) взаимоотношений между Mg и Cd свидетельствует о необходимости уменьшить дополнительное поступление последнего в организм человека с табачным дымом при курении. Более низкое у здоровых женщин, по сравнению с мужчинами, содержание Fe соответствует норме и не требует проведения дополнительной коррекции. Результаты исследования элементного статуса пациентов с ВП позволяют предложить дифференцированные рекомендации для лиц мужского и женского пола по его коррекции в составе комплексной терапии заболевания. Так, мужчинам необходимо корректировать низкое, по сравнению со здоровыми лицами соответствующего пола, содержание Zn, Fe и Mn, и повышенное — Cd. Для этого следует использовать содержащие указанные эссенциальные элементы продукты (мясо- и морепродукты, бобовые, крупы, зелень, орехи и др.) и биологически активные добавки к пище и отказаться от курения. Женщинам с ВП необходимо нормализовать сниженный, по сравнению со здоровыми, уровень Mn и повышенное содержание Cd, что потребует обогащения рациона отрубями, бобо-

выми и овощами, приема содержащих Mn средств и обязательного отказа от курения. Необходимо учесть, что уменьшение уровня Cd должно привести к увеличению содержания Fe, т. к. в настоящем исследовании между этими элементами установлены антагонистические отношения. Больные ВП обоюбого пола, как и здоровые лица, нуждаются в коррекции сниженного, по сравнению с нормой, содержания Mg. С учетом прямой корреляционной связи между содержанием Mg и Zn у больных до лечения, выявленной в ходе исследования, можно полагать, что увеличение МК Mg будет сопряжено с возрастанием уровня Zn в крови.

Литература

1. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Изд. дом "ОНИКС 21 век; Мир"; 2004.
2. Чучалин А.Г., Синопальников И.А., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерп. 2006; 8 (1): 54–86.
3. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М.: КМК; 2001.
4. Барашков Г.К. Диапазон содержания тяжелых металлов в цельной крови взрослых россиян центра страны. Микроэлементы в мед. 2003; 4 (3): 1–5.
5. Эмсли Дж. Элементы: Пер. с англ. М.: Мир; 1993.
6. Ночевкин Е.В., Сарсания С.И., Тихомиров А.Л. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике. Рус. мед. журн. 2003; 11 (16): 941–946.
7. Громова О.А., Бухарина Е.В., Галицкая С.А. и др. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. Акуш. и гин. 2003; 5: 48–52.
8. Орлов А.С., Безуглова О.С. Биогеохимия. Ростов/н/Д: Дон; 2000.
9. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. J. Nutr. Biochem. 2003; 14 (9): 492–506.
10. Golub M.S. Adolescent health and the environment. Environ. Hlth Perspect. 2000; 108 (4): 355–362.
11. Sumanont Y. Evaluation of the nitric oxide radical scavenging activity of manganese complexes of curcumin and its derivative. Biol. Pharm. Bull. 2004; 27 (2): 170–173.
12. Kushner I. Induction and control of acute phase reactant synthesis. Marker Proteins Inflamm. 1983; 2: 3–14.
13. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (обзор литературы). Вопр. мед. химии 1986; 5: 7–14.
14. Ших Е.В. Взаимодействие железа и кальция. Рус. мед. журн. 2006; 14 (4): 274–276.
15. Полунина О.С., Малофеева Т.Н., Трубников Г.А. Металлопротеины при внебольничной пневмонии у пожилых. В кн.: Сборник резюме 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг; 2003. 39.
16. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. М.: Медицина; 1991.
17. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. Клиническая значимость дефицита цинка для здоровых

- детей: новые возможности лечения и профилактики. Рус. мед. журн. 2002; 10 (6): 730–732.
18. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине. М.: Изд. дом "ОНИКС 21 век; Мир"; 2004.
19. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос; 2002.
20. Щеплягина Л.А. Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей. Рус. мед. журн. 2001; 9 (19): 809–812.
21. Brooks W.A., Santosham M., Naheed A. et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. Lancet 2005; 366 (9490): 999–1004.
22. Bhandari N., Bahl R., Taneja S. et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomised controlled trial in an urban slum. Br. Med. J. 2002; 324: 1358.
23. Brooks W.A., Yunus M., Santosham M. et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363: 1683–1688.

Информация об авторах

Карпетян Татьяна Алексеевна – к. м. н., доцент кафедры семейной медицины медицинского факультета Петрозаводского государственного университета; тел.: (8142) 71-10-03; e-mail: kara@karelia.ru.

Доршакова Наталья Владимировна – д. м. н., зав. кафедрой семейной медицины, проректор по научной работе Петрозаводского государственного университета; тел.: (8142) 71-10-03; e-mail: dorshakova@karelia.ru.

Ширинкин Сергей Вячеславович – к. м. н., врач санатория "Красиво" Белгородской области; тел. / факс: (47246) 3-31-11.

Поступила 13.11.07

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-002-07:616-008.92-074(470.22)

М.А.Рассулова, Л.А.Сизякова

Терапевтическая эффективность применения пелоидотерапии и аппликаций нафталану у больных затяжной пневмонией

ФГУ "РНЦ восстановительной медицины и курортологии Минздрава России": 121099, Москва, Борисоглебский пер., 9

M.A.Rassulova, L.A.Sizyakova

Therapeutic efficacy of pelotherapy and naftalan applications in patients with slowly resolving pneumonia

Summary

Clinical, laboratory, functional, and radiological examination of 82 patients with slowly resolving pneumonia was performed. The average age of the patients was 42.0 ± 2.4 yrs, 34 (41.5 %) were males and 48 (58.5 %) were females. The patients were randomly divided into 3 comparative groups: the 1st and the 2nd groups received pelotherapy and naftalan, respectively, in combination with medications for relief of symptoms and physiotherapy. The 3rd group (control) patients received medications for relief of symptoms and physiotherapy. Implementation of these methods in treatment of patients with slowly resolving pneumonia could promote regress of residual inflammation, considerably shorten length of the disease, reduce medication load and need in healthcare resources that, in turn, could reduce healthcare expenditures for treatment of such patients. Clinical results were confirmed by short- and long-term results of morphologic and blood biochemical investigations, microscopic examination of sputum, lung function testing, immunological, bronchoscopic and radiological data, investigations of physical capacity and quality of life.

Key words: slowly resolving pneumonia, rehabilitation, pelotherapy, naftalan applications.

Резюме

Проведено клинико-лабораторное, функциональное и рентгенологическое обследование 82 больных затяжной пневмонией. Средний возраст больных составил $42,0 \pm 2,4$ года. Среди них были 34 мужчины (41,5 %), 48 женщин (58,5 %). Методом простой рандомизации больные были разделены на 3 сопоставимые группы. Пациенты 1-й и 2-й групп получали пелоидо- и нафталанотерапию соответственно, на фоне симптоматической медикаментозной терапии и лечебной физкультуры. Пациентам контрольной группы назначался курс лечебной физкультуры и симптоматическая медикаментозная терапия. Установлено, что включение методов медицинской реабилитации в комплекс лечения больных затяжной пневмонией способствует регрессу остаточного воспалительного процесса. Это значительно снижает хронизацию заболевания, уменьшает медикаментозную нагрузку и степень зависимости от медицинских учреждений и позволяет уменьшить расходы здравоохранения на лечение данного контингента больных. Клинические результаты подтверждены данными морфологии и биохимии крови, микроскопии мокроты, спирометрии, динамикой иммунологических показателей, бронхофиброскопией, рентгенологическим обследованием, физической работоспособностью; оценено состояние качества жизни пациента по данным непосредственных и отдаленных результатов.

Ключевые слова: затяжная пневмония, реабилитация, пелоидотерапия, нафталанотерапия.

Актуальность проблемы медицинской реабилитации пациентов с затяжной пневмонией обусловлена высокой распространенностью заболевания, в т. ч. у лиц трудоспособного возраста, которая обуславливает значительные экономические потери, хронизацию воспалительного процесса в легких и рост смертности [1–5]. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении больных с затяжной пневмонией современными антибиотиками, а также применение средств иммунопрофилактики, продолжается поиск путей оптимизации терапии. В клинической практике известны ситуации, когда при сопутствующей патологии, плохой переносимости, тахифилаксии, побочных эффектах или по иным причинам применение медикаментов ограничено или желательна его минимизация. Основная задача восстановительной медицины – разработка и научное обоснование лечебно-профилактических технологий, направленных на восстановление функциональных резервов человека, сниженных в результате болезни, путем применения преимущественно немедикаментозных средств [6, 7]. Имеется положительный опыт приме-

нения средств восстановительной медицины при затяжной пневмонии [3, 8, 9]. Комплексный характер их действия и длительность эффекта позволяют снизить медикаментозную нагрузку, затормозить прогрессирование болезни, максимально полно восстановить нарушенные функции, улучшить compliance больных и качество их жизни. При этом несомненным преимуществом обладают лечебные факторы с многообразным и комплексным механизмами действия [7, 10, 11].

Объектами изучения в настоящей работе стали физические факторы с использованием теплоносителей, таких как пелоидотерапия и нафталанотерапия, биофизические эффекты которых складываются из их термического, механического и химического действия. Их лечебное действие реализуется через противовоспалительный, муколитический, бронхолитический, анальгезирующий, иммуномодулирующий, дефиброзирующий и противоаллергический эффекты [8, 10, 11].

Цель данной работы – сравнительное исследование терапевтической эффективности аппликаций

нафталана, грязевых аппликаций на область проекции корней легких и очага поражения, уточнение показаний и противопоказаний к назначению данных методов медицинской реабилитации больным с затяжной пневмонией.

Материалы и методы

Было проведено открытое когортное проспективное исследование, в котором методом простой рандомизации больные (82 человека) были разделены на 3 клинически сопоставимые группы. Среди обследованных было 34 мужчины (41,5 %) и 48 женщин (58,5 %). Средний возраст пациентов составил $42,0 \pm 2,4$ года. Среди сопутствующих патологий следует отметить заболевания дыхательных путей (риносинусопатии, хронические фарингиты, хронические тонзиллиты, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма – БА), сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – ГБ, ишемическая болезнь сердца – ИБС), кожные заболевания (нейродермит, псориаз), поражения опорно-двигательной системы (дорсопатии, артрозы, спондилоартрозы). В исследовании использовали стандартизированные индивидуальные карты. При сборе анамнеза оценивали наследственную отягощенность, наличие неблагоприятных факторов, способствующих развитию и прогрессированию заболевания, сопутствующую патологию. Учитывали наличие специфической медикаментозной терапии, регулярность ее использования.

Посредством интегральной оценки клинико-рентгенологических, инструментальных и лабораторных методов исследования у всех пациентов выявлен вялотекущий воспалительный процесс. Комплексная оценка эффективности проводилась на основании исследования клинических проявлений заболевания, клинического и биохимического анализов крови (уровней фибриногена, сиаловых кислот и С-реактивного белка – СРБ), анализа мокроты, спирографических показателей с регистрацией кривой поток–объем по общепринятой методике, рентгенологического, бронхофископического обследования, а ряде случаев – компьютерной томографии легких с внутривенным болюсным контрастным усилением для верификации диагноза. Толерантность к физической нагрузке определяли методом 6-минутного шагового теста (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом. Качество жизни и психологическое состояние оценивали с помощью тестов СМОЛ (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности) и САН ("Самочувствие, активность, настроение"). Исследование проводили до лечения, непосредственно после него и через 3 мес. после курса медицинской реабилитации. Непосредственные результаты терапии оценивали по критериям эффективности санаторно-курортного лечения, разработанным в Центральном научно-исследовательском институте курортологии и физиотерапии (Москва) [7].

Полученные результаты анализировали, используя методы вариационной статистики с учетом числа параметров и их распределения (параметрический тест Стьюдента, непараметрический тест Вилкоксона, коэффициент корреляции Пирсона), посредством компьютерной программы *Statistica 6.0*. Различия признавались существенными при уровне значимости $p < 0,05$.

Методы лечения

Больным 1-й группы (27 человек) назначали аппликации сульфидной иловой грязью озера Тамбукан (Пятигорск), предварительно нагретой до $41–42$ °С, курс – 10–12 процедур. Продолжительность воздействия составляла 15 мин, грязь наносилась на область проекции корней легких и пневмонического очага поражения.

Больные 2-й группы (26 человек) получали аппликации нафталана по оригинальной методике с локализацией на область проекции корней легких и пневмонического очага, курс – 10–12 процедур. Нафталан предварительно нагревали до $40–41$ °С, продолжительность воздействия – 15 мин. С учетом предыдущего опыта применения нафталанотерапии всем пациентам проводили накожные пробы на индивидуальную переносимость нафталана (возможно раздражение ирритантных рецепторов дыхательных путей).

Больным 3-й, контрольной, группы (29 человек) физио- и бальнеопроцедуры не назначали.

Одновременно все больные основных и контрольной групп получали курс лечебной физкультуры по стандартной методике, симптоматическую медикаментозную терапию.

Результаты и обсуждение

В результате лечения у больных всех групп отмечена положительная динамика клинической картины (уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, уменьшение выраженности одышки, дискомфорта при дыхании в грудной клетке, слабости, потливости), а также физикальных данных (уменьшение или исчезновение количества хрипов в легких). При этом у большинства пациентов регресс основных клинических проявлений заболевания проявлялся после 7–9-й процедуры в 1-й группе, после 4–5-й процедуры – во 2-й группе и только к окончанию курса лечения – в 3-й группе.

В табл. 1 представлены данные с исходно измененными показателями активности воспаления.

В целом под влиянием лечения произошли положительные изменения в морфологической картине крови и в биохимических показателях, характеризующих активность воспаления. Наиболее выраженными они были в 1-й и 2-й группах. В контрольной группе также снизились показатели активности воспаления, но менее значительно, чем в основных группах. Зарегистрирована положительная динамика показателей микроскопического исследования

Таблица 1

Динамика параметров активности воспаления с исходно измененным уровнем у больных с затяжной пневмонией

Показатели	1-я группа					2-я группа					3-я группа				
	n	до лечения	после лечения	p	относит. прирост, %	n	до лечения	после лечения	p	относит. прирост, %	n	до лечения	после лечения	p	относит. прирост,
%															
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12	9,9 ± 0,9	6,5 ± 0,3	0,02	↓34,3	8	10,3 ± 0,2	8,3 ± 0,8	0,02	↓19,4	6	9,8 ± 0,3	7,7 ± 0,5	0,02	↓21,4
Палочкоядерные лейкоциты, %	6	7,5 ± 0,9	3,7 ± 0,5	0,01	↓50,6	5	7,2 ± 1,1	3,9 ± 0,9	0,05	↓45,8	11	7,2 ± 0,5	6,8 ± 0,7	0,07	–
СОЭ, мм/ч	13	25,2 ± 2,3	13,7 ± 2,7	0,0005	↓45,6	13	23,2 ± 1,8	15,0 ± 2,2	0,003	↓35,3	12	26,8 ± 1,6	18,1 ± 1,7	0,02	↓32,5
СРБ, у. е.	9	1,2 ± 0,6	0,8 ± 0,9	0,02	↓33,3	10	1,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,02	↓69,2	11	1,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,001	↓30,8
Фибриноген, г/л	12	5,7 ± 0,3	4,4 ± 0,3	0,001	↓22,8	10	4,6 ± 0,2	3,7 ± 0,1	0,009	↓19,6	15	5,5 ± 0,3	4,8 ± 0,2	0,001	↓12,7
Сиаловые кислоты, у. е.	9	192,5 ± 0,06	176,5 ± 0,08	0,05	↓8,3	8	202,8 ± 0,8	171,1 ± 0,7	0,05	↓15,6	10	213,0 ± 0,01	199,0 ± 0,05	0,06	–

Примечание: ↓ – снижение абсолютных показателей. Во внимание принимались только достоверные сдвиги, а относительный прирост вычислялся по формуле: [(конечный показа-

мокроты, которое проводили трижды на протяжении курса терапии (перед его началом, после 5-й процедуры и по окончании). После лечения количество лейкоцитов в мокроте у больных 1-й группы (n = 12) уменьшилось с 42,00 ± 7,62 до 12,40 ± 3,80 в поле зрения (p < 0,01), содержание патогенной флоры – с 1,5 до 1,0 балла (p < 0,05). У больных 2-й группы (n = 11) снизилось количество лейкоцитов с 45,9 ± 4,4 до 7,04 ± 4,18 в поле зрения (p < 0,001), а содержание патогенной флоры – с 1,8 до 0,2 балла (p < 0,01). В 3-й группе (n = 16) также уменьшилось количество воспалительных элементов: лейкоцитов – с 48,87 ± 4,82 до 20,60 ± 5,28 в поле зрения (p < 0,01), патологической флоры – с 1,9 ± 0,1 до 1,40 ± 0,28 балла (p < 0,001). У 76 % больных в 1-й группе и у 85 % во 2-й группе кашель к окончанию курса прекратился, в 3-й группе редукция кашля зафиксирована у 39 % пациентов.

Регресс воспалительного процесса подтверждался данными эндоскопического исследования. Снизилась гиперемия слизистой трахеи и бронхов, изменилась вязкость секрета, уменьшилась контактная кровоточивость при инструментальной пальпации слизистой оболочки.

Анализ данных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) после курса лечения больных затяж-

ной пневмонией свидетельствовал об улучшении бронхиальной проходимости у лиц с исходно измененными данными вентиляционной функции легких. На рисунке представлены изменения значимых показателей ФВД под влиянием факторов медицинской реабилитации у больных затяжной пневмонией.

При оценке спирометрических показателей выявлен прирост ЖЕЛ легких (p < 0,001), ФЖЕЛ (p < 0,05), а также улучшения проходимости при исходно измененных показателях по периферическим бронхам. Более выраженная положительная динамика отмечена у больных, получавших курс нафталотерапии и грязевых аппликаций, менее – в группе контроля.

Динамика рентгенологических изменений у пациентов с затяжной пневмонией под влиянием лечения представлена в табл. 2.

В результате проведенного лечения зарегистрирована положительная динамика в рентгенологической картине у 36 % больных 1-й группы и у > 40 % больных 2-й группы. Существенная положительная рентгенологическая динамика в 3-й группе не выявлена.

Определение толерантности к физической нагрузке проводилось с помощью 6-МШТ. Выявлено, что в результате лечения в 1, 2 и 3-й группах пройденное за 6 мин расстояние увеличилось с 398,4 до 498,2 м (p < 0,001), с 379,9 до 502,8 м (p < 0,01) и с 376,7 до 467,9 м (p < 0,05) соответственно. Прирост увеличения пройденного расстояния в 1, 2 и 3-й группах составил 25, 32 и 24 % соответственно.

Анализ результатов психологических тестов свидетельствовал о том, что у больных с отсутствием психопатологических изменений (тест СМОЛ) эффективность лечения была значительна выше. Напротив, у пациентов с ипохондрическими тенденциями (n = 15), фиксацией внимания на своих ощущениях, импульсивностью, стремлением привлечь внимание окружающих к своим проблемам, напряженностью, пессимистичностью и низкой толерантностью к стрессовым психологическим воздействиям восстановительное лечение с использованием только физических факторов оказалось менее эффективным. Тем не менее, по результатам детального анализа

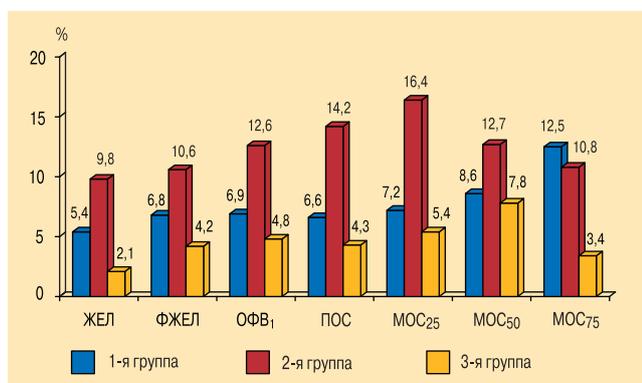


Рисунок. Прирост достоверно значимых показателей ФВД под влиянием лечения

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость вдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ

Таблица 2
Частота рентгенологических изменений у больных с затяжной пневмонией и их динамика под влиянием лечения

Основные рентгенологические признаки		1-я группа (n = 27)		2-я группа (n = 26)		3-я группа (n = 29)	
		до лечения, n (%)	после лечения, n (%)	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)
Легочный рисунок	усилен	16 (59,2)	10 (37)	17 (65,4)	7 (26,9)	10 (34,5)	9 (31)
	деформирован	8 (29,6)	5 (18,5)	8 (30,8)	4 (15,4)	10 (34,5)	8 (30,8)
	обеднен	3 (11,2)	2 (7,4)	–	–	7 (26,9)	5 (17,2)
Инфильтрация	очаговая	4 (14,8)	2 (7,4)	11 (42,3)	5 (19,2)	20 (68,9)	11 (37,9)
	тотальная	2 (7,4)	–	2 (7,7)	–	3 (10,3)	1 (3,45)
Синусы	свободны	22 (81,5)	24 (88,9)	23 (88,5)	25 (96,1)	22 (75,9)	25 (86,2)
	запаяны	5 (18,5)	3 (11,2)	3 (11,5)	1 (0,04)	7 (26,9)	4 (13,8)
Корни легких	структурные	18 (66,7)	20 (74,1)	19 (73)	23 (88,5)	14 (48,3)	17 (58,6)
	тяжисты	2 (7,4)	2 (7,4)	3 (11,5)	2 (7,69)	2 (6,9)	2 (6,9)
	деформированы	5 (18,5)	4 (14,8)	3 (11,5)	1 (0,04)	8 (30,8)	6 (20,6)
	уплотнены	2 (7,4)	1 (3,7)	1 (0,04)	–	5 (17,2)	4 (13,8)
Признаки эмфиземы легких		4 (14,8)	4 (14,8)	3 (11,5)	3 (11,5)	5 (17,2)	5 (17,2)
Признаки пневмосклеротических изменений		5 (18,5)	5 (18,5)	6 (23)	6 (23)	8 (27,6)	8 (27,6)

терапии, в 1-й и 2-й группах у таких больных произошли позитивные изменения психологического состояния. Посредством теста САН выявлена положительная динамика результатов лечения во всех группах, но более выражена она была у больных основных групп и заключалась в значительном повышении параметров самочувствия ($p < 0,01$), активности ($p < 0,05$) и настроения ($p < 0,001$).

Оценка эффективности лечения пациентов с затяжной пневмонией основывалась на динамике клинико-рентгенологической картины заболевания (табл. 3). Улучшение клинических и рентгенологических показателей по непосредственным результатам лечения составило в 1-й группе 74 %, во 2-й – 96,2 %, в 3-й – 48,3 %.

Из табл. 3 видно, что значительное улучшение (эквивалент выздоровления) было достигнуто у 29,6 % больных 1-й группы и 50 % больных 2-й группы, улучшение в 1, 2 и 3-й группах – у 44,4; 46,2; 48,3 % пациентов соответственно. Без изменений состояние оставалось в 25,9; 3,8 и 51,7 % случаев в 1, 2 и 3-й группах соответственно (это были пациенты более зрелого возраста с отягощенной сопутствующей патологией (ГБ, ИБС, ХОБЛ) и высокой степенью активности воспаления).

В отдаленном периоде наблюдения (от 3 мес. после курса медицинской реабилитации) в 1-й и 2-й группах, по данным клинико-рентгенологического обследования, установлено, что выздоровление достигнуто у 51,9 % и 76,9 %, улучшение – у 37,0 %

и 23,1 % пациентов соответственно. Терапевтическая эффективность лечения в 3-й (контрольной) группе оказалась менее значимой по сравнению с терапией в основных группах. Через 3 мес. после основного курса медицинской реабилитации в 3-й группе выздоровели 13,8 % пациентов, улучшение зарегистрировано у 55,2 %, без изменений состояние осталось у 31,0 %.

Заключение

У больных затяжной пневмонией выявляется та или иная степень воспалительных изменений слизистой бронхов, подтвержденная лабораторными и эндоскопическими данными. В период вялотекущего обострения сохраняются разные по выраженности, но единые, по сути, патологические изменения, что позволяет использовать изученные методы для воздействия на основные патогенетические звенья заболевания.

Аппликации нафталана на область проекции корней легких и локализацию пневмонического очага оказывают противовоспалительное, секретолитическое и бронходилатирующее действие, что подтверждается нормализацией морфологических и биохимических показателей крови, улучшением бронхоскопических показателей и уменьшением количества воспалительных элементов и микробной обсемененности. Терапевтическая эффективность метода составила 96,2 % непосредственно после

Таблица 3
Терапевтическая эффективность лечения больных с затяжной пневмонией под влиянием различных методов лечения

Эффект лечения	Улучшение			Без перемен, n (%)	Ухудшение, n (%)
	всего	значительное	заметное		
1-я группа (n = 27)	20 (74,0)	8 (29,6)	12 (44,4)	7 (25,9)	–
2-я группа (n = 26)	25 (96,2)	13 (50,0)	12 (46,2)	1 (3,8)	–
3-я группа (n = 29)	14 (48,3)	–	14 (48,3)	15 (51,7)	–

лечения и 100 % – через 3 мес. после курса медицинской реабилитации.

Пелоидотерапия оказывает противовоспалительное, муколитическое, бронхолитическое действие, подтвержденное данными клинико-лабораторного, функционального, рентгенологического обследований. Терапевтическая эффективность фактора "улучшение" составила 74 % непосредственно результатов лечения и 88,9 % – через 3 мес. после курса медицинской реабилитации.

Применение только средств медикаментозной терапии, по данным непосредственно после лечения и 3 мес. спустя, у больных с затяжной пневмонией не во всех случаях способствует регрессу остаточного воспалительного процесса в легких, что снижает эффективность лечения на 31 % по сравнению с основными группами.

Включение методов медицинской реабилитации в комплекс лечения больных затяжной пневмонией способствует активному регрессу остаточного воспалительного процесса, что значительно снижает вероятность хронизации заболевания и повторных обострений, уменьшает медикаментозную нагрузку и степень зависимости от медицинских учреждений, что позволяет уменьшить расходы здравоохранения на обеспечение такого контингента больных.

Литература

1. *Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Тяжелая внебольничная пневмония. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 177–188.
2. *Чучалин А.Г.* (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: Гэотар-МЕДИА; 2007.
3. *Малявин А.Г., Щегольков А.М.* Медицинская реабилитация больных пневмонией. Пульмонология 2004; 3: 93–103.
4. *Ноников В.Е.* Патогенетическая терапия пневмоний. Рус. мед. журн. 2004; 12 (12): 193–195.
5. *Сильверстов В.П.* Пневмония: исторические аспекты и современность. Тер. арх. 2003; 9: 63–69.
6. Здоровье здорового человека. Научные основы восстановительной медицины / Разумов А.Н., Покровский В.И., Сточик А.М. и др. М.; 2007.
7. *Рассулова М.А.* Система технологий медицинской реабилитации при хронической обструктивной болезни легких: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
8. *Рычкова М.А.* Преемственность многоэтапного лечения больных с затяжной пневмонией с применением различных методов медицинской реабилитации: Дисс. ... д-ра мед. наук. Владивосток; 1998.
9. *Bartlett J.* Management of respiratory tract infections. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
10. *Рассулова М.А., Айрапетова Н.С.* Влияние нафталанотерапии на клинико-функциональное состояние больных хронической обструктивной болезнью легких. Вопр. курортол. 2007; 1: 19–21.
11. Пат. № 2310482 РФ. Способ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / Рассулова М.А., Разумов А.Н., Айрапетова Н.С. и др.

Информация об авторах

Рассулова Марина Анатольевна – д. м. н., врач высшей категории, зав. отделением реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания ФГУ "Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Минздравсоцразвития России"; тел.: (495) 598-83-46; e-mail: DrRassulovaMA@mail.ru.

Сизякова Лариса Александровна – врач-пульмонолог отделения реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания ФГУ "Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Минздравсоцразвития России"; тел.: +7-917-562-31-27.

Поступила 02.12.08

© Рассулова М.А., Сизякова Л.А., 2009
УДК 616.24-002.2-085.838.7

Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных (по данным историй болезни)

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

A.L.Chernyaev, E.P.Lukashenko, S.Yu.Chikina

Retrospective analysis of management of inpatient adults with community-acquired pneumonia (findings of medical reports)

Summary

A retrospective comparative trial was performed to analyze management of adult patients with community-acquired pneumonia (CAP) hospitalized to a large clinical hospital of Moscow from January, 2006, to December, 2006. The study involved 42 in-patients with CAP (21 of them were discharged and 21 died). Time period from the onset of the disease to the hospital admission was 9.5 (95 % CI 6.4–12.6) days without a significant difference between the groups. Death occurred in 6.7 (95 % CI 2.7–10.7) days in average after presentation. Factors influencing the course of CAP in inpatient adults were inadequate and / or delayed antibacterial treatment before the admission, underestimation of severity of the disease in presentation to the hospital, uncommon use of computed tomography of the lungs to diagnose complications of CAP, poor adherence to current guidelines for management of patients with CAP.

Key words: Community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, mortality, diagnosis of complications, assessment of severity, clinical guidelines.

Резюме

С целью проанализировать ведение взрослых больных внебольничной пневмонией (ВП) в стационаре, проведено ретроспективное сравнительное исследование среди пациентов с ВП (21 выжившего и 21 умершего), госпитализированных в многопрофильную больницу Москвы с января по декабрь 2006 г. Больные были госпитализированы в среднем через 9,5 (95%-ный ДИ – 6,4–12,6) дней от начала заболевания без достоверной разницы между группами. Летальный исход в группе умерших наступил в среднем через 6,7 (95%-ный ДИ – 2,7–10,7) дней стационарного лечения. В числе факторов, влияющих на течение ВП у взрослых госпитализированных больных, можно назвать неадекватное и позднее назначение антибиотиков по поводу ВП на амбулаторном этапе, недооценку тяжести состояния больных при поступлении в стационар, недостаточное использование компьютерной томографии легких в диагностике осложнений пневмонии и недостаточное следование существующим клиническим рекомендациям при ведении пациентов с ВП в стационаре.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, смертность, диагностика осложнений, оценка тяжести, клинические рекомендации.

Изучению пневмоний посвящено значительное число исследований, но, несмотря на это, летальность при внебольничной пневмонии (ВП) до сих пор остается высокой во всем мире: от 5,1 до 36,5 % в зависимости от возраста больного, объема поражения, наличия сочетанной и сопутствующей патологии [1], а при тяжелом течении с бактериемией – до 48,4–55,3 % [2, 3].

В России смертность от ВП составляет от 23 случаев на 100 000 (Татарстан) до 39,9 на 100 000 населения (Екатеринбург) [4].

Около 53 % больных, умерших от ВП, проводят в стационаре 3–10 койко-дней, что свидетельствует о позднем обращении пациентов за медицинской помощью и недостаточной диагностике пневмонии на амбулаторном этапе [5].

В последние годы в отечественной и зарубежной печати активно изучаются факторы, влияющие на исходы ВП, но результаты исследований в этой области неоднозначны, остается много нерешенных вопросов, связанных с оценкой тяжести пневмонии, установлением факторов риска летального исхода, определением места лечения, сроками начала антибактериальной терапии.

Цель данной работы – анализ историй болезни взрослых пациентов с ВП, госпитализированных в многопрофильную клиническую больницу (Москва).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование "случай–контроль" среди госпитализированных пациентов с ВП.

Были проанализированы 42 истории болезни, в которых ВП являлась основным заболеванием: 21 пациент умер, и 21 больной был пролечен и выписан из стационара многопрофильной больницы Москвы в период с января по декабрь 2006 г. Больные обеих групп были одного возраста.

Оценивались демографические факторы (пол, возраст), анамнез курения, сопутствующие заболевания, перенесенные ранее пневмонии, лечение антибиотиками по любому поводу в течение 1 мес. до поступления в стационар, госпитализации по любому поводу в течение 3 мес. до поступления в больницу; обращение за медицинской помощью по поводу данного заболевания на догоспитальном этапе, клинический статус при поступлении в стационар (наличие

кашля, одышки, кровохарканья, нарушение сознания, частота дыхания и пульса, уровень артериального давления, крепитация или локальные влажные хрипы в легких при аускультации), лабораторные данные (общий анализ крови, уровень печеночных ферментов, креатинина и мочевины в сыворотке крови, бактериологический анализ мокроты, протеинурия), данные рентгенографии легких (по описаниям рентгеновских снимков, представленным в истории болезни), антибактериальная терапия на догоспитальном этапе и в стационаре, исходы и осложнения заболевания. В случае летального исхода анализировали данные протоколов патологоанатомического исследования.

На основании информации, содержащейся в историях болезни, ретроспективно оценивали тяжесть состояния пациентов при поступлении по шкале CRB-65 [6] – упрощенному варианту шкалы CURB-65, поскольку данные об уровне сывороточной мочевины имелись не во всех случаях.

При анализе биохимических показателей крови нормальными считали следующие: уровень мочевины 2,50–8,30 ммоль/л; креатинина – 60–120 мкмоль/л у мужчин и 40–67 мкмоль/л у женщин; аспартатаминотрансферазы – до 40 Ед./л; аланинаминотрансферазы – до 40 Ед./л; лактатдегидрогеназы – 224–450 Ед./л; щелочной фосфатазы – до 360 Ед./л.

При анализе посевов мокроты учитывали микроорганизмы, высеянные в титре $\geq 10^6$, грибы – в титре $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Статистика

Статистическую обработку данных проводили, используя компьютерную программу *Statistica 6.0 for Windows*. Для параметрических признаков рассчитывали среднее и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), для непараметрических – медиану и интерквартильный разброс. Параметрические признаки сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрические – посредством U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь признаков исследовали по методике корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Общая характеристика пациентов

Выжившие и умершие больные достоверно не отличались по возрасту (57,8 (95%-ный ДИ – 49,4–66,2) и 64,1 года (95%-ный ДИ – 56,4–71,7) соответственно) и стажу курения (8,0 пачки / лет (95%-ный ДИ – 0,89–15,1) и 11,6 пачки / лет (95%-ный ДИ – 2,1–21,1) соответственно).

В группе умерших было больше больных, лечившихся в стационарах по разным поводам в течение 3 мес. до данной госпитализации (5 (23,8 %) по сравнению с 6 (28,6 %) пациентами в группе выживших) и принимавших антибиотики в течение 1 мес. до данной госпитализации (3 (14,3 %) и 4 (19,0 %) пациента соответственно), хотя эти различия не имели статистической значимости.

Больные поступали в стационар в среднем через 9,5 дня (95%-ный ДИ – 6,4–12,6) от начала заболевания (от момента появления первых респираторных жалоб или повышения температуры), этот срок был одинаковым в обеих группах: 9,4 дня (95%-ный ДИ – 5,6–13,2) у выживших и 9,7 дня (95%-ный ДИ – 4,3–15,1) у умерших.

Летальный исход в группе умерших наступил в среднем через 6,7 дня (95%-ный ДИ – 2,7–10,7) стационарного лечения. Продолжительность пребывания в стационаре выживших больных была достоверно выше – 19,7 дня (95%-ный ДИ – 16,6–22,8; $p < 0,0001$). У 8 умерших больных (38,2 %) летальный исход наступил в течение 1-х сут. пребывания в стационаре, у 7 (33,3 %) – в течение 7 дней и у 6 (28,5 %) – в период с 8-го до 33-го дня стационарного лечения.

До поступления в стационар $\sim 1/2$ пациентов (8 из группы умерших и 9 из группы выживших) обращались за медицинской помощью в связи с ВП в различные медицинские учреждения (поликлиники, отделения скорой помощи) либо находились на лечении в других стационарах Москвы по иным причинам, однако антибактериальная терапия по поводу пневмонии на догоспитальном этапе была начата всего у 14 больных (33,3 %): у 11 (52,4 %) в группе выживших и только у 3 (14,3 %) в группе умерших ($p = 0,03$). Средняя продолжительность догоспитальной антибактериальной терапии у выживших пациентов была достоверно больше: 11,3 дня (95%-ный ДИ – 0,0–51,6) по сравнению с 4,2 дня (95%-ный ДИ – 1,5–6,9) в группе умерших ($p = 0,04$). На амбулаторном этапе чаще назначались фторхинолоны (у 5 (23,8 %) выживших больных, из них у 80 % применялся ципрофлоксацин), средняя длительность лечения составила 5,2 дня. По 1 больному в каждой группе (4,8 %) получали амоксициллин / клавуланат (длительность терапии – 5 и 30 дней среди выживших и умерших соответственно); 2 (9,5 %) пациента из группы выживших лечились макролидами (средняя продолжительность лечения – 3 дня), цефалоспорины были назначены 2 (9,5 %) больным из группы выживших и 1 (4,8 %) пациенту из группы умерших (средняя продолжительность лечения – 1,5 и 3 дня соответственно).

Сопутствующие состояния

По данным анамнеза, умершие больные чаще страдали язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и хронической анемией, злоупотребляли алкоголем (табл. 1). Сахарный диабет и патология почек и печени также чаще выявлялись у умерших, хотя различия между группами не достигли статистической достоверности. Среди хронических легочных заболеваний в группе выживших у 7 пациентов диагностирован хронический бронхит (неуточненной этиологии), у 1 больного – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в группе умерших 10 больных страдали ХОБЛ и 3 – хроническим бронхитом.

Длительную терапию системными кортикостероидами получали 3 (14,3 %) выживших и 2 (9,5 %)

Таблица 1
Частота сопутствующих состояний у умерших и выживших больных

Сопутствующие состояния	Выжившие	Умершие
Ишемическая болезнь сердца	8 (38,1 %)	11 (52,4 %)
Гипертоническая болезнь	11 (52,4 %)	9 (42,9 %)
Патология печени	1 (4,8 %)	2 (9,5 %)
Патология почек	3 (14,3 %)	4 (19 %)
Цереброваскулярные заболевания	5 (23,7 %)	5 (23,8 %)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3 (14,3 %)	9 (42,9 %)*
Злоупотребление алкоголем	0	5 (23,8 %)*
Анемия	2 (9,5 %)	8 (38 %)*
Сахарный диабет	0	3 (14,3 %)
Онкологические заболевания в анамнезе	1 (4,8 %)	0
Бронхиальная астма	4 (19,0 %)	4 (19,0 %)
Хронические легочные заболевания	8 (38,1 %)	13 (61,9 %)
Пневмонии	8 (38,1 %)	3 (14,3 %)
Хронический прием системных кортикостероидов	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)

Примечание: * – $p < 0,05$.

умерших пациентов соответственно (различия недостоверны), как показано в табл. 1.

Клиническое состояние при поступлении в стационар

Температура тела в момент поступления, как правило, была субфебрильной без достоверных различий между группами.

Умершие и выжившие больные с одинаковой частотой жаловались на кашель (76 % и 73 % соответственно); одышкой чаще страдали умершие (81 % по сравнению с 50 % среди выживших); кровохарканье встречалось несколько чаще в группе выживших (14 % по сравнению с 9,5 % среди умерших).

Нарушение сознания при поступлении ($p < 0,0001$), цианоз кожных покровов ($p < 0,0001$) в момент госпитализации определялись достоверно чаще у умерших пациентов. Систолическое артериальное давление (АД) при поступлении в стационар у выживших больных в среднем составляло 130 (120–140) мм рт. ст., у умерших – 120 (100–130) мм рт. ст. ($p = 0,01$), диастолическое АД – 80 (70–90) мм рт. ст. и 70 (60–80) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,05$), частота дыхательных движений – 19 (18–20) и 23 (21–26,5) мин⁻¹ соответственно ($p < 0,0001$). У больных регистрировалась умеренная тахикардия без достоверной разницы между группами: 90 (85–96) и 92 (85–100) мин⁻¹ соответственно.

Согласно шкале CRB-65, у большинства госпитализированных больных с ВП при поступлении в стационар состояние было легким (0 или 1 балл: 96 % выживших и 57 % умерших; $p = 0,049$) или средне-тяжелым (2 балла: 4,8 % и 38 % соответственно; $p = 0,049$). В группе выживших не было больных, имевших в момент госпитализации > 2 баллов, что соответствовало бы тяжелой ВП; из группы умерших показатель > 2 баллов в момент госпитализации регистрировался всего у 2 (9,5 %) больных, но эти различия не были статистически достоверными (рисунок). Тем не менее 2 (9,5 %) пациента из группы

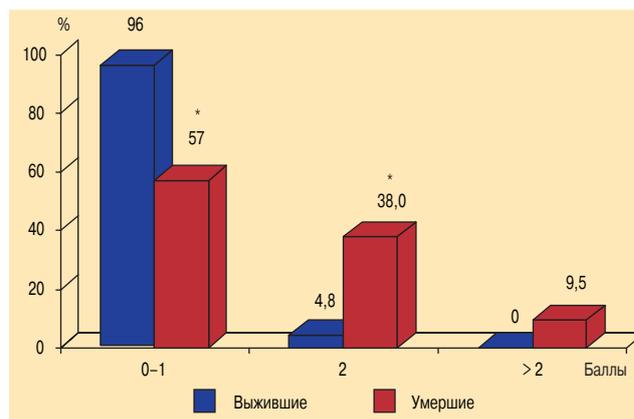


Рисунок. Тяжесть течения ВП у пациентов по шкале CRB-65
Примечание: * – $p < 0,05$.

выживших и 8 (38 %) – из группы умерших были сразу направлены в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

Из 8 больных, умерших в стационаре в течение 1-х сут., у 5 человек состояние в момент поступления оценивалось в 2 балла по шкале CRB-65 (среднетяжелое), состояние остальных соответствовало 0 или 1 баллу; ни у одного из них, согласно записям в истории болезни, тяжесть состояния не превышала 2 баллов. Из этих 8 пациентов только 3 были направлены сразу в ОИТ.

Из группы выживших 16 (76,2 %) больных были госпитализированы в специализированное пульмонологическое, а 4 (19 %) – в общетерапевтическое отделение. Среди умерших в пульмонологическое отделение было направлено 5 (23,8 %) пациентов, а 9 (42,9%) первоначально лечились в общетерапевтическом, аллергологическом, хирургическом, приемном, кардиологическом отделениях.

Рентгенологические данные

Рентгенограмма легких за период пребывания в стационаре выполнена всем выжившим больным (100 %) и 19 из 21 в группе умерших (90,5 %). Частота различных рентгенологических синдромов была сходной в обеих группах (табл. 2).

По данным рентгенографии, 2-стороннее поражение легких выявлено у 1 (4,8 %) больного в группе выживших и 9 (47,4 %) в группе умерших, 1-стороннее – у 20 (95,2 %) и 7 (36,8 %) пациентов соответственно. У 3 больных из группы умерших (15,8 %) рентгенологи не описывали изменений, позволяющих заподозрить пневмонию, хотя при поступлении аускультативно у этих пациентов определялись локальные влажные хрипы. Среди выживших больных "рентгенонегативных" случаев не было.

Таблица 2
Частота различных рентгенологических синдромов среди выживших и умерших больных с ВП

Рентгенологический синдром	Выжившие (n = 21)	Умершие (n = 19)
Локальное усиление легочного рисунка	2 (9,5 %)	0
Инфильтрация легочной ткани	20 (95,2 %)	15 (78,9 %)
Плевральный выпот	6 (28,6 %)	5 (26,3 %)
Распад легочной ткани	2 (9,5 %)	3 (15,8 %)

Как показало сопоставление рентгенологических данных с результатами аутопсии, 2-стороннее поражение легких не было диагностировано при жизни у 6 (28,6 %) умерших больных.

Компьютерная томография (КТ) легких в стационаре проведена 5 пациентам: 3 (14,3 %) больным из группы выживших и 2 (9,5 %) из группы умерших.

Лабораторные данные

Изменения периферической крови при поступлении в стационар (лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы $> 6\%$ и повышение СОЭ > 15 мм/ч) встречались с одинаковой частотой в обеих группах; у 7 умерших больных общий анализ крови не выполнен из-за кратковременности пребывания в стационаре. В группе умерших больных палочкоядерный сдвиг был более выражен, чем у выживших: 7 (4–9) % и 3 (1–6) % соответственно ($p = 0,03$).

В первые дни стационарного лечения абсолютное число лимфоцитов не различалось достоверно между группами: $2,3 (1,8–3,3) \times 10^9/\text{л}$ и $1,8 (1,3–2,7) \times 10^9/\text{л}$ соответственно; повторный анализ крови на фоне терапии проводился у 16 выживших и только у 2 умерших больных. В группе выживших на фоне лечения происходила нормализация числа лейкоцитов ($p = 0,021$ по сравнению с исходным) и уменьшение абсолютного числа лимфоцитов до $2,0 (1,5–2,3) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$ по сравнению с исходным).

Хроническая патология печени до настоящего заболевания регистрировалась у 1 пациента из группы выживших и 2 из группы умерших (хронический вирусный гепатит, хронический алкогольный токсический гепатит, хронический аутоиммунный гепатит). Ферменты печени при данной госпитализации были исследованы у 15 выживших и 7 умерших больных. Показатели были повышены у 3 (43 %) человек в группе умерших, среди выживших у всех обследованных больных функция печени была нормальной ($p = 0,016$).

Концентрацию мочевины в крови исследовали у 7 выживших и 10 умерших больных, креатинина — у 18 и 11 соответственно. Эти показатели у умерших пациентов были выше, чем у выживших, хотя и без статистической достоверности различий: мочевина — $11,6 (7,5–15,6)$ ммоль/л и $6,6 (5,5–7,7)$ ммоль/л соответственно, креатинин — $149,1 (79,6–218,6)$ ммоль/л и $110,2 (103,4–117,0)$ ммоль/л соответственно. Частота встречаемости сопутствующей почечной патологии (хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни либо сахарного диабета с хронической почечной недостаточностью или без нее, кисты почек), почти не различалась в группах — 4 (19 %) и 3 (14 %) пациента соответственно.

В мокроте умерших больных (исследование проведено только у 1 пациента) высеяны *Staphylococcus aureus* и грамотрицательная флора. Среди выживших бактериологическое исследование мокроты проведено у 11 больных: у 2 выделены *Streptococcus spp.*, у 4 — ассоциации *Streptococcus spp.* и *Candida albicans*, у 1 — *Streptococcus spp.*, *S. aureus* и *Candida alb.*, у 1 —

Таблица 3

Варианты комбинированной антибактериальной терапии ВП в стационаре

Варианты комбинированной антибактериальной терапии	Частота применения (n = 42)
Цефалоспорины + макролид	5 (12 %)
Цефалоспорины + ципрофлоксацин	14 (33,3 %)
Цефалоспорины + амикацин	1 (2,4 %)
Цефалоспорины + ципрофлоксацин + амикацин	2 (4,8 %)
Ципрофлоксацин + амикацин	1 (2,4 %)
Цефалоспорины + ципрофлоксацин + метронидазол	2 (4,8 %)
Ципрофлоксацин + амоксициллин / клавуланат	1 (2,4 %)

Streptococcus spp., *S. aureus*, *Candida alb.* и грамотрицательные микроорганизмы и у 1 пациента — ассоциация *Klebsiella pneumoniae* с грибами рода *Candida*. Таким образом, у 7 больных из 11 выделены грибы рода *Candida*. Образцы мокроты для посева были получены в среднем через 8,5 (5–12) дня стационарного лечения.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия в стационаре в 65 % случаев проводилась цефалоспоридами 1-го (33,3 % и 28,5 % больных в группах выживших и умерших соответственно) и 3-го (47,6 % и 33,3 % соответственно) поколений в виде монотерапии. Другими вариантами антибактериальной терапии в стационаре были монотерапия ципрофлоксацином (4,8 % и 9,5 % больных соответственно) и монотерапия карбапенемами (4,5 % в группе выживших). Комбинированная антибактериальная терапия была назначена 11 больным (26,2 %): 5 пациентам в группе выживших (23,8 %) и 6 в группе умерших (28,6 %). Комбинации антибиотиков и частота их применения приведены в табл. 3. Частота использования различных комбинаций достоверно не различалась между группами.

У большинства больных антибактериальная терапия была начата в 1-й день госпитализации (95,2 % и 90,5 % в группах выживших и умерших соответственно, различия недостоверны), у 1 пациента из группы выживших — на 5-й день в связи с отказом пациента от лечения антибиотиками и у 2 из группы умерших — на 2-й и 14-й дни госпитализации в связи с поздней постановкой диагноза пневмонии (у 1 больной состояние первоначально расценивалось как застойная сердечная недостаточность, у другой — как интерстициальное заболевание легких).

Осложнения пневмонии

Наиболее распространенные осложнения пневмонии — плевральный выпот, абсцедирование, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), инфекционно-токсический шок, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острая дыхательная недостаточность (ОДН) — встречались чаще в группе умерших больных (табл. 4).

Обращает на себя внимание гиподиагностика при жизни больных таких осложнений пневмонии,

Таблица 4
Частота осложнений пневмонии

Осложнение	Выжившие	Умершие	
		клинически	по данным аутопсии
Плевральный выпот	6 (28,6 %)	3 (14,3 %)	4 (19 %)
Абсцедирование	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	4 (19 %)
ОДН	0	7 (33,3 %)	–
Септический шок	0	6 (28,6 %)	2 (9,5 %)
ТЭЛА	0	7 (33,3 %)	1 (4,8 %)
ОРДС	1 (4,8 %)	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)

как абсцедирование и плевральный выпот, и гипердиагностика инфекционно-токсического шока, ТЭЛА и ОРДС.

Обсуждение

В данной статье приведены результаты ретроспективного анализа ведения пациентов с ВП, госпитализированных в многопрофильный стационар Москвы. Обращает на себя внимание высокая частота летальных исходов в течение 1-х сут. пребывания в стационаре (38,2 % от числа всех умерших больных). По данным других российских исследователей, досуточная летальность в стационаре при ВП колеблется от 17 до 57 % [7–9].

В настоящем исследовании выявлены достоверные различия в назначении и длительности антибактериальной терапии на догоспитальном этапе у умерших и выживших больных, а также корреляция этих факторов с летальным исходом. Несмотря на то, что примерно в 40 % случаев больные до госпитализации обращались за помощью в различные медицинские учреждения, только $\frac{1}{3}$ из них получали антибиотики на догоспитальном этапе, причем среди умерших число таких больных было в 3 раза меньше. Это свидетельствует о позднем начале антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, вероятно, связанном с недостаточной диагностикой ВП врачами амбулаторного звена. О низком уровне амбулаторной диагностики косвенно свидетельствует и позднее направление больных в стационар (в среднем через 9,4–9,7 дня с начала заболевания), хотя в нашем исследовании этот фактор не коррелировал с исходом заболевания. В работе *Е.Н.Бурковской и соавт.* также приводятся данные о госпитализации больных в среднем на 10–12-й дни заболевания, причем амбулаторная антибактериальная терапия была назначена только в $\frac{1}{2}$ случаев [10], что свидетельствует о повсеместной актуальности этой проблемы.

Среди назначаемых амбулаторно антибиотиков в настоящем исследовании преобладал ципрофлоксацин, что не согласуется с существующими клиническими рекомендациями по ведению взрослых больных с ВП [11]. В качестве первоначальной антибактериальной терапии при лечении ВП из класса фторхинолонов могут использоваться только респираторные фторхинолоны, при этом, как было показано в метаанализе *М.Малмон et al.* [12], исход нетя-

желой формы заболевания не зависит от выбора между макролидами (кларитромицин), респираторными фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин), цефуросимом и амоксициллином / клавуланатом, которые в настоящем исследовании применялись на амбулаторном этапе менее чем у 10 % больных.

Несмотря на то, что в настоящем исследовании неадекватную антибактериальную терапию получали как умершие, так и выжившие больные, неадекватная антибактериальная терапия, по мнению многих исследователей, является самостоятельным фактором риска летального исхода при ВП. Так, в многоцентровом проспективном обсервационном исследовании с участием 3 043 госпитализированных пациентов с ВП, проведенном в Канаде в 2005 г., среди больных, получавших монотерапию левофлоксацином либо комбинированную терапию цефуросимом и азитромицином, летальность составила соответственно 5,3 % и 5,4 %, а среди больных, лечившихся другими антибиотиками как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций, частота летальных исходов была 12,2 % [13]. Аналогичным образом в исследовании *С.Гарсия-Видаль et al.* [14] неадекватную антибактериальную терапию получали 19 из 57 больных, умерших от ВП в ранние сроки, и 46 из 131 пациентов, умерших в поздние сроки, т. е. $\frac{1}{3}$ всех умерших от ВП.

Помимо этого, в настоящем исследовании выявлено очевидное несоответствие между тяжестью состояния больных в момент поступления в стационар и выбором первоначальной антибактериальной терапии и места лечения (обычное отделение или ОИТ). У умерших пациентов при поступлении врачи достоверно чаще описывали цианоз, однако газовый анализ крови проводили на 4-й день стационарного лечения и позже, т. е. когда состояние больных становилось критическим, а пульсоксиметрия в первые дни пребывания в стационаре выполнена только у 24 %. Более чем у $\frac{1}{2}$ умерших состояние при поступлении расценено как легкое, а из 8 больных, умерших в течение 1-х сут., у 3 в истории болезни описано легкое состояние и только 3 были госпитализированы сразу в ОИТ. Эти факты позволяют судить о значительной недооценке тяжести ВП в момент госпитализации.

Нельзя не отметить, что почти $\frac{1}{2}$ всех умерших больных были госпитализированы в непрофильные отделения, в то время как среди выживших доля таких больных вдвое меньше. Вместе с тем в последние годы проведено немало исследований, показавших, что исходы ВП в значительной степени зависят от соответствия проводимой терапии клиническим рекомендациям [15–17].

Согласно описаниям рентгенограмм, у умерших пациентов значительно чаще поражение легких было 2-сторонним, что, безусловно, внесло вклад в тяжесть заболевания. Однако у 16 % умерших больных рентгенологические признаки пневмонии отсутствовали из-за того, что во время исследования они находились в положении лежа. В то же время обра-

шает на себя внимание редкое использование такого чувствительного и специфического метода диагностики пневмонии и ее осложнений, как КТ легких. Возможно, с этим связана гиподиагностика абсцедирующей пневмонии и парапневмонических плевральных выпотов у умерших больных.

По анамнестическим данным, у умерших больных в 2 раза чаще встречались патология печени, достоверно более высокий уровень печеночных ферментов и тенденция к повышению сывороточной концентрации мочевины и креатинина. Нарушение функций печени и почек как фактор риска неблагоприятного исхода ВП неоднократно подчеркивалось многими исследователями [14, 18], а повышение уровня мочевины в сыворотке крови является одним из критериев тяжести пневмонии и риска летального исхода, согласно клиническим рекомендациям Британского торакального общества [19].

В данной работе была предпринята попытка проанализировать этиологию ВП у умерших и выживших пациентов по результатам бактериологического исследования мокроты, однако из-за того, что среди умерших был выполнен посев мокроты только 1 человека, провести такое сопоставление не представлялось возможным.

Отсутствовала корреляция между временем начала антибактериальной терапии в стационаре и внутригоспитальной летальностью при ВП вопреки широко известным данным о возрастании летальности при введении первой дозы антибиотика позже 4 ч [11, 20]. Однако в последние годы и в зарубежной литературе были опубликованы результаты исследований, не подтверждающих такую взаимозависимость [16]. Авторы этих работ объясняют свои результаты тем, что ВП, как правило, развивается в течение нескольких дней до госпитализации больного, при этом отсрочка начала антибактериальной терапии на несколько часов вряд ли может серьезно повлиять на исход [13]. В 1997 г. *T.P. Meehan* впервые опубликовал данные о снижении 30-дневной летальности при ВП, если антибиотики назначены в первые 8 ч с поступления больного в стационар (отношение шансов – 0,85, 95%-ный ДИ – 0,75–0,96) [21]. В 2004 г. в исследовании *P.M. Houck et al.* было показано, что назначение антибиотика в первые 4 ч от момента поступления пациента в стационар снижало внутригоспитальную и 30-дневную летальность и сокращало продолжительность пребывания в стационаре [22]. Этот срок вошел в последние клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с ВП не только в Северной Америке [20], но и в России [11], и, несмотря на то, что в нескольких крупных проспективных исследованиях не подтвердилось влияние сроков введения 1-й дозы антибиотика на летальность [13], в целом в мире сохраняется приверженность возможно более раннему назначению антибиотиков при ВП [23].

В данной работе сроки начала антибактериальной терапии были оценены только с точностью до 1 сут., поэтому влияние этого фактора на летальность не анализировали.

При исследовании антибактериального лечения в стационаре обращает на себя внимание преимущественная монотерапия, причем в 5–10 % случаев, как и на амбулаторном этапе, применяется ципрофлоксацин, который является препаратом резервного ряда и используется преимущественно при ВП тяжелого течения у пациентов, госпитализированных в ОИТ, либо при наличии факторов риска инфицирования нижних дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* (применяется в комбинации с β -лактамами и / или макролидами) [11]. Несмотря на то, что у подавляющего большинства больных, согласно подсчету баллов по шкале CRB-65, пневмония была нетяжелой, среди применяемых в стационаре антибиотиков отсутствовали аминопенициллины и макролиды, за исключением комбинаций макролидов с цефалоспорином у 5 больных и ципрофлоксацина с амоксициллином / клавуланатом – у 1. Комбинированная антибактериальная терапия β -лактамами и макролидами, широко рекомендуемая для лечения госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП, назначалась всего $1/4$ больных.

L.M. Baddour et al. [2] показали, что у критически тяжелых госпитализированных больных с пневмококковой бактериемией комбинированная антибактериальная терапия с использованием β -лактамов, ванкомицина или макролидов почти вдвое снижала частоту летальных исходов по сравнению с монотерапией (26,8 % vs 58,4 % соответственно для β -лактамов). В настоящем исследовании частота назначения комбинированной антибактериальной терапии не влияла на исход, а длительность ее прямо коррелировала с летальностью. Это можно объяснить тем, что в качестве комбинаций антибиотиков в большинстве случаев использовались сочетания препаратов, не рекомендуемые для лечения ВП. С другой стороны, комбинации антибиотиков назначались в основном тяжелым больным, в то время как пациенты с более легким течением пневмонии получали преимущественно монотерапию, что объясняет взаимосвязь летальности с длительностью комбинированной антибактериальной терапии.

Заключение

Факторами, влияющими на летальность госпитализированных пациентов с ВП, являются: неадекватное и позднее назначение антибиотиков на амбулаторном этапе, недооценка тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар, недостаточное использование КТ легких в диагностике ВП и ее осложнений; несоответствие назначаемой терапии существующим клиническим рекомендациям при ведении взрослых больных ВП в стационаре.

Литература

1. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J. A. M. A.* 1996; 275: 134–141.
2. *Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P. et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill

- patients with pneumococcal bacteriemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 440–444.
3. Yoshimoto A., Nakamura H., Fujimura M., Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in intensive care unit: risk factors for mortality. *Internal Med.* 2005; 44: 710–716.
 4. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. М.: Гэотар-Медиа; 2007; т. 1: 474–510.
 5. Черемисина И.А. Частота патологии легких и уровень клинической диагностики в Санкт-Петербурге по данным аутопсий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2000.
 6. Lim W.S. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–382.
 7. Баишева Г.М., Зулкарнеев Р.Х. Причины летальности от внебольничной пневмонии. В кн.: XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник тезисов. М.; 2005. 96.
 8. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Дадькина А.В. Рассуждения терапевта и морфолога о причинах ошибок диагностики и лечения внебольничной пневмонии. В кн.: XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник тезисов. М.; 2005. 89.
 9. Коротич О.П., Круглякова Л.В., Сулима М.В. и др. Анализ причин смерти больных внебольничной пневмонией. В кн.: XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник тезисов. М.; 2005. 99.
 10. Бурковская Е.Н., Боева И.А., Ситникова Е.А. Внебольничная пневмония тяжелого течения: причины и осложнения. В кн.: XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник тезисов. М.; 2005. 96.
 11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Атмосфера; 2005.
 12. Malmon M., Norrmanejumruslers C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1068–1076.
 13. Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. A prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260–1270.
 14. Garcia-Vidal C., Fernandez-Sabe N., Carratala J. et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 733–739.
 15. Menéndez R., Ferrando D., Vallés J.M., Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612–617.
 16. Антунин А.Н. Оптимизация антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в стационаре. В кн.: XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник тезисов. М.; 2005. 89.
 17. Dean N.C., Bateman K.A., Donnelly S.M. et al. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest* 2006; 130: 794–799.
 18. Menéndez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–965.
 19. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56: 1–64.
 20. Mandell L., Bartlett J.G., Dowell S.F. et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1405–1433.
 21. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcome in elderly patients with pneumonia. *J. A. M. A.* 1997; 278 (23): 2080–2084.
 22. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (6): 637–644.
 23. Houck P.M. Antibiotics and pneumonia. Is timing everything or just a cause of more problems? *Chest* 2006; 130 (1): 1–3.

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru.

Лукашенко Екатерина Петровна – научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: katerinka-03@mail.ru.

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 903-89-91; e-mail: svch@list.ru.

Поступила 13.10.08
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-002-053.8:312.2

Ю.Б.Ященко, А.Г.Буряк

Нитроксидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких

Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины: 58000, Украина, Черновцы, Театральная пл., 2

Yu. B. Yashchenko, A. G. Buryak

Nitroxide changes in newborns with acute lung injury syndrome

Summary

Investigation of informative value of NO metabolite measurement in the exhaled breath condensate (EBC) has been performed. NO metabolites were considered as a biochemical marker for detection and monitoring of course of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in newborns. Measurement of NO metabolites in EBC was performed using spectrophotometry with Grace's reagent in 80 newborns with different stages of ARDS. Two-fold increase in NO metabolite concentration was found in early stage ARDS (the acute lung injury syndrome) and 3- to 4-fold increase was found in advanced ARDS. In the terminal stage of ARDS, NO synthesis decreased to the level measured in controls. Multifactorial nitroxide changes in the lungs depending on activity of pulmonary proteolysis and fibrinolysis and functional activity of blood neutrophils were describes. Measurement of NO metabolites in EBC is a sensitive and informative test to diagnose ARDS in newborns and could be used for diagnosis of parenchymal type respiratory failure and evaluation of its clinical course in newborns.

Key words: acute lung injury syndrome, newborns, nitric oxide (NO), exhaled breath condensate (EBC), diagnosis.

Резюме

В работе проведено исследование информативности определения содержания метаболитов оксида азота (NO) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) в качестве биохимического маркера диагностики и мониторинга течения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у новорожденных. Определение содержания метаболитов NO в КВВ проводили методом спектрофотометрии с помощью реактива Грейса у 80 новорожденных в различной стадии ОРДС. Установлено повышение содержания метаболитов NO в КВВ при начальных стадиях ОРДС – синдром острого повреждения легких (в 2 раза) и при реализованном ОРДС (в 3–4 раза). В терминальной стадии ОРДС синтез NO уменьшается до показателей группы контроля. Показана многофакторность нитроксидергических изменений в легких в зависимости от изменений активности легочного протеолиза и фибринолиза, а также функциональной активности нейтрофилов крови. Определение содержания метаболитов NO в КВВ является чувствительным и информативным тестом для диагностики СОПЛ у новорожденных и может быть использовано с целью диагностики дыхательной недостаточности паренхиматозного типа у новорожденных и ее клинического течения.

Ключевые слова: синдром острого повреждения легких, новорожденные, оксид азота (NO), конденсат выдыхаемого воздуха, диагностика.

В последние годы появилось большое количество исследований метаболитов оксида азота (NO) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) при различной патологии органов дыхания [1–4]. NO имеет причастность к регуляции сосудистого тонуса, сердечной сократительности, агрегации тромбоцитов, нейротрансмиссии, синтезу макроэргических субстанций и белков, иммунной защите. Установлено, что наибольшая стимуляция синтеза NO происходит в результате цитокинового прессинга γ -интерфероном, интерлейкинами, фактором некроза опухолей и бактериальными липополисахаридами [5]. Но остаются неясными механизмы, в результате которых роль молекул NO изменяется от защитной к повреждающей.

В современной литературе недостаточно данных об особенностях функционирования нитроксидергических систем при синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) у новорожденных. Однако в экспериментальных исследованиях доказана важная роль NO в реализации многих патофизиологических эффектов, и NO рассматривается как маркер активности воспалительного процесса [6].

Цель исследования – определить возможность использования показателей содержания метаболитов NO в выдыхаемом воздухе у новорожденных с тяжелой острой дыхательной недостаточностью для диагностики СОПЛ.

Материалы и методы

Исследование проведено среди новорожденных детей, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных ОДКБ № 1 (Черновцы, Украина). Все дети были в крайне тяжелом состоянии вследствие респираторно-гемодинамических расстройств, что определяло проведение поддерживающей терапии (искусственная вентиляция легких, инфузионная поддержка с назначением вазоактивных препаратов). Клинически начальная стадия острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – СОПЛ – была у 60 новорожденных (1-я группа сравнения). У 20 детей (2-я группа сравнения) отмечалась выраженная кислородная зависимость на фоне полиорганной недостаточности. Диагноз ОРДС в данной группе был подтвержден патоморфологически. Группу контроля составили 20 практически здоровых новорожденных, которые находились в больнице на реабилитационном лечении после гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Исследование проводили в КВВ, который собирали из системы дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких (на выдохе).

Биохимическое исследование включало в себя изучение в КВВ методом фотометрии показателей

содержания метаболитов NO, фибринолитической и протеолитической активности, а также перекисного окисления белков [7–9].

Иммунологическое исследование включало в себя изучение фагоцитарной активности и окислительной микробицидности нейтрофильных гранулоцитов крови по результатам цитохимических реакций восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном и стимулированном вариантах. Методом иммуноферментного анализа, используя набор реактивов ProCon II-6 ("Протеиновый контур", Россия), исследовали концентрацию интерлейкина-6 (IL-6) в КВВ и плазме крови.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики в программе *Statistica 6.0 for Windows* (блок "Факторный анализ").

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали вариабельность содержания метаболитов NO в КВВ у новорожденных с критической гипоксемией в зависимости от тяжести клинического состояния. Динамика легочного синтеза метаболитов NO изучалась в 2 группах: 1-я – 60 детей с начальной стадией развития ОРДС (СОПЛ), 2-я – 20 детей с ОРДС (рисунок).

Повышение уровня стабильных метаболитов NO в КВВ у новорожденных с СОПЛ, согласно современным представлениям о патофизиологических механизмах развития ОРДС, свидетельствует о стимуляции индуцибельной NO-синтазы провоспалительными цитокинами. Теоретически повышение метаболитов NO на уровне аэрогематического барьера в начальных стадиях ОРДС можно рассматривать как компенсаторную функцию системы легочной микроциркуляции на фоне легочной вазоконстрикции, направленную на восстановление кровотока. В дальнейшем избыточное образование NO приводит к повреждению легочных структур и углублению тяжести дыхательной недостаточности в результате его метаболизации в пероксинитрит, повреждающий эффект которого направлен на белки и липиды (активация перекисного окисления) базальных мембран. Данное предположение подтверждается клиническим наблюдением, которое свидетельствует

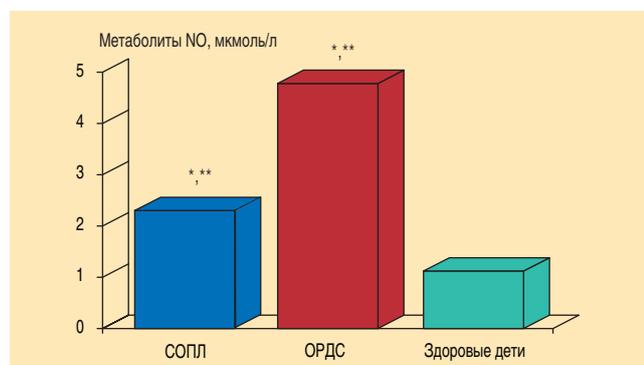


Рисунок. Содержание стабильных метаболитов NO у новорожденных с СОПЛ и ОРДС

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей у новорожденных с СОПЛ и ОРДС.

о развитии тяжелой резистентности к кислороду при дыхательной недостаточности у новорожденных с ОРДС.

Последующее наблюдение за динамикой уровня метаболитов NO в КВВ показало, что в терминальной стадии ОРДС содержание метаболитов NO у всех детей резко уменьшалось. Уменьшение количества метаболитов NO в КВВ при нарастании критической нечувствительности к кислороду при дыхательной недостаточности свидетельствует об истощении метаболической функции легких и / или об избыточном окислении NO активными формами кислорода с развитием окислительного стресса на фоне высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси. Как показывают данные литературы и результаты настоящего исследования, снижение уровня метаболитов NO в КВВ $< 1,0$ мкмоль/л в условиях нарастания неконтролируемой гипоксемии является неблагоприятным маркером прогноза критического состояния новорожденного [10].

В ходе многофакторного анализа (таблица) выделены наиболее значимые показатели, участвующие в активации нитроксидергических процессов в легких на фоне СОПЛ у новорожденных:

$$\text{Метаболиты NO} = 0,47f_1 - 0,20f_2 + 0,30f_3 + 0,62f_4$$

Проведенный анализ показал, что наиболее значимым показателем СОПЛ является уровень в КВВ IL-6 и лизис высокомолекулярных белков (4-й фактор). Современные данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации IL-6 в КВВ у больных с развитием ОРДС является фактором риска развития синдрома, а также фактором, который детерминирует летальность в данной группе больных [11, 12].

1-й фактор объединяет показатели протеиназно-фибринолитической активности КВВ: суммарная фибринолитическая активность за счет клеточного фибринолиза и протеолитическая – за счет активности лизиса азокола. Повышение колагенолитической активности приводит к выборочному расщеплению альвеолярного коллагена на фрагменты, что влияет на базальную мембрану и приводит к некрозу эпителиальных клеток. Это повреждает легочные капилляры и нарушает кровообращение на микроциркуляторном уровне.

3-й фактор обобщает состояние окислительного стресса (отрицательные нагрузки показателей перекисного окисления белков). Полученные результаты совпадают с данными литературы: в окислительно-модифицированных белках протеолитическое расщепление белков протеазами значительно повышается [13].

2-й фактор объединяет показатели активности нейтрофилов периферической крови и свертывающей системы крови. Отрицательные факторные нагрузки показателей активности нейтрофилов крови свидетельствуют о том, что при СОПЛ в системном кровотоке снижается количество активных нейтрофильных гранулоцитов за счет их потребления в легочных капиллярах и уменьшается активная фракция нейтрофилов в периферической крови.

Таблица
Связь NO в КВВ с показателями системного и легочного гомеостаза у новорожденных с СОПЛ, по результатам многофакторного анализа

Показатели	1-й фактор	2-й фактор	3-й фактор	4-й фактор
Суммарная фибринолитическая активность КВВ	0,761340*	0,017208	0,322203	0,279431
Неферментативная фибринолитическая активность КВВ	0,818402*	-0,084912	0,257581	0,239714
Ферментативная фибринолитическая активность КВВ	0,697881	0,053707	0,359737	0,298053
Лизис азоальбумина КВВ	0,412869	0,176796	0,340876	0,514025
Лизис азоказеина КВВ	0,367628	0,011741	0,380832	0,709268*
Лизис азокола КВВ	0,897993*	0,029763	0,013176	0,179748
IL-6 КВВ	0,077191	0,010015	-0,097017	0,892290*
Фагоцитарная активность	0,297165	0,787863*	-0,033059	0,090526
Фагоцитарное число	0,164207	0,861323*	-0,138932	-0,149225
Спонтанный НСТ-тест	-0,375484	0,764202*	0,333330	0,048097
Стимулируемый НСТ-тест	-0,346501	0,762174*	0,407117	0,031227
Общий белок КВВ	0,259585	0,121489	0,845676*	0,128782
Пероксидное окисление белков КВВ	-0,085078	0,038338	-0,91391*	-0,115164
Метаболиты NO КВВ	0,473646	-0,197653	0,297457	0,624104
Общая дисперсия	3,733611	2,780564	3,226220	2,330051
Частица общей дисперсии	0,219624	0,163563	0,189778	0,137062

Примечание: * – нагрузки > 0,7000.

Отрицательные коэффициенты показателей активности нейтрофилов крови, по сравнению с показателем содержания метаболитов NO в КВВ, подтверждают современные представления [14] о способности NO удерживать и накапливать в очаге воспаления активные нейтрофилы, способствуя при этом уменьшению активной фракции нейтрофилов в периферической крови.

С учетом достоверного повышения уровня метаболитов NO в КВВ у новорожденных с СОПЛ была проанализирована возможность применять исследование содержания метаболитов NO в КВВ в диагностике начальных стадий ОРДС (СОПЛ). Повышение у новорожденных в КВВ метаболитов NO > 2 мкмоль/л можно рассматривать как ранний диагностический маркер СОПЛ. Вариабельность уровня метаболитов NO в КВВ можно использовать в качестве биохимической диагностики стадий развития ОРДС, а также для мониторинга и прогнозирования клинического течения СОПЛ. По результатам данного исследования, чувствительность диагностического теста исследования уровня метаболитов NO (диагностическая граница теста > 2 мкмоль/л) в диагностике начальных стадий ОРДС у новорожденных составила 94,1 %, специфичность – 60,0 %. Абсолютный риск СОПЛ у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью при условии увеличения в КВВ метаболитов NO > 2,0 мкмоль/л составляет 80,0 %. Абсолютный риск у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью при клиническом отсутствии СОПЛ воспалительного процесса в легких при повышении в КВВ метаболитов NO > 2 мкмоль/л – 14,3 %.

При увеличении в КВВ уровня метаболитов NO > 2 мкмоль/л относительный риск (ОР) наличия

СОПЛ составляет 5,6; показатель отношения шансов (ОШ) – 24. Полученные данные относительно значимости данного теста в диагностике СОПЛ можно считать достоверными, что подтверждается доверительными интервалами (95%-ный ДИ) показателей ОР и ОШ: 1,1–348,0 и 2,3–252,2 соответственно.

Атрибутивный риск СОПЛ у новорожденных при повышении в КВВ уровня метаболитов NO > 2,0 мкмоль/л, согласно полученным результатам, составляет 65,7 %. Исходя из показателя атрибутивного риска, можно утверждать, что у новорожденных детей при повышении в КВВ метаболитов NO > 2 мкмоль/л на фоне тяжелой дыхательной недостаточности у каждого 2-го ребенка респираторный дистресс обусловлен СОПЛ (95%-ный ДИ – 1,11–2,08).

Заключение

У новорожденных при развитии СОПЛ независимо от основного патологического состояния происходит активация нитроксидагических процессов. Исследование метаболитов NO в КВВ можно использовать в качестве маркера СОПЛ.

Литература

1. Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А. и др. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии. Тер. арх. 2000; 72 (3): 46–50.
2. Hare J.M., Nguyen G.C., Massaro A.F. et al. Exhaled nitric oxide: a marker of pulmonary hemodynamics in heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 1114–1119.
3. Hunt H., Barnes P. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. Eur. Respir. J. 2005; 26: 523–548.

4. *Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1693–1722.
5. *Мотавкин П.А., Гельцер Б.И.* Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука; 1998.
6. *Узунова А.Н., Красовская Е.В.* Нитроксидергические процессы в патогенезе пневмонии у детей. *Педиатрия* 2003; 5: 8–11.
7. *Фланаган Р.Дж., Брейтуэйт Р.А., Браун С.И. и др.* Основы аналитической токсикологии. Женева: ВОЗ; 1997.
8. *Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др.* Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр. мед. химии* 1995; 1: 24–26.
9. *Кухарчук О.Л.* Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Одеса; 1996.
10. *Шуматов В.Б., Шуматова Т.А., Маркелова Е.В. и др.* Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых. *Вестн. интенсив. тер.* 2002; 1: 9–11.
11. *Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.Р.* Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких (обзор литературы). *Вестн. интенсив. тер.* 2005; 3: 5–10.
12. *Tamura D.Y., Moore E.E., Partrick D.A. et al.* IL-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J. Surg. Res.* 1998; 76: 91–94.
13. *Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Дорохов С.И. и др.* Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях. *Анестезиол. и реаниматол.* 2000; 2: 72–75.
14. *Гоженко А.И., Бабий В.П., Бабиенко В.В.* Эмиграция лейкоцитов и обмен оксида азота при воспалительных и опухолевых процессах. Одесса: Черноморье; 2005.

Информация об авторах

Яценко Юрий Борисович – д. м. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины; тел.: (380 372) 55-37-54; e-mail: office@bsmu.edu.ua.

Буряк Александр Григорьевич – магистрант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины; тел.: (380 372) 55-37-54; e-mail: office@bsmu.edu.ua.

Поступила 27.11.07

© Яценко Ю.Б., Буряк А.Г., 2009

УДК 616.24-001-036.11-053.31-092

Е.Г.Фурман¹, М.С.Пономарева¹, А.М.Ярулина¹, И.П.Корюкина¹, А.Р.Абдуллаев²

Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока

1 – Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава: 614990, Пермь, ул. Куйбышева, 39;

2 – Пермский государственный технический университет: 614990, Пермь, Комсомольский пр., 29

E.G.Furman, M.S.Ponomareva, A.M.Yarulina, I.P.Koryukina, A.R.Abdullaev

Lung function assessment using the interrupter technique in infants and preschool children

Summary

There are numerous problems regarding lung function assessment in infants and preschool children despite the great interest to this field worldwide. Therefore, investigations of the interrupter technique in infants and preschool children are of great importance. This article contains results of measurement of airway resistance in children with asthma, atopic dermatitis, acute bronchitis and croup and in healthy children using the interrupter technique. Results of mathematic modeling have also been discussed in the article.

Key words: pulmonary ventilation, children, pre-school age, airway resistance, bronchial asthma.

Резюме

Несмотря на пристальное изучение новых методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД) у детей в раннем и дошкольном возрасте, именно у детей первых 4 лет возникают наибольшие сложности исследования вентиляционной функции. В связи с этим несомненно актуальность исследования, касающегося диагностических возможностей метода кратковременного прерывания потока воздуха в педиатрической практике. В статье приводятся результаты оценки ФВД данным методом у больных бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, острым бронхитом, острым стенозирующим ларинготрахеитом и у здоровых детей раннего и дошкольного возраста. Обсуждаются результаты математического моделирования показателя сопротивления дыхательных путей.

Ключевые слова: вентиляционная функция легких, дети, дошкольный возраст, сопротивление дыхательных путей, бронхиальная астма.

Наиболее трудно исследовать вентиляционную функцию легких у детей первых 4 лет жизни, т. к. они не могут выполнять традиционные дыхательные маневры и обследоваться методом стандартной спирографии. В последние годы появились и активно используются методы исследования спокойного дыхания у детей этого возраста. Речь идет о бронхофонографии и импульсной осциллометрии, предназначенных, в первую очередь, для диагностики нарушений бронхиальной проходимости [1, 2].

С математической точки зрения, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей является отношением мгновенных значений альвеолярного давления к объемной скорости, которые измеряются в полости рта больного ребенка [3]. Увеличение сопротивления дыхательных путей (СДП), как правило, связано с уменьшением диаметра их просвета. Однако на этот показатель в спокойном состоянии могут оказывать влияние и другие факторы [3]: индивидуальные анатомические особенности ребенка, объем легких и тонус гладкой мускулатуры бронхов.

Определение СДП методом кратковременного прерывания потока воздуха (R_{int}) позволяет оценить вентиляционную функцию у детей раннего и дошкольного возраста [4, 5]. Важным преимуществом данного метода является возможность исследования

СДП ребенка при спокойном дыхании, без выполнения им форсированных дыхательных маневров и при неполном сотрудничестве пациента с врачом. В ряде исследований подтверждено, что результаты определения СДП методом R_{int} коррелируют с методиками "золотого стандарта" и позволяют выявить изменения проходимости воздухоносных путей [4].

Использование техники R_{int} позволяет диагностировать повышенное СДП, в т. ч. в результате бронхообструктивного синдрома (БОС), и оценивать обратимость БОС в пробе с ингаляционным бронхолитическим препаратом. В исследовании *S.Kannisto et al.* изучена возможность выявления с помощью R_{int} бронхоспазма, возникающего вследствие физической нагрузки [6]. Диагностическая методика позволяет определять R_{int} в разных фазах дыхательного цикла (на вдохе — $R_{int_{insp}}$, на выдохе — $R_{int_{exp}}$, а также в период максимального выдыхаемого потока).

Данный диагностический метод применяется главным образом у детей 2–5 лет с БОС, в т. ч. рецидивирующим, а также при длительном кашле.

В то же время подчеркивается необходимость стандартизации методики исследования, оценки реакции воздухоносных путей на тест с бронхолитиком и уточнения возрастного норматива. Отсутствуют исследования показателя R_{int} после действия триггерных факторов [4].

Отечественные исследования представлены единичными работами, отражающими применение измерения СДП с использованием техники Rint у детей.

Цель данной работы – комплексное изучение диагностического значения определения СДП методом Rint при исследовании вентиляционной функции у детей раннего и дошкольного возраста с заболеваниями органов дыхания.

Материалы и методы

Представлены результаты обследования 172 детей в возрасте 2–7 лет. Было выделено 4 группы: 1-я – больные бронхиальной астмой (БА) в период ремиссии ($n = 56$); 2-я – больные атопическим дерматитом (АД) в период обострения ($n = 33$); 3-я – больные острым простым бронхитом в острой фазе ($n = 33$); 4-я группа – дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) ($n = 20$). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых детей. Диагностика заболеваний органов дыхания и АД осуществлялась на основании общепринятых рекомендаций. Критериями исключения были: возраст > 7 лет, наличие врожденных и наследственных заболеваний органов дыхания.

Клинико-инструментальное исследование включало в себя сбор анамнеза и жалоб больного, оценку общего состояния и физикальных данных, лабораторно-инструментальные исследования (общий и иммунологический анализ крови, цитологическую характеристику назального секрета).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение спирографии на аппарате *Spirovit* (*Spirovit*, Швейцария) и измерение СДП методом Rint на устройстве *MicroRint* (*Micro Medical*, Великобритания). Показатели СДП измеряли в кПа/л/с и выражали в процентах от должного возрастного норматива. Для оценки бронхиальной лабильности проводили стандартную пробу с бронхолитиком. При исследовании учитывались вес, рост и возраст больного. Полученные результаты оценивали при сопоставлении данных с должными величинами (применялись показатели нормы для детей, разработанные *E. Lombardi* [7] и *P. Merkus* [8]), а также с результатами обследования здоровых; их интерпретацию осуществляли с использованием общепринятых методических рекомендаций. Прове-

ден анализ специфичности (Sp) и чувствительности (Se) метода Rint. Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества.

Для математического моделирования зависимости показателя Rint в % (далее R – выходная переменная) от физических показателей роста и массы статистическими методами были обработаны данные здоровых детей ($n = 30$) в возрасте 4–7 лет. Введена вспомогательная переменная u – отношение массы тела к росту пациента. Значение R далее измерялось по формуле:

$$Rint (\%) / 100R$$

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*. Все численные данные представлены как $M \pm m$. Достоверность различий одноименных показателей внутри каждой группы определяли при помощи парного t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

Метод измерения СДП по методу Rint воспроизводим у 92 % детей раннего и дошкольного возраста. Респираторное сопротивление оказалось повышенным при БА у 68 % детей, причем у 65 % из них определялись клинические признаки гиперреактивности дыхательных путей, а также атопия и иммунологические сдвиги.

При АД показатель Rint был повышен – у 36 %, а при инфекционном воспалении дыхательных путей: в 3-й группе – у 24 %, в 4-й группе – у 15 % на вдохе, у 45 % – на выдохе. Средний абсолютный показатель Rint ($0,97 \pm 0,07$ кПа/л/с) при БА оказался выше, чем у практически здоровых детей ($p = 0,002$), а также во 2-й и 3-й группах ($p = 0,01$ и $0,02$ соответственно), как показано в таблице.

Особенностью Rint при БА явилось максимальное снижение показателей после ингаляции бронхолитического препарата ($-32,50 \pm 5,18$ %), что указывает на обратимость БОС у данной группы пациентов. Анализ корреляционных взаимоотношений установил прямую связь между абсолютной эозинофилией крови и Rint ($r = 0,83$; $p < 0,05$) и обратную связь

Таблица
Динамика показателей Rint у обследованных

Группы	Показатели Rint _{exp} , кПа/л/с ($M \pm m$)				Показатели Rint _{insp} , % ($M \pm m$)	
	n	первичные	n	повторные	первичные	повторные
1-я	37	$0,97 \pm 0,07$	16	$0,79 \pm 0,06$	$143,35 \pm 14,82$	$111,88 \pm 7,55$
2-я	33	$0,72 \pm 0,05$	4	$0,94 \pm 0,15$	$94,91 \pm 6,41$	$97,20 \pm 11,94$
3-я	33	$0,74 \pm 0,06$	25	$0,62 \pm 0,04$	$81,79 \pm 4,42$	$71,00 \pm 3,59$
4-я	20	$0,89 \pm 0,11$ $0,65 \pm 0,07^*$	15	$0,79 \pm 0,11$ $0,73 \pm 0,07^*$	$92,30 \pm 8,27$ $79,50 \pm 7,75^*$	$80,33 \pm 9,39$ $86,07 \pm 6,53^*$
Здоровые	30	$0,71 \pm 0,03$	–	–	$89,43 \pm 4,85$	–

Примечание: * – показатели Rint_{insp} при ОСЛТ.

между объемом форсированного выдоха за 1-ю с (%) и R_{int} (%) ($r = -0,59$; $p > 0,05$).

Применение метода R_{int} для диагностики БОС у детей дошкольного возраста с БА характеризовалось Sp (75 %) и Se (64 %).

При АД выявлена положительная корреляционная связь между показателями R_{int} и площадью поражения кожных покровов ($r = 0,3670$; $p = 0,042$). СДП повышалось при инфекционном воспалении респираторных путей (в 3-й группе) и в динамике на фоне лечения оказалось ниже, чем при первичном обследовании ($p < 0,05$). При ОСЛТ (4-я группа) показатели R_{int} повышались на вдохе и на выдохе (кПа/л/с), при этом на выдохе значения были больше ($p = 0,02$). При повторном исследовании отмечалось снижение показателей R_{int} на выдохе ($p < 0,05$) (таблица).

По результатам математического моделирования зависимости СДП от фенотипических признаков у здоровых детей установлена устойчивая линейная зависимость для возрастной группы 4–5 лет, полученная методом наименьших квадратов по формуле:

$$R = 16u - 1,8$$

Данную формулу можно использовать для расчета должных показателей СДП и оценки фактического показателя R_{int} . Для обследуемого вычисляют значение u и фактическое значение параметра $R_{факт}$. Прогнозируемое значение R для здоровых определяется по этой же формуле. Если величина отклонения $R - R_{факт}$ составляет $> \pm 0,1$, делается вывод о потенциальных нарушениях в дыхательной системе. Анализируя представленные результаты обследования здоровых, можно предположить, что показатели R_{int} у детей с 6 лет зависят и от других факторов, в частности пола, физического развития и наследственности. Поэтому для построения функциональной зависимости R вместе с показателями массы тела и роста необходимо учитывать еще один дополнительный параметр – повторное измерение R_{int} после физической нагрузки. В работе *S. McKenzie et al.* [9] представлены результаты оценки R_{int} у 236 здоровых детей в возрасте 2–10 лет, относящихся к 3 этническим группам: представители афрокарибского региона, азиаты и белые британцы. Выявлено, что показатель R_{int} связан с возрастом и ростом. Однако не было обнаружено достоверных отличий показателей R_{int} в зависимости от пола или этнической принадлежности.

При изучении СДП методом R_{int} необходимо выбирать фазу дыхательного цикла, наиболее полно отражающую состояние воздухоносных путей, и учитывать разницу между показателями на вдохе и выдохе. Так, в исследовании *P.D. Bridge* [10] значение $R_{int_{exp}}$ было несколько выше (в среднем на 4 %), чем $R_{int_{insp}}$, у одних и тех же пациентов. В то же время с уменьшением возраста пациента сокращается и разница между показателями на вдохе и выдохе. $R_{int_{exp}}$ оказалось более чувствительным к изменению интраторакальных воздухоносных путей по сравнению с $R_{int_{insp}}$ [8]. По данным *N. Beydon* [11], показате-

ли $R_{int_{insp}}$ и $R_{int_{exp}}$ ($0,78 \pm 0,21$ vs $0,78 \pm 0,20$ кПа/л/с соответственно) достоверно не отличались. По результатам настоящего исследования, повышенное СДП чаще встречается при БА. Оценку СДП у детей можно проводить как в фазе обострения / приступном периоде, так и в течение ремиссии БА. Особенностью R_{int} при БА явилось максимальное снижение этого показателя после ингаляции бронхолитического препарата ($-32,50 \pm 5,18$ %). По данным *S. Phagoo et al.* [12], применение модификации метода с использованием пробы с бронхолитиками повышает специфичность и чувствительность теста для выявления БОС у детей с БА. При оценке изменения показателей R_{int} у здоровых [11] обнаружено, что после ингаляции бронхолитика (сальбутамола) значение $R_{int_{exp}}$ уменьшалось в среднем на 12 %, а $R_{int_{insp}}$ – на 15 %. Другое исследование [4] показало, что у детей с эпизодами свистящих хрипов коэффициент R_{int} до после ингаляции с бронхолитиком был $> 1,22$.

Необходимо учитывать, что более чем в $1/3$ случаев у больных АД выявляется повышенное СДП, которое может сопровождаться и респираторными симптомами. Существует риск трансформации аллергического заболевания кожи в респираторный аллергоз, что требует дополнительного обследования и наблюдения пациентов.

Среди больных с респираторными инфекциями без БОС (острый бронхит и ОСЛТ) в $1/4$ случаев также отмечается увеличенное респираторное сопротивление, что может указывать на гиперреактивность дыхательных путей. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении.

При повторном исследовании СДП через 1 мес. у детей с БА на фоне базисного противовоспалительного лечения средний абсолютный показатель R_{int} в группе составил $0,79 \pm 0,06$ кПа/л/с – ниже, чем при первичном обследовании ($p = 0,016$; таблица). Возможно, этиопатогенетическая терапия может приводить к уменьшению воспалительных изменений слизистой оболочки дыхательных путей и снижению респираторного сопротивления, что можно рассматривать как один из критериев положительной терапевтической динамики.

Заключение

При БА у детей раннего и дошкольного возраста в 68 % повышено СДП, измеренное методом R_{int} . Повышенное сопротивление дыхательных путей отмечается у $1/3$ пациентов с атопическим дерматитом.

Повышение сопротивления дыхательных путей отмечается при остром простом бронхите – $1/4$ случаев и при ОСЛТ преимущественно на выдохе (45 %).

С помощью математического моделирования в группе детей 4–5 лет установлена устойчивая линейная зависимость значения R_{int} от длины и массы тела, которая определяет прогнозируемый показатель R_{int} у здоровых детей.

Исследование проведено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МД-694.2008.7.

Литература

1. Антонова Е.А., Желнина Л.А., Ладинская Л.М. Импульсная осциллометрия – новый метод функциональной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста. Пульмонология 2003; 6: 42–45.
2. Гепте Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.С. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 33–39.
3. Любимов Г.А. Об определении сопротивления дыхательных путей человека. Пульмонология 2003; 2: 62–72.
4. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 1304–1345.
5. Фурман Е.Г. Применение комплекса малоинвазивных диагностических технологий при бронхиальной астме у детей: возрастные аспекты, мониторинг и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2006.
6. Kannisto S., Vannine E., Remes K. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27: 203–207.
7. Lombardi E., Sly P.D. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58 (9): 742–744.
8. Merkus P.J.F.M., Mijnsbergen J.Y., Hop W.C.J. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1350–1355.
9. McKenzie S., Chan E., Dundas I. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2–10 year olds of three ethnicities. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87 (3): 248–251.
10. Bridge P.D., McKenzie S.A. Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median? *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 495–498.
11. Beydon N., Amsallem F., Bellet M. Pre / postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (10): 1388–1394.
12. Phagoo S.B., Wilson N.M., Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1374–1380.

Информация об авторах

Фурман Евгений Григорьевич – д. м. н., проф. кафедры педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава; тел.: (342) 212-79-16; e-mail: rector@psma.ru.

Пономарева Мария Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава; тел.: (342) 212-79-16; e-mail: rector@psma.ru.

Ярулина Аида Махмудовна – аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава; тел.: (342) 212-79-16; e-mail: rector@psma.ru.

Корюкина Ирина Петровна – д. м. н., проф., зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава; тел.: (342) 212-79-16; e-mail: rector@psma.ru.

Абдуллаев Абдулла Рамазанович – д. ф.-м. н., проф., зав. кафедрой высшей математики Пермского государственного технического университета; тел.: (342) 239-15-70; e-mail: aar@pstu.ac.ru.

Поступила 08.09.08
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-053.2-092

Е.Л.Амелина, Я.В.Марченков, А.В.Черняк, С.А.Красовский

Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом

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

E.L.Amelina, Ya.V.Marchenkov, A.V.Cherniak, S.A.Krasovsky

Computed tomography scoring in adults with cystic fibrosis (CF): correlation with clinical and functional measurements

Summary

The aim of our study was to evaluate HRCT abnormalities in adult CF patients and to determine correlations between these findings and clinical, exercise, lung function measurements and BMI, if any. 33 patients participated in the study. All patients had documented clinical and genotypic features of CF as well as abnormal sweat test results. CT scans were scored using Bhalla scoring system. Body plethysmography, lung diffusion capacity, oxygen saturation (SpO₂), 6-MWT, dyspnea (by Borg and MRC scale) and BMI were also evaluated. Bronchiectasis were observed in all the patients (30 % mild, 46 % moderate, 24 % severe affecting 1–5 segments in 37 %, 6–9 segments in 37 %, and > 9 segments in 26 %) as well as peribronchial wall thickening (mild in 88 %, moderate in 12 %), with bronchial involvement (up to the 4th generation in 40 %, up to the 5th in 37 %, up to the 6th and more distal in 23 %) and mucus plugging were found in 54 % of patients. Less common abnormalities included sacculations or abscesses, bullae, emphysema and collapse (36, 18, 15 and 15 %, respectively). The overall HRCT score showed significant correlations to lung function, BMI and SpO₂, more closely to bronchiectasis and bronchial involvement. 6-minute distance, though correlating significantly with BMI and lung function, had no correlation with HRCT findings. HRCT is a sensitive tool to evaluate morphologic pulmonary changes in CF patients. Bronchiectasis and peribronchial wall thickening are the most common finding in CF adults. Extent of bronchiectasis and generations of bronchial divisions involved correlated best with clinical, BMI and lung function measurements.

Key words: cystic fibrosis, high-resolution computed tomography, bronchiectasis, dornase alfa.

Резюме

Целью исследования стала количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки взрослых больных муковисцидозом, определение корреляционных связей полученных величин с антропометрическими данными, показателями респираторной функции, физической работоспособностью и одышкой у этой группы больных. В исследовании участвовали 33 пациента (15 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 27 лет. У всех больных диагноз муковисцидоз был подтвержден положительным потовым тестом и генетическим исследованием. Для оценки результатов КТВР использовали шкалу Балла (*Bhalla*). В день проведения КТВР исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) методом бодиплетизмографии, диффузионную способность легких, физическую работоспособность в ходе 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и одышку (по шкалам Борга и MRC), а также измеряли рост, вес и индекс массы тела (ИМТ). У всех больных были выявлены бронхоэктазы (малые – в 30 %, средние – в 46 %, большие – 24 % случаев; преимущественно поражались 1–9-й сегменты: 1–5-й – в 36,5 %, 6–9-й – в 36,5 %, > 9 – в 27 % случаев), перибронхиальная инфильтрация (малая – в 88 %, средняя – в 12 % случаев) с поражением бронхов до 4–6-й генерации (до 4-й – в 39,5 %, до 5-й – в 36,5 %, до 6-й – в 24 % случаев) и формированием мукоидных пробок в 1–9-м сегментах у 54 % больных. При этом бронхогенные кисты и абсцессы, буллы, эмфизема и ателектазы легких имели место у значительно меньшего числа пациентов (36, 18, 15 и 15 % соответственно). Суммарная оценка изменений КТВР достоверно коррелировала с ИМТ, показателями респираторной функции и сатурации O₂, при этом наиболее сильные корреляционные связи были выявлены между количеством бронхоэктазов и уровнем поражения бронхиального дерева и показателями ФВД, клиническими и антропометрическими характеристиками больных. Результаты 6-МШТ, имеющие высокую степень корреляции с ИМТ и показателями ФВД, не зависели от изменений на КТВР. Количественная шкала КТВР позволяет определить степень структурных изменений бронхов и легких у взрослых больных муковисцидозом, при этом наиболее часто у них встречаются бронхоэктазы и перибронхиальная инфильтрация. Количество бронхоэктазов и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелируют с клиническими, антропометрическими и функциональными показателями.

Ключевые слова: муковисцидоз, компьютерная томография высокого разрешения, бронхоэктазы, дорназа альфа.

Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы, — это моногенное заболевание, вызванное системной дисфункцией экзокринных желез. Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине муковисцидоза, определяя прогноз у 95 % больных. Этим обусловлена важность адекватной оценки состояния дыхательной системы больного и прогрессирования легочной патологии при муковисцидозе. Поражение легких у взрослых больных муковисцидозом характеризуется значительными изменениями в структуре легочной ткани и бронхиального дерева, сформировавшимися в результате хро-

нической бактериальной инфекции и активного нейтрофильного воспаления дыхательных путей. Однако традиционные рентгенологические методы исследования не позволяют точно определить характер и степень структурных изменений [1–5].

В настоящее время самым достоверным методом выявления соответствующих морфологических изменений в органах грудной клетки является компьютерная томография (КТ). Для определения тяжести и распространенности выявленных изменений были разработаны шкалы количественной оценки результатов КТ у больных муковисцидозом [3, 6–9].

Проведенное в 2004 г. в Роттердаме исследование с участием 3 независимых рентгенологов продемонстрировало полную воспроизводимость основных шкал (Кастиль, Броди, Хелбих, Сантамария и Балла). Количественная шкала структурных изменений, выявленных с помощью КТ, позволяет оценить функциональное и клиническое значение этих морфологических изменений при муковисцидозе.

Таким образом, целью исследования стала количественная оценка результатов КТ органов грудной клетки взрослых больных муковисцидозом, определение корреляционных связей полученных величин с антропометрическими данными, показателями респираторной функции, физической работоспособностью и одышкой у этой группы больных.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании участвовали 33 пациента – 15 мужчин и 18 женщин от 18 до 27 лет (средний возраст – $21,1 \pm 2,7$ года) с индексом массы тела $18,2 \pm 2,6$ кг/м². Диагноз муковисцидоз был установлен на основании клинических критериев и подтвержден положительным потовым тестом и / или генетическим исследованием. У 9 человек мутация deltaF508 находилась в гомозиготном положении, у 16 – в гетерозиготном положении, у 8 определялись другие мутации.

Критерием включения в исследование была клиническая стабильность состояния: не наблюдалось изменений клинических симптомов, или пациент прошел активный курс терапии за 2 нед. до функционального исследования, при этом и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) составлял ≥ 90 % от лучших значений за последние 12 мес. Ингаляции β_2 -агонистов короткого действия или антихолинэргических препаратов отменяли за 6 ч до исследования, а β_2 -агонистов длительного действия – за 24 ч.

КТ органов грудной клетки

КТ органов грудной клетки проводилась на 1-слойном спиральном компьютерном томографе *Siemens Somatom Emotion* (Германия). Сканирование выполнялось на глубоком вдохе пациента с толщиной сре-

за 5 мм в спиральном режиме томографирования, а также с толщиной среза 2 мм в последовательном режиме (КТ высокого разрешения – КТВР) для более точной визуализации бронхоэктатических и эмфизематозных изменений.

Структуру легочной ткани оценивали в легочном окне (ширина – 1 200 Ед. X., уровень – 600 Ед. X.). Оценка структуры средостения проводилась в средостенном окне (ширина – 400 Ед. X., уровень – 40 Ед. X.).

Компьютерные томограммы каждого пациента оценивались в баллах на основании выраженности и распространенности 9 рентгеноморфологических признаков, к которым относятся бронхоэктазы (их выраженность, количество и генерация пораженных бронхов), перибронхиальная инфильтрация, мукоидные пробки, бронхогенные кисты или абсцессы, буллы, эмфизематозные изменения, а также ателектаз или консолидация. Максимальное количество баллов, которое может быть присвоено пациенту, составляет 25 (табл. 1).

Выраженность бронхоэктатических изменений оценивалась путем измерения размера просвета бронха и сопоставления этого размера с диаметром соответствующей этому бронху ветви легочной артерии. Аналогичным образом измерялась перибронхиальная инфильтрация, толщина стенки бронха сопоставлялась с диаметром ветви легочной артерии. Легкая степень выраженности бронхоэктатических изменений (1 балл) присваивалась, если диаметр просвета бронха был больше, но не превышал 2 диаметра соответствующей ветви легочной артерии. Умеренная выраженность (2 балла) присваивалась, если диаметр просвета бронха составлял 2 или 3 диаметра сопутствующей ветви легочной артерии. Тяжелая степень выраженности бронхоэктатических изменений (3 балла) присваивалась, если диаметр просвета бронха превышал диаметр сопутствующей артерии в 3 раза.

Выраженность перибронхиальной инфильтрации считали легкой (1 балл), если толщина стенки бронха была равна диаметру сопутствующей ветви легочной артерии. Умеренной выраженность перибронхиальной инфильтрации (2 балла) была, если толщина стенки бронха в 2 раза превышала диаметр сопутствующего сосуда. При тяжелой степени выра-

Таблица 1

Шкала количественной оценки компьютерных томограмм органов грудной клетки больных муковисцидозом

Структурные изменения	0	1 балл	2 балла	3 балла
Бронхоэктазы	Нет	Малые (диаметр несколько больше или сопоставим с сопутствующим сосудом)	Средние (2–3 диаметра сопутствующего сосуда)	Большие (> 3 диаметров сосуда)
Перибронхиальная инфильтрация	Нет	Малая (утолщение стенки равно диаметру сопутствующего сосуда)	Средняя (2 диаметра сопутствующего сосуда)	Большая (> 2 диаметров сопутствующего сосуда)
Количество бронхоэктазов	Нет	1–5 сегментов	6–9	> 9
Количество мукоидных пробок	Нет	1–5 сегментов	6–9	> 9
Мешотчатые бронхоэктазы или абсцессы	Нет	1–5 сегментов	6–9	> 9
Генерация пораженных бронхов	Нет	До 4-й генерации	До 5-й генерации	До 6-й или дистальнее
Количество булл	Нет	1-сторонние (< 4)	2-сторонние (< 4)	> 4
Эмфизема	Нет	1–5 сегментов	> 5	–
Ателектазы	Нет	Субсегментарный	Сегментарные или долевы	–

женности перибронхиальной инфильтрации (3 балла) толщина стенки бронха более чем в 2 раза превышала диаметр сопутствующего сосуда.

В случае когда бронхоэктатические изменения и перибронхиальная инфильтрация имеют неодинаковую выраженность в различных участках легких, оценка основывается на наиболее часто встречающихся изменениях. Например, если перибронхиальная инфильтрация в одном из сегментарных бронхов оценивается как умеренная, а в остальных сегментарных бронхах как легкая, итоговая оценка соответствует легкой степени (1 балл).

Мукоидные пробки оценивались как тубулярные или округлые структуры на аксиальных томографических срезах и дифференцировались с ветвями легочной артерии, которые расположены рядом с сопутствующим бронхом.

Распространенность бронхоэктатических изменений, мукоидных пробок, мешотчатых бронхоэктазов и абсцессов оценивалась по количеству вовлеченных бронхолегочных сегментов: 1–5 сегментов – 1 балл, 6–9 сегментов – 2 балла, > 9 сегментов – 3 балла. Распространенность патологического процесса также определяли на основании генерации пораженных бронхов. Главные бронхи считались бронхами 1-й генерации. Бронхоэктатический процесс и расположение мукоидных пробок в 4-й генерации бронхиального дерева оценивались в 1 балл, локализация патологического процесса в 5-й генерации бронхов – в 2 балла. При распространении патологического процесса дистальнее 5-й генерации бронхов присваивались 3 балла.

Буллезные изменения анализировали на основании общего количества булл на компьютерной томограмме: ≤ 4 буллы при 1-стороннем процессе – 1 балл, ≤ 4 буллы в обоих легких – 2 балла, > 4 буллы – 3 балла. Дифференциальная диагностика буллезных изменений и бронхогенных кист проводилась на основании периферической локализации булл и их широкого контакта с плеврой.

Эмфизематозные изменения оценивали следующим образом: при вовлечении ≤ 5 бронхолегочных сегментов – 1 балл, > 5 сегментов – 2 балла.

В ходе исследования также определяли степень ателектатических изменений в легких: субсегментарный ателектаз – 1 балл, сегментарный или долевой ателектаз – 2 балла.

Функциональные методы исследования

Исследование легочной функции, включающее в себя спирометрию, общую бодиплетизмографию и измерение диффузионной способности легких, проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики в утренние часы. Всем пациентам были даны стандартные инструкции.

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования, а также измерение диффузионной способности легких выполняли в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [10] на оборудовании *MasterScreen-Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Для определения форсиро-

ванной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) делали следующий маневр: быстрый максимально глубокий вдох от функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до общей емкости легких (ОЕЛ) и затем без задержки дыхания – форсированный выдох до остаточного объема легких (ООЛ). Анализировали следующие параметры: ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС_{25–75} (форсированный экспираторный поток между 25 и 75 % ФЖЕЛ), ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, ИЕЛ (инспираторная емкость легких), РО_{выд.} (резервный объем выдоха), DL_{со} (диффузионная способность легких), DL_{со} / Va (удельная диффузия), которые выражались в процентах от должных величин (%_{долж.}), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [11].

Для определения физической работоспособности использовали 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). Толерантность оценивали по расстоянию, пройденному за данный интервал времени (S_{6МШТ}). Для расчета должных значений применяли формулу, предложенную *P.L. Enright* и *D.L. Sherrill* [12].

Выраженность одышки при нагрузке определяли по шкале Борга, в повседневной деятельности – по шкале MRC.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Чтобы выявить взаимосвязь показателей компьютерной томографии и респираторной функции, физической работоспособности и тяжести одышки, использовали метод Спирмена. Доверительный интервал (ДИ) > 95 % считали статистически достоверным. Статистический анализ проводили с помощью программы *Statistica*, версия 6.0.437.0, *StatSoft, Inc.*

Результаты

КТ органов грудной клетки

У всех больных были выявлены бронхоэктазы (малые – в 30 %, средние – в 46 %, большие – в 24 %

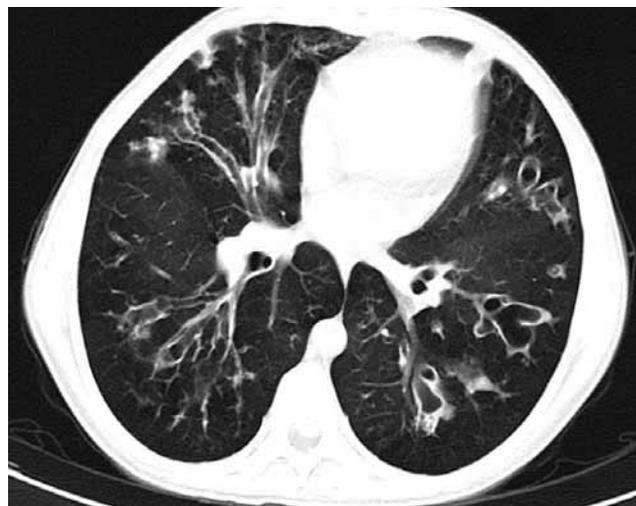


Рис. 1. Большие бронхоэктазы в средней и нижних долях легких

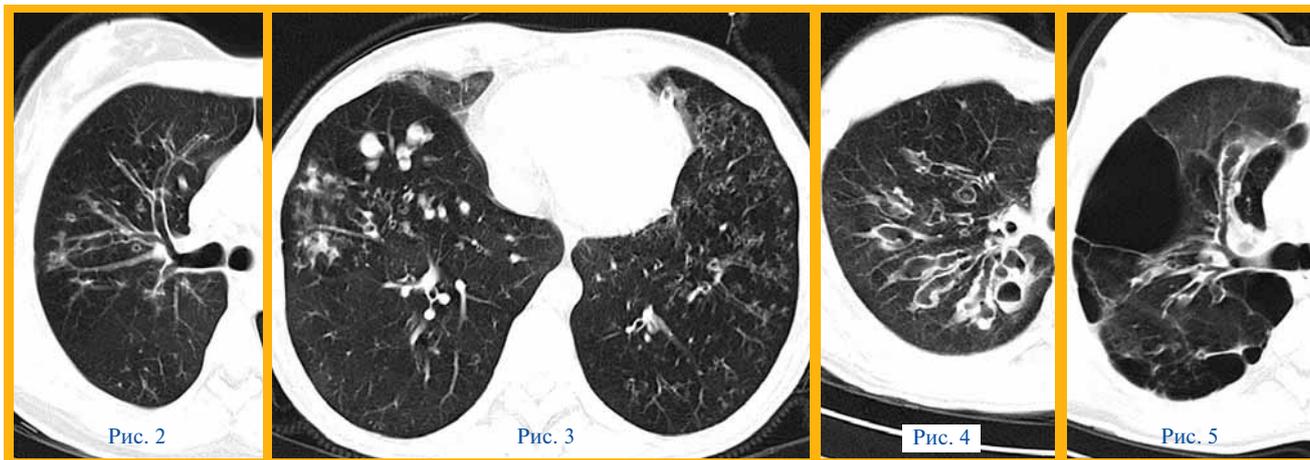


Рис. 2. Малая и средняя степень приbronхиальной инфильтрации в верхней доле правого легкого. Поражение преимущественно на уровне 2–4-й генераций ветвления
 Рис. 3. Мукоидные пробки, заполняющих просветы бронхов и дистальное поражение бронхиального дерева в нижних долях легких
 Рис. 4. Мешотчатые бронхоэктазы в верхней доле правого легкого. В заднем сегменте определяется уровень жидкости
 Рис. 5. Буллы верхней доли правого легкого

случаев) с преимущественным поражением 1–9 сегментов: 1–5 сегментов – в 36,5 %, 6–9 сегментов – в 36,5 %, > 9 – в 27 % (рис. 1). Обнаруживалась перибронхиальная инфильтрация (малая – в 88 %, средняя – в 12 % случаев; рис. 2) с поражением бронхов до 4–6-й генераций (до 4-й генерации – в 39,5 % случаев, до 5-й – в 36,5 %, до 6-й генерации и дистальнее – в 24 %) и формированием мукоидных пробок в 1–9-м сегментах у 54 % больных (рис. 3). При этом мешотчатые бронхоэктазы и абсцессы (рис. 4), буллы (рис. 5), эмфизема и ателектазы легких имели место у значительно меньшего числа больных (36, 18, 15 и 15 % соответственно), как показано в табл. 2. Суммарная оценка изменений, выявленных посредством КТВР, составила $8,36 \pm 2,63$ балла.

Функциональные методы исследования

У всех больных были выявлены нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу с ограничением скорости форсированного выдоха различного генеза и увеличением воздушности легких (табл. 3). Снижение диффузионной способности легких было выявлено в 55 % случаев (у 12 из 22 больных), в целом по группе показатель DL_{CO} уменьшился до $75,34 \pm 24,94$ %_{долж.}. Снижение удельной диффузии было выявлено в 14 % случаев (у 3 из 22 больных), в целом по группе падения показателей DL_{CO} / Va не было – $84,98 \pm 16,78$ %_{долж.}.

При оценке физической работоспособности с помощью 6-МШТ было выявлено снижение толерантности к физической нагрузке в 27 % случаев (у 9 из 33 больных). В среднем по группе пациенты проходили $681,5 \pm 105,4$ м ($S_{6MWT} = 87,0 \pm 13,2$ %_{долж.}), при этом степень одышки возрастала с $1,1 \pm 1,6$ балла до $3,3 \pm 2,1$ балла (по шкале Борга), а сатурация кислородом крови (SaO_2) уменьшалась с $96,0 \pm 2,1$ % до $91,6 \pm 7,1$ %.

У 21 больного (64 %) муковисцидозом одышка появлялась при физических упражнениях или подъеме в гору (1 балл по шкале MRC), а 10 больных (30 %) считали, что из-за одышки они ходят медленнее сверстников (2 балла по шкале MRC). Еще у 2 пациентов степень одышки варьировалась от средней до тяжелой: 1 больной (3 %) вынужден был останавливаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности (3 балла по шкале MRC) и 1 больной (3 %) – после нескольких минут ходьбы (4 балла – по шкале MRC).

Взаимосвязь компьютерных и функциональных показателей

По результатам корреляционного анализа, наиболее сильными связи были между количеством бронхоэктазов и уровнем поражения бронхиального дерева и функциональными показателями, а также клиническими и антропометрическими характеристиками

Таблица 2
 Степень выраженности структурных изменений у взрослых больных муковисцидозом

Структурные изменения	0, абс. число (%)	1 балл, абс. число (%)	2 балла, абс. число (%)	3 балла, абс. число (%)
Бронхоэктазы	–	10 (30)	15 (46)	8 (24)
Перибронхиальная инфильтрация	–	29 (88)	4 (12)	–
Количество бронхоэктазов	–	12 (36)	12 (36)	9 (27)
Количество мукоидных пробок	15 (45)	12 (36)	12 (36)	–
Мешотчатые бронхоэктазы или абсцессы	21 (64)	11 (33)	1 (3)	–
Генерация пораженных бронхов	–	13 (39)	12 (36)	8 (24)
Количество булл	27 (82)	4 (12)	2 (3)	–
Эмфизема	28 (85)	5 (15)	–	–
Ателектазы	28 (85)	4 (12)	1 (33)	–

Таблица 3
Функциональные показатели у больных муковисцидозом

	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95%-ный ДИ
Возраст, лет	21,09 ± 2,74	20,12–22,06
Рост, см	167 ± 9	164–170
Вес, кг	51,0 ± 9,8	47,6–54,5
ИМТ, кг/м ²	18,16 ± 2,59	17,24–19,08
ФЖЕЛ, %долж.	80,9 ± 23,8	72,5–89,4
ОФВ ₁ , %долж.	61,1 ± 29,7	50,6–71,6
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	63,6 ± 12,7	59,1–68,2
СОС _{25–75} , %долж.	34,1 ± 35,8	21,5–46,8
ФОЕ, %долж.	149,1 ± 35,9	136,4–161,8
ЖЕЛ, %долж.	82,8 ± 22,7	74,7–90,8
ОЕЛ, %долж.	122,6 ± 16,8	116,6–128,6
ООЛ, %долж.	241,4 ± 65,7	218,1–264,7
ООЛ / ОЕЛ, %	49,4 ± 11,7	45,2–53,6
Р _О выд., %долж.	69,2 ± 30,6	58,1–80,2
ИЕЛ, %долж.	87,9 ± 25,3	78,8–97,0
DL _{CO} , %долж.	75,3 ± 24,9	64,3–86,4
DL _{CO} / V _A , %долж.	85,0 ± 16,8	76,6–93,3
S _{БМВТ} , м	681 ± 105	644,09–718,82
S _{БМВТ} , %долж.	87,0 ± 13,2	82,3–91,6
Одышка до 6-МШТ, шкала Борга	1,2 ± 1,6	0,5–1,6
Одышка после 6-МШТ, шкала Борга	3,3 ± 2,1	2,5–4,0
SaO ₂ до 6-МШТ, %	96,0 ± 2,1	95,2–96,7
SaO ₂ после 6-МШТ, %	91,6 ± 7,1	89,1–94,2
Одышка, шкала MRC	1,5 ± 0,7	1,2–1,7

больных (табл. 4). Суммарная оценка изменений КТВР достоверно коррелировала с индексом массы тела (ИМТ), показателями респираторной функции и SaO₂. Результаты 6-МШТ, имеющие высокую степень корреляции с ИМТ и функциональными показателями (ранговая корреляция по Спирмену: R_{ИМТ} = 0,55; *p* = 0,0009; R_{ОФВ₁} = 0,57; *p* = 0,0005; R_{СОС_{25–75}} = 0,59; *p* = 0,0003; R_{ООЛ / ОЕЛ} = –0,60; *p* = 0,0002; R_{DL_{CO}} = 0,77; *p* = 0,00002; R_{DL_{CO} / V_A} = 0,61;

p = 0,0077; R_{SaO₂} = 0,54; *p* = 0,0012; R_{MRC} = –0,41; *p* = 0,0177), не зависели от изменений на КТВР.

Обсуждение

Преимущества КТВР перед традиционными рентгенологическими методами исследования позволяют классифицировать наиболее значимые изменения в структуре бронхов и легких больных муковисцидозом. Были выделены 9 рентгеноморфологических признаков. Это бронхоэктазы (их выраженность, количество и генерация пораженных бронхов), перибронхиальная инфильтрация, мукоидные пробки, бронхогенные кисты или абсцессы, буллы, эмфизематозные изменения, а также ателектазы или консолидации.

КТ позволяет обнаружить бронхоэктазы в тех случаях, когда обычная рентгенография не выявляет патологии [1–3]. Полученные результаты продемонстрировали, что к 18 годам бронхоэктазы той или иной степени тяжести и распространенности появляются у всех больных муковисцидозом. Это наиболее характерный вид морфологических изменений у данной категории пациентов. В отличие от других видов легочной патологии, при которых бронхоэктазы имеют обратное развитие [13, 14], при муковисцидозе процесс их формирования необратим [15]. Такие категории поражения легких, как перибронхиальная инфильтрация, обусловленная воспалительным процессом, мукоидные пробки, ателектазы или консолидации, являются факторами риска формирования бронхоэктазов. То есть количество и распространенность бронхоэктазов являются важным результирующим показателем поражения системы дыхания за все время течения заболевания. Этот вывод подтверждается достоверной корреляционной связью между количеством бронхоэктазов и генерацией пораженных бронхов с показателями бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ФЖЕЛ и МОС₅₀). Количество бронхоэктазов определяется общей тяжестью легочной патологии, которая тесно связана с нутритивным статусом больного [16]. Это объясняет достоверную корреляционную связь между

Таблица 4
Корреляционные связи между показателями КТ и функциональными параметрами

Показатели КТ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	МОС ₅₀	ООЛ	ИМТ	S _{БМВТ}	Одышка	SaO ₂
Суммарные изменения, выявленные посредством КТ	–0,60	–0,51	–0,62	0,45	–0,46	NS	NS	–0,60
Бронхоэктазы	NS	NS	–0,36	NS	NS	NS	0,36	NS
Перибронхиальная инфильтрация	NS	NS	–0,52	NS	NS	NS	0,46	NS
Количество бронхоэктазов	–0,39	–0,42	NS	NS	–0,51	NS	0,44	–0,64
Количество мукоидных пробок	–0,37	–0,38	–0,35	NS	NS	NS	NS	NS
Мешотчатые бронхоэктазы или абсцессы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Генерация пораженных бронхов	–0,47	–0,39	–0,52	NS	NS	NS	NS	–0,63
Количество булл	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Эмфизема	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ателектазы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Примечание: NS – статистическая значимость отсутствует.

количеством бронхоэктазов и ИМТ. Кроме того, формирование множества бронхоэктазов может быть обусловлено высокой активностью воспалительного процесса, и повышение уровня провоспалительных цитокинов способно самостоятельно вызывать нарушение абсорбции в желудочно-кишечном тракте [17].

Так как нарушение дренажа бронхиального дерева является основным патогенетическим фактором развития легочной патологии при муковисцидозе, чрезвычайно важной является количественная оценка распространенности мукоидных пробок. При обычном рентгенологическом исследовании мукоидные пробки определяются, если просвет бронха значительно расширен, в противном случае их трудно отличить от среза кровеносного сосуда. КТВР позволяет выявить мукоидные пробки в бронхах различного диаметра, что делает этот признак максимально чувствительным к особенностям дренажа бронхиального дерева. В проведенном исследовании наличие мукоидных пробок было зарегистрировано у 55 % больных. Сравнение с аналогичными показателями в центрах муковисцидоза Австрии [7], Дании [18] и Канады [19] (51, 79 и 60 % соответственно) свидетельствует об успешности проводимой муколитической терапии в исследуемой группе. В соответствии с международными рекомендациями в базисную терапию пациентов включен препарат дорназа альфа (Пульмозим, "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария), который представляет собой генноинженерный вариант природного фермента человека ДНКазы, расщепляющий внеклеточную ДНК и заметно уменьшающий вязкость мокроты при муковисцидозе. Распространенность мукоидных пробок является обратимым показателем и может служить критерием эффективности проводимой терапии. Этот показатель значительно уменьшился в группе больных муковисцидозом после лечения препаратом дорназа альфа [20] и после включения в программу кинезитерапии упражнений общей физкультуры [21].

Следует отметить, что совсем небольшую долю в общей структурной патологии занимает эмфизема — 5 %. Этот результат совпадает с показателями других исследователей [7, 15, 18, 19] и заслуживает отдельного упоминания, т. к. до сих пор существует гипердиагностика эмфиземы легких у больных муковисцидозом и часто этот диагноз ставится автоматически после диагноза муковисцидоз. Скорее всего, происходит подмена понятий "гиперинфляция", которая имеет место почти у всех взрослых больных муковисцидозом, и "эмфизема" (эмфизема — деструкция эластического каркаса легочной ткани).

Полученные результаты продемонстрировали достоверную корреляционную связь между уровнем SaO_2 , степенью одышки по шкале MRC и количеством и величиной бронхоэктазов. Патофизиологически это может быть вызвано увеличением физиологического мертвого пространства, которое происходит у взрослых больных муковисцидозом на фоне роста количества и размеров бронхоэктазов.

Отсутствие статистически достоверной взаимосвязи структурных изменений КТВР и показателей

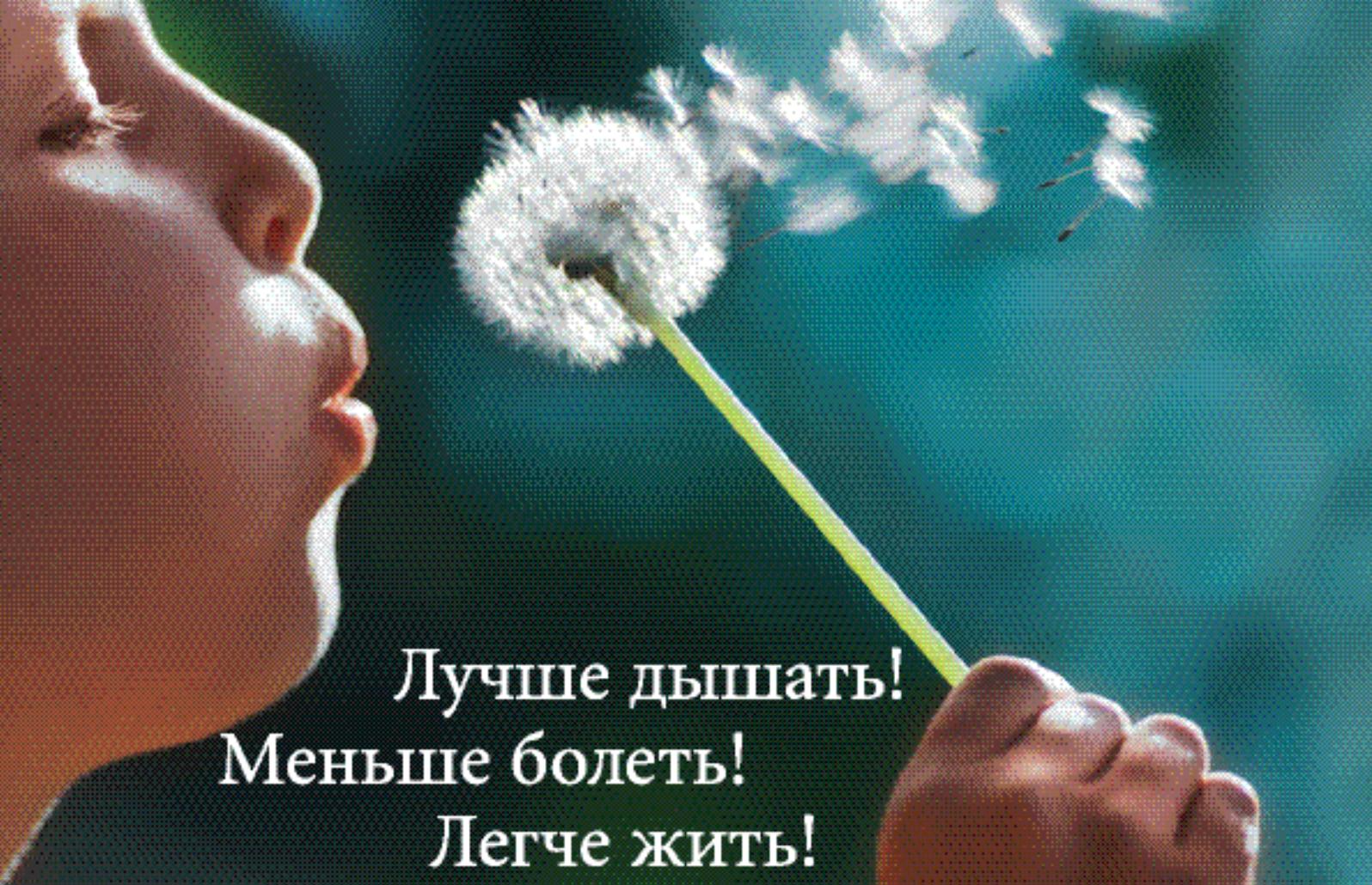
физической работоспособности в настоящем исследовании противоречит данным *J.D.Dodd et al.* [19], которые выявили тесную взаимосвязь физической работоспособности больных муковисцидозом и изменений количественной шкалы КТВР, превышающую степень корреляционной зависимости от показателей ФВД и ИМТ. Это расхождение вызвано, скорее всего, тем, что в названном исследовании физическая работоспособность оценивалась при помощи велоэргометрии, а не 6-МШТ. В связи с достаточной высокой исходной работоспособностью молодых людей, больных муковисцидозом, 6-МШТ не задает адекватной нагрузки, позволяющей выявить соответствующие корреляции. *D.R.Baldwin et al.* [22] также отмечают метод велоэргометрии как предпочтительный тест физической работоспособности для больных муковисцидозом, который хорошо коррелирует с клиническими и функциональными характеристиками пациентов и может использоваться при оценке прогноза заболевания [23, 24].

Заключение

Таким образом, количественная шкала КТВР позволяет определить степень структурных изменений бронхов и легких у взрослых больных муковисцидозом, при этом наиболее часто у них обнаруживаются бронхоэктазы и перибронхиальная инфильтрация. Количество бронхоэктазов и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелирует с клиническими, антропометрическими и функциональными характеристиками больных. В связи с этим при выявлении бронхоэктазов неизвестной этиологии необходимы диагностические мероприятия для дифференциальной диагностики муковисцидоза — потовый тест и генетическое исследование.

Литература

1. *Wood B.P.* Cystic fibrosis: 1997. *Radiology* 1997; 204: 1–10.
2. *Webb W.R., Müller N.L., Naidich D.P.* High-resolution CT of the lung, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
3. *Bhalla M., Turcios N., Aponte V. et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–788.
4. *Hansell D.M., Strickland B.* High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br. J. Radiol.* 1989; 62: 1–5.
5. *Nathanson I., Conboy K., Murphy S. et al.* Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 81–86.
6. *Brody A.S., Molina P.L., Klein J.S. et al.* High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr. Radiol.* 1999; 29 (10): 731–735.
7. *Helbich T.H., Heinz-Peer G., Eichler I. et al.* Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 1999; 213 (2): 537–544.
8. *Santamaria F., Grillo G., Guidi G. et al.* Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998; 101: 908–913.
9. *Castile R.G., Long F.R., Flucke R.L. et al.* Correlation of structural and functional abnormalities in the lungs of



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

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

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

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

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

 **Пульмозим**
дорназа альфа

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



на правах рекламы

- infants with cystic fibrosis (abstr.). *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 20: A427
10. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
11. European Community for Steel and Coal: standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
12. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
13. *Gaillard E.A., Carty H., Heaf D. et al.* Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs. *Eur. J. Radiol.* 2003; 47: 215–220.
14. *Eastham K.M., Fall A.J., Mitchell L. et al.* The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327.
15. *de Jong A., Lindblad A., Rubin L. et al.* Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80–85.
16. *Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г.* Нутритивный статус и выживаемость у взрослых больных муковисцидозом. В кн.: Сборник статей и тезисов 6-го Национального конгресса по муковисцидозу. СПб.; 2003. 58.
17. *Ionescu A.A., Nixon L.S., Luzio S. et al.* Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 495–500.
18. *de Jong P.A., Ottink M.D.* Pulmonary Disease Assessment in Cystic Fibrosis: Comparison of CT Scoring Systems and Value of Bronchial and Arterial Dimension Measurements. *Radiology* 2004; 231: 434–439.
19. *Dodd J.D., Barry S.C., Barry R.B. et al.* Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240: 236–245.
20. *Robinson T.E., Goris M.L., Zhu H.J. et al.* Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005; 128: 2327–2335.
21. *Baldwin D.R., Hill A.L., Peckham D.G., Knox A.J.* Effect of addition of exercise to chest physiotherapy on sputum expectoration and lung function in adults with cystic fibrosis. *Respir. Med.* 1994; 88: 49–53.
22. ERS Task Force, *Palange P., Ward S.A. et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 185–209.
23. *Sharples L., Hathaway T., Dennis C. et al.* Prognosis of patients with cystic fibrosis awaiting heart and lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 669–674.
24. *Augarten A., Akons H., Aviram M. et al.* Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Transplant.* 2001; 5: 339–342.

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru.

Марченков Ярослав Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией лучевой диагностики НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 456-52-64; e-mail: juroslav@mail.ru.

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru.

Красовский Станислав Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: s_krasovsky@mail.ru.

Поступила 02.03.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-003.4-07:617.54-073.756.8

Д.Е.Сурнин, А.Н.Одиреев, В.П.Колосов, А.В.Колосов

Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при лечении тиотропия бромидом

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

D.E.Surnin, A.N.Odireev, V.P.Kolosov, A.V.Kolosov

Peculiarities of mucociliary system functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease during treatment with tiotropium bromide

Summary

Functioning of mucociliary system (MCS) including integral rate of tracheobronchial mucociliary clearance (MCC) using dynamic perfusion-lung scanning, ciliary activity in bronchial biopsy specimens and viscous and elastic properties of bronchial mucus was studied in 128 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Of them, 90 % had mucociliary insufficiency (MCI), the intensity of which was in direct proportion to the disease severity. Development of MCI was caused by decrease in ciliary beat frequency, increased viscosity of bronchial mucus and active inflammation identified during bronchoscopy. While considered correlations between these parameters and integral rate of MCC, a method for detection of MCI has been proposed based on the solution of a discriminant equation; this method allows diagnosing MCI with 81 % of probability. Changes of MCC rate were investigated in a 6-wk prospective comparative randomized controlled trial in 69 patients with stage II COPD under different therapies according to GOLD recommendations. As a result, functional MCI was improved in 14 of 29 patients (48 %) receiving standard therapy during exacerbation and in stable condition, whereas similar improvement was reached in 28 of 40 patients (70 %) who additionally took long-acting anticholinergic drug tiotropium bromide 18 µg daily. Other 12 patients (30 %) had a weak response of MCC to tiotropium bromide due to low baseline MCC rate. A method predicting effect of tiotropium bromide on MCI in patients with stage II COPD using baseline MCC rate and a discriminant equation has been proposed.

Key words: mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide.

Резюме

У 128 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проведена комплексная оценка функционирования мукоцилиарной системы (МЦС), включающая в себя исследование интегрального показателя скорости трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК) методом динамической пульмоноскоинтиграфии, регистрацию в бронхобиоптатах двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, изучение вязкоэластических свойств секрета бронхов. У 90 % больных ХОБЛ установлено наличие мукоцилиарной недостаточности (МЦН), выраженность которой прямо пропорциональна тяжести течения заболевания. Формирование МЦН обусловлено снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, повышением вязкости бронхиального секрета и активным воспалительным процессом, выявленным при бронхоскопии. На основании изучения корреляционных взаимосвязей указанных параметров с интегральным показателем скорости МЦК предложен способ диагностики МЦН, основанный на решении дискриминантного уравнения и позволяющий судить о наличии МЦН с вероятностью правильного диагноза 81 %. У 69 больных ХОБЛ II стадии в 6-недельном проспективном сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании изучена динамика изменения скорости МЦК под влиянием различных режимов терапии согласно рекомендациям GOLD. В результате из 29 пациентов, получавших традиционную терапию в период обострения и при стабильном течении болезни, снижение функциональных проявлений МЦН достигнуто у 14 (48 %) больных, в то время как из 40 пациентов, дополнительно принимавших пролонгированный холинолитик тиотропия бромид в дозе 18 мкг в сутки, такой положительный эффект установлен у 28 (70 %) участников исследования. У остальных 12 (30 %) больных недостаточное реагирование МЦС на лечение тиотропия бромидом было обусловлено исходно более низкими показателями скорости МЦК. Предложен способ прогнозирования эффективности тиотропия бромида для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии по исходному уровню МЦК с помощью дискриминантного уравнения.

Ключевые слова: мукоцилиарная система, хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропиума бромид, мукоцилиарная недостаточность.

Нарушение очистительной функции мукоцилиарной системы (МЦС), обусловленное снижением мукоцилиарного клиренса (МЦК) трахеобронхиального секрета и развитием мукоцилиарной недостаточности (МЦН), оказывает существенное влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и служит одной из причин ее неэффективного терапевтического контроля [1]. Поэтому своевременная диагностика и коррекция МЦН, особенно на ранних стадиях формирования ХОБЛ, имеет большое практическое значение. Следует под-

черкнуть, что используемые для лечения ХОБЛ бронхолитические препараты, в т. ч. холинолитик длительного действия тиотропия бромид (ТБ), могут улучшать МЦК за счет устранения дисбаланса симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы и, предположительно, непрямо стимуляции энергетических механизмов биения ресничек мерцательного эпителия (МЭ) бронхов и регуляции секреторной активности бронхиальных желез [2, 3]. Вместе с тем в доступной литературе сведения о результатах клинических испытаний ТБ

у больных ХОБЛ с целью коррекции МЦК носят отрывочный характер [4], а исследований, касающихся прогнозирования корригирующего эффекта ТБ в отношении МЦН, не обнаружено.

Цель исследования – изучить особенности функционирования МЦС у больных ХОБЛ в зависимости от тяжести заболевания и активности воспалительного процесса в дыхательных путях (ДП), установить клиническую эффективность применения ТБ для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии.

Материалы и методы

Исходное комплексное клиничко-функциональное обследование 128 больных ХОБЛ в стадии обострения проводили не позднее чем на 3–4-е сут. после поступления в стационар. Критерием включения в исследование было отсутствие застойной сердечной недостаточности, пневмонии, необходимости в респираторной поддержке. Среди пациентов преобладали мужчины – 82 (64 %), женщин обследовано 46 (36 %). Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 3,7$ года, длительность заболевания – $14,7 \pm 1,6$ года. Тяжесть ХОБЛ устанавливали согласно классификации GOLD [5]. В исследовании участвовали 25 (19,5 %) пациентов с I стадией ХОБЛ (легкое течение), 69 (53,9 %) – со II стадией (средней тяжести) и 34 (26,6 %) – с III стадией (тяжелое течение). Дополнительно обследованы 20 здоровых добровольцев (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст которых составил $35,1 \pm 2,2$ года.

Терапию проводили с соблюдением принципов, изложенных в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению ХОБЛ [6]. В 6-недельном проспективном клиническом исследовании участвовали 69 больных ХОБЛ II стадии. В отличие от пациентов с тяжелой ХОБЛ (с преобладанием необратимого компонента бронхиальной обструкции), эта группа больных представлялась более "мобильной" в отношении оценки динамики реагирования МЦК на лечение. Пациенты с легким течением ХОБЛ были исключены из наблюдения в силу отсутствия показаний к терапии бронходилататорами длительного действия по критериям GOLD. Исследование было сравнительным, рандомизированным, контролируемым. В зависимости от вида лечения среди больных ХОБЛ II стадии были сформированы 2 группы, распределение в которые происходило в случайном порядке. В 1-ю группу вошли 40 пациентов, с первых дней наблюдения дополнительно к традиционной терапии обострения, а затем и при стабильном течении заболевания, принимавших ТБ через порошковый капсульный ингалятор *HandiHaler* (*Boehringer Ingelheim*, Германия) в суточной дозе 18 мкг в течение 6 нед. Указанный препарат больные использовали впервые. 2-ю группу составили 29 пациентов, получавших только традиционную терапию, в которой использовались теofilлины, короткодействующие β_2 -агонисты и холинолитики. Группы были сопоставимы как в количественном отношении ($\chi^2 = 3,50$; $p > 0,05$), так и по полу, возрасту, длительности заболевания.

Клиничко-функциональное обследование больных выполняли до начала терапии и через 3 и 6 нед. лечения. Для клинической оценки выраженности одышки, кашля, хрипов и отделения мокроты использовали систему баллов [7]. Изучение функции внешнего дыхания проводили на компьютерном спироанализаторе *Ultrascreen* (*Erich Jaeger*, Германия), вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой поток–объем форсированного выдоха.

Исследование МЦК осуществляли радиологическим методом [8] при помощи ингаляционной динамической пульмоноскитиграфии с мечеными ^{99m}Tc микросферами альбумина из стандартного набора ТСК-5 (*Cea Ire Sorin*, Франция). После прохождения через ультразвуковой ингалятор создавалась дисперсия аэрозоля с диаметром частиц 5–10 мкм, ингаляцию проводили в течение 3 мин. Характер распределения в легких и эвакуации ингалированных частиц из ДП анализировали с использованием γ -камеры МВ 9100-9101/А (Венгрия) и компьютера сразу после ингаляции и через 1 ч.

Фибробронхоскопию (ФБС) выполняли под местной анестезией посредством бронхоскопа ВФ-1Т20 (*Olympus*, Япония). Выраженность воспалительного процесса изучали с применением индекса активности эндобронхита – ИАЭ (% $_{\text{max}}$) [9]. Вязкоэластические свойства (ВЭС) образцов секрета бронхов, взятых во время ФБС при помощи катетера из среднедолевого бронха, определяли методом утончающейся нити с измерением времени релаксации (ВР) секрета прибором "Реотестер" (Россия) [10]. Для исследования функциональной активности ресничек МЭ биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещали в камеру с питательной средой Хенкса. Частоту колебаний ресничек МЭ фиксировали с помощью микроскопа *Micros MC-10* (Австрия), телевизионной камеры SK-2134 AIP (*Sony*, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера.

Групповой статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 Пирсона с использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ в исходном состоянии было установлено выраженное снижение скорости МЦК по сравнению со здоровыми лицами ($28,4 \pm 2,3$ % и $46,3 \pm 1,2$ % за 1 ч соответственно; $p < 0,001$), которое прогрессировало в зависимости от тяжести болезни. Так, средние значения скорости МЦК у пациентов с III стадией ХОБЛ были достоверно ниже, чем у пациентов со II стадией ($18,3 \pm 1,5$ % и $28,8 \pm 1,9$ % за 1 ч соответственно; $p < 0,001$) и с I стадией ($38,2 \pm 3,0$ % за 1 ч; $p < 0,001$). В результате анализа индивидуальных значений скорости МЦК с учетом величины среднеквадратичного отклонения (σ) по-

казателя от среднего значения (M) были статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от нее для показателя МЦК. За диапазон нормы были взяты изменения в пределах $M \pm 1,65\sigma$ (МЦК $> 37,5$ % за 1 ч). Отклонения в интервале $1,65-3\sigma$ от среднего значения были отнесены к I степени МЦН, умеренной (МЦК $- 37,4-30,2$ % за 1 ч), $3-5\sigma$ – к II степени МЦН, значительной (МЦК $- 30,1-19,5$ % за 1 ч), $> 5\sigma$ – к III степени МЦН, выраженной (МЦК $< 19,5$ % за 1 ч). Таким образом, МЦН выявлена у 117 (91 %) больных ХОБЛ, в т. ч. I степени – в 24 (20,5 %), II степени – в 38 (32,5 %) и III степени – в 55 (47 %) случаях.

Установлено, что выраженность МЦН тесно сопряжена с тяжестью течения ХОБЛ. Так, при тяжелой форме заболевания у 88 % обследованных была выявлена МЦН III степени, у остальных 12 % – II степени ($\chi^2 = 39,76$; $p < 0,001$). У пациентов с наличием ХОБЛ средней тяжести в одинаковой мере ($\chi^2 = 1,46$; $p > 0,05$) встречалась МЦН III (36 %) и II степени (в 46 %), и только у 17 % больных зарегистрирована I степень МЦН ($\chi^2 = 51,22$; $p < 0,001$). Напротив, при легком течении болезни МЦН II степени была установлена лишь у 8 % пациентов, в то время как у 48 % больных определялась МЦН I степени, а у 44 % обследованных МЦН отсутствовала.

Следует полагать, что степень снижения скорости МЦК у больных ХОБЛ в определенной мере отражает тяжесть процессов морфофункциональной перестройки ДП. Такая зависимость была ранее продемонстрирована и у больных бронхиальной астмой [11]. В качестве основных патофизиологических механизмов развития вторичной МЦН рассматриваются нарушения ВЭС трахеобронхиального секрета и цилиарной активности МЭ [12]. Действительно, у больных ХОБЛ было выявлено достоверное снижение частоты колебания ресничек МЭ по сравнению со здоровыми добровольцами ($4,74 \pm 0,53$ Гц и $8,12 \pm 0,32$ Гц соответственно; $p < 0,001$), а средние значения ВР секрета бронхов значительно превышали показатели у здоровых лиц ($0,056 \pm 0,008$ с и $0,025 \pm 0,003$ с соответственно; $p < 0,001$). Результаты обследования 85 больных ХОБЛ позволили установить влияние выраженности цилиарной дискинезии, нарушений ВЭС секрета бронхов и активности эндобронхита на тяжесть МЦН (табл. 1).

Так, среди пациентов с МЦН III степени у 67 % снижение цилиарной активности МЭ было расценено как выраженное ($< 2,9$ Гц), у остальных 33 % –

как значительное ($4,9-3,0$ Гц). В этой же выборке у 38 % обследованных установлено выраженное ($ВР > 0,070$ с) и у 62 % пациентов – значительное повышение ВЭС секрета бронхов ($ВР - 0,051-0,070$ с). У больных со II степенью МЦН только в 9 % случаев снижение частоты колебания ресничек МЭ было умеренным ($7,9-5,0$ Гц), в 72 % случаев отмечалась значительная, и в 19 % – выраженная цилиарная дискинезия. При этом умеренное повышение ВЭС секрета ($ВР - 0,031-0,050$ с) было установлено в 12,5 % случаев, значительное – у 75 % и выраженное – у 12,5 % больных. Среди пациентов с МЦН I степени, напротив, в 67 % случаев преобладало умеренное снижение частоты биения ресничек МЭ, в 19 % была обнаружена значительная цилиарная дискинезия, и в 14 % случаев реснички МЭ функционировали с "нормальной" частотой ($> 8,0$ Гц). В этой же группе у 10 % больных значения ВР секрета были в "нормальных" интервалах ($0,015-0,030$ с), у 76 % пациентов установлено умеренное, и только у 14 % – значительное повышение ВЭС секрета. У больных с отсутствием МЦН в 45 % случаев определялась "нормальная" частота колебания ресничек МЭ, а у 55 % пациентов была установлена умеренная цилиарная дисфункция. У 64 % больных с отсутствием МЦН установлены "нормальные" значения ВР секрета, у 36 % изменения ВЭС секрета были умеренными.

Выраженность МЦН тесно соотносилась с установленной при БФС активностью воспалительного процесса в ДП. Гиперемия, отечность слизистой оболочки и гиперсекреция вязким слизистым и слизисто-гнойным секретом ($ИАЭ > 55,0$ %_{max}) преобладали в эндоскопической картине у 81 % больных с МЦН III степени и у 56 % пациентов с МЦН II степени. В выборке больных с МЦН I степени выраженный эндобронхит был обнаружен только у 19 % пациентов, у 71 % обследованных воспаление ДП характеризовалось как умеренное ($ИАЭ - 22,0-44,0$ %_{max}), в 10 % случаев – отсутствовало. Не было зафиксировано воспаление в бронхах и у 73 % больных с отсутствием МЦН, у остальных 27 % определена его умеренная интенсивность.

Посредством корреляционного анализа в общей выборке больных с МЦН установлена достоверная зависимость снижения скорости МЦК от выраженности ИАЭ ($r = -0,35$; $p < 0,01$) и цилиарной дискинезии ($r = 0,30$; $p < 0,01$), а также повышения ВЭС секрета бронхов ($r = -0,24$; $p < 0,05$). В результате дискриминантного анализа у больных с наличием

Таблица 1

Сравнительная характеристика средних значений показателей скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и активности эндобронхита у больных ХОБЛ с различной выраженностью МЦН

Показатели	МЦН отсутствует	МЦН I степени	МЦН II степени	МЦН III степени
МЦК, % за 1 ч	40,6 ± 1,5	35,5 ± 2,0*	31,3 ± 1,8***	16,5 ± 1,3***
Частота биения ресничек МЭ, Гц	7,21 ± 0,32	5,14 ± 0,86*	4,85 ± 0,64**	2,61 ± 0,19***
ВР секрета, с	0,034 ± 0,004	0,040 ± 0,003	0,061 ± 0,009*	0,072 ± 0,011**
ИАЭ, % _{max}	15,8 ± 1,7	27,5 ± 4,1*	48,3 ± 6,3***	58,8 ± 4,2***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий с больными в выборке с отсутствием МЦН.

Таблица 2
Оценка динамики изменения исходных показателей клиничко-функциональных симптомов у больных ХОБЛ через 3 и 6 нед. терапии

Показатели	1-я группа			2-я группа			p ₁	p ₂
	исходно	через 3 нед.	через 6 нед.	исходно	через 3 нед.	через 6 нед.		
Одышка, баллы	2,77 ± 0,46	1,06 ± 0,12***	0,35 ± 0,04***	2,95 ± 0,53	1,14 ± 0,15**	0,56 ± 0,10***	> 0,05	< 0,05
Кашель, баллы	2,84 ± 0,59	0,58 ± 0,11***	0,11 ± 0,04***	2,36 ± 0,35	0,34 ± 0,14***	0,20 ± 0,02***	> 0,05	< 0,05
Хрипы, баллы	3,15 ± 0,61	1,15 ± 0,18**	0,21 ± 0,02***	2,78 ± 0,89	0,93 ± 0,14*	0,33 ± 0,05***	> 0,05	< 0,05
Количество мокроты, баллы	3,58 ± 0,66	1,46 ± 0,19**	0,25 ± 0,01***	3,95 ± 0,59	2,02 ± 0,25**	0,32 ± 0,03***	> 0,05	< 0,05
ОФВ ₁ , % долж.	54,3 ± 2,5	61,8 ± 2,0*	67,5 ± 1,2***	55,0 ± 2,9	64,5 ± 2,4*	63,1 ± 1,5**	> 0,05	< 0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (достоверность различий между исходными показателями и после 3 и 6 нед. лечения); p₁ – достоверность различия между показателями в 1-й и 2-й группах после 3 нед. терапии; p₂ – достоверность различия между показателями в 1-й и 2-й группах после 6 нед. лечения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

и отсутствием МЦН достоверность различия выборов по указанным параметрам составила 99,6 %, что позволило разработать способ диагностики МЦН. Применяв его, можно установить МЦН, не используя трудоемкий и дорогостоящий радиоаэрозольный метод. Диагностика МЦН осуществляется решением дискриминантного уравнения:

$$d = 0,122 \times \text{ИАЭ} (\%) - 222,44 \times \text{ВР} (с) + 1,583 \times \text{МЭ} (\text{Гц}),$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 2,47. При $d < 2,47$ можно судить о наличии МЦН у больных ХОБЛ с вероятностью правильного диагноза 81,0 %.

Результаты лечения больных ХОБЛ свидетельствовали о достаточной эффективности предпринятой терапии в обеих клинических группах. Вместе с тем более выраженные положительные изменения клиничко-функциональных симптомов были установлены среди пациентов, принимавших ТБ (табл. 2).

Через 3 нед. лечения у них отмечалась четко выраженная тенденция к более ранней нормализации аускультативной картины легких и уменьшению продукции мокроты. К завершению наблюдения в обеих группах происходила статистически достоверная регрессия симптомов ХОБЛ, хотя более выраженные изменения клиничко-функциональных симптомов и восстановления параметров, характеризующих бронхиальную проходимость, были зарегистрированы у пациентов, принимавших ТБ, что не противоречит результатам других исследований [13, 14]. Этот эффект реализовался за счет дополнительного положительного влияния препарата на обратимые компоненты бронхиальной обструкции, такие как спазм гладкой мус-

кулатуры бронхов, воспаление слизистой оболочки, дискриния и нарушение транспортной функции МЭ (табл. 3).

Средние значения скорости МЦК в общей выборке больных ХОБЛ II стадии после лечения достоверно повысились (с $28,8 \pm 1,9$ % до $37,1 \pm 2,0$ % за 1 ч; $p < 0,01$), но не достигли "нормы". При этом показатели МЦК во II группе, несмотря на отсутствие респираторных симптомов ХОБЛ, хотя и были выше исходных значений, но оставались низкими относительно параметров, установленных после лечения у больных I группы. В этой группе итоговые высокие средние значения скорости МЦК, в сравнении с исходными, были обусловлены достоверным снижением числа случаев с МЦН III и II степени и увеличением количества больных с I степенью МЦН или ее отсутствием (табл. 4).

Были обнаружены значительные различия реагирования МЦК на лечение ТБ и у больных I-й группы. Среди них у 12 (30 %) пациентов сохранялась МЦН II и III степени. С позиции оценки функции МЦС такой ответ на терапию был расценен как неудовлетворительный. Чтобы выяснить причины различной реакции МЦК на 6-недельную терапию ТБ, больных I-й группы по результатам лечения разделили на 2 подгруппы. В подгруппу 1А были включены 28 пациентов с отсутствием МЦН или умеренными нарушениями МЦН I степени (удовлетворительный результат терапии). В подгруппу 1В вошли 12 больных с МЦН II и III степени (неудовлетворительный результат терапии). При ретроспективном анализе в указанных подгруппах были выявлены достоверные различия как по исходным клиничко-функциональ-

Таблица 3
Динамика изменения скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и ИАЭ у больных ХОБЛ через 6 нед. терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		p
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.	
ИАЭ, % _{max}	45,5 ± 3,1	13,5 ± 1,7***	49,2 ± 2,6	19,4 ± 2,3***	< 0,05
ВР секрета, с	0,063 ± 0,009	0,042 ± 0,005*	0,068 ± 0,006	0,058 ± 0,004	< 0,05
Частота биения ресничек МЭ, Гц	3,45 ± 0,72	6,11 ± 0,18***	3,60 ± 0,30	4,63 ± 0,41*	< 0,01
МЦК, % за 1 ч	28,2 ± 2,6	38,6 ± 1,5**	29,1 ± 1,5	34,0 ± 1,7*	< 0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различия между исходными показателями и после 6 нед. лечения; p в таблице – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 6 нед. терапии.

Характер распределения больных ХОБЛ с различной выраженностью МЦН в исследуемых группах в результате терапии (абсолютные значения)

Степень МЦН	1-я группа		2-я группа		χ^2	p
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.		
МЦН отсутствует	0	10**	0	2	3,84	< 0,05
I степень МЦН	7	18**	5	12*	0,08	> 0,05
II степень МЦН	19	8**	13	6*	0,005	> 0,05
III степень МЦН	14	4**	11	9	4,86	< 0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различия между исходными показателями и после 6 нед. лечения; χ^2 – значение критерия альтернативного распределения показателей (Пирсона) между больными в 1-й и 2-й группах после 6 нед. терапии; p в таблице – достоверность различия между показателями у больных в 1-й и 2-й группах после 6 нед. лечения.

ным показателям (интенсивность одышки и кашля, количество отделяемой мокроты, степень снижения ОФВ₁), так и параметрам, характеризующим деятельность МЦС. Так, в подгруппе 1В в сравнении с подгруппой 1А исходно выявлялись более выраженное снижение функциональной активности ресничек МЭ бронхов ($3,0 \pm 0,11$ Гц и $5,12 \pm 0,76$ Гц соответственно; $p < 0,01$), удлинение ВР секрета бронхов ($0,079 \pm 0,005$ с и $0,048 \pm 0,012$ с соответственно; $p < 0,05$), снижение скорости МЦК ($23,2 \pm 2,7$ % и $33,7 \pm 2,3$ % за 1 ч соответственно; $p < 0,01$). Отличия в сторону ухудшения исходных параметров наблюдались и в эндоскопической картине: ИАЭ в подгруппе 1В составлял $55,6 \pm 2,9$ %_{max}, а в подгруппе 1А – только $40,2 \pm 3,5$ %_{max} ($p < 0,01$).

В результате дискриминантного анализа было установлено, что указанные выборки пациентов изначально с достоверностью 99,9 % различались по интегральному показателю МЦК. На основании выявленных закономерностей разработан способ прогнозирования эффективности ТБ для коррекции МЦН у больных ХОБЛ II стадии с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = 4,064 \times \text{МЦК (\% за 1 ч)},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 97,45. При $d \geq 97,45$ у больных ХОБЛ II стадии прогнозируют положительный эффект ТБ в отношении МЦК, при $d < 97,45$ – резистентность МЦС к терапии ТБ с вероятностью правильного прогноза 81,3 %.

Заключение

Таким образом, у 90 % больных ХОБЛ формируется МЦН, выраженность которой тесно связана с тяжестью заболевания и активностью воспалительного процесса в ДП. Нарушение двигательной активности ресничек МЭ и повышение вязкости секрета бронхов оказывают отрицательное влияние на скорость МЦК. Формирование МЦН у больных ХОБЛ сопряжено с активным воспалительным процессом в ДП, нарушением работы реснитчатого аппарата МЭ и повышением ВЭС секрета бронхов, интегральная оценка параметров которых позволяет диагностировать МЦН с помощью дискриминантного уравнения. Применение ТБ в стандартной дозе в течение 6 нед. у больных ХОБЛ 2-й стадии сопровож-

дается снижением функциональных проявлений МЦН. Эффективность терапии ТБ для коррекции МЦН можно прогнозировать по исходным показателям скорости МЦК.

Литература

1. Корблянский В.И., Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы. Тер. арх. 2006; 3: 74–84.
2. Wolkove N., Kamel H., Rotaple M. et al. Use of a mucus clearance device enhances the bronchodilator response in patients with stable COPD. Chest 2002; 121: 702–707.
3. Hansel T.T., Barnes P.J. Tiotropium bromide a novel once daily anticholinergic bronchodilator for the treatment of COPD. Drugs of Today 2002; 38: 585–600.
4. Hasani A., Toms N., Agnew J.E. et al. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. Chest 2004; 125: 1726–1734.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org
6. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М., 2004.
7. Шмелев Е.И., Хмелькова М.А. Опыт применения М-холинолитика длительного действия тiotропиум бромид (Спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких 3-й стадии. Тер. арх. 2005; 12: 74–76.
8. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Копьева Т.Н. и др. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода). Пульмонология 1992; 4: 14–17.
9. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 70 (3): 18–22.
10. Добрых В.А., Кортелев В.В., Шапошник Э.Л. и др. Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности мукоактивных лекарственных веществ. Бюл. физиол. и патол. дыхания 2002; 12: 20–22.
11. Одищев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Благовещенск; 2004.
12. Козлов Б.И. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Пробл. клин. мед. 2005; 4: 88–91.

13. Визель А.А., Гильманов А.А., Самарханова А.Э. и др. К вопросу о современной комбинированной терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Казан. мед. журн. 2005; 86 (5): 361–364.
14. Павлицук С.А., Болотова Е.В. Сравнительная эффективность холиноантагонистов при хронической обструктивной болезни легких. Пробл. туб. 2005; 7: 37–40.

Информация об авторах

Сурнин Дмитрий Евгеньевич – к. м. н., научный сотрудник лаборатории немедикаментозных и хирургических методов коррекции неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Одиреев Андрей Николаевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, зав. эндоскопическим отделением ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор и руководитель лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; факс: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpd@amur.ru.

Колосов Артем Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН"; тел.: (4162) 53-35-45, (4162) 44-27-84; e-mail: cfpd@amur.ru.

Поступила 18.10.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-036.12-085.23-092

У.Р.Фархутдинов^{1,2}, В.В.Петряков², Ш.У.Фархутдинов³

Эффективность амброксола (Лазолвана®) у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450077, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – городская клиническая больница № 21: 450071, Уфа, Лесной проезд, 3;

3 – ВМС УФСБ РФ при РБ: 450000, Уфа, ул. Крупской, 19

U.R.Farkhutdinov, V.V.Petryakov, Sh.U.Farkhutdinov

Efficacy of ambroxol (Lasolvan) in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to evaluate efficacy of mucolytic drug ambroxol (Lasolvan) as a part of combined treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fifty-two patients with exacerbation of COPD participated in the study. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained during bronchofiberscopy was examined for cell differential and immunoglobulin concentration. The latter was found to be reduced. The patients were divided into 2 groups: the main group included 25 patients treated with standard therapy (antibiotics, bronchodilators, glucocorticosteroids) and inhaled ambroxol through a nebulizer; the comparator group included 27 patients with COPD who received standard therapy and placebo (inhaled saline solution). Administration of ambroxol has led to improvement in clinical symptoms and local immunity. In the comparator group, the duration of exacerbation was longer and improvement in the local immunity was insignificant. Therefore, the use of ambroxol as a part of combined therapy of COPD exacerbation could improve the local immunity and contribute to the result of treatment.

Key words: exacerbation of COPD, mucolytic drug, immunoglobulin, cell differential, bronchoalveolar lavage fluid.

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности муколитического препарата амброксола (Лазолван®, *Boehringer Ingelheim*) в комплексной терапии пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В нем участвовали 52 пациента с обострением ХОБЛ. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных, полученной при фибробронхоскопии, изучали клеточный состав, определяли уровень иммуноглобулинов. Содержание иммуноглобулинов в ЖБАЛ пациентов с ХОБЛ было снижено. Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 25 пациентов, в лечении которых использовали традиционную терапию (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикостероиды) и ингаляции амброксола через небулайзер. В группу сравнения вошли 27 больных ХОБЛ, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор). Использование амброксола у больных ХОБЛ уменьшало выраженность клинических симптомов заболевания, улучшало состояние местного иммунитета. В группе плацебо заболевание принимало затяжное течение, динамика показателей местного иммунитета была незначительной. Включение амброксола в комплексную терапию обострения ХОБЛ позволяет улучшить состояние местного иммунитета и повысить эффективность лечения больных.

Ключевые слова: муколитики, иммуноглобулины, обострение ХОБЛ, клеточный состав, бронхоальвеолярная жидкость.

В настоящее время проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Это обусловлено широкой распространенностью ХОБЛ, высокими показателями инвалидизации и смертности населения при этом заболевании, сложностями в лечении пациентов [1–3].

Обострения ХОБЛ значительно ухудшают качество жизни пациентов и прогноз заболевания [4]. Частые обострения ХОБЛ снижают функцию легких [5], являются фактором риска летального исхода [6], существенно увеличивают затраты системы здравоохранения [7]. Их своевременное и эффективное лечение может замедлить прогрессирование заболевания [8, 9].

Традиционная терапия обострения ХОБЛ включает в себя антибиотики, бронхолитические препараты, глюкокортикостероиды [1, 2]. В последнее время активно обсуждается целесообразность использования мукорегуляторных препаратов в терапии ХОБЛ. Результаты их применения противоречивы, полученные данные не позволяют рекомендовать эти препараты для широкого использования [7]. Тем не менее благодаря полифункциональности своего действия

некоторые мукорегуляторы могут быть полезны при ХОБЛ [2]. Перспективным мукорегуляторным препаратом при заболеваниях легких является амброксол (Лазолван®, *Boehringer Ingelheim*). Он обладает широким спектром фармакологических свойств: улучшает реологические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс [10, 11], стимулирует выработку сурфактанта и местный иммунитет [12], оказывает выраженный противовоспалительный эффект [13], повышает концентрацию антибиотиков в ткани легких [14], обладает антиоксидантными свойствами [15].

Целью данной работы явилась оценка эффективности использования амброксола в комплексной терапии больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 52 пациента с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания в пульмонологическое отделение больницы № 21 Уфы. Среди них были 42 мужчины (80,8 %) и 10 женщин (19,2 %). Средний возраст больных составил $57,6 \pm 3,9$ года. В контрольную группу вошли

20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз ХОБЛ II–IV стадий, согласно рекомендациям GOLD [7]; возраст от 40 до 75 лет; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 80 %_{долж.}; отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %; обратимость обструкции после ингаляции β₂-агониста < 15 %, наличие ≥ 2 признаков обострения ХОБЛ, по N.R.Anthonisen et al. [16].

Из исследования исключались: больные, имевшие в анамнезе бронхиальную астму, атопию и аллергический ринит, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения; пациенты с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью; больные, неспособные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Всем пациентам в процессе лечения проводились общеклиническое обследование, исследование ФВД, фибробронхоскопия (ФБС) [17]. Во время ФБС оценивали интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, используя классификацию J.M.Lemoine [18].

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), полученной при ФБС, изучали клеточный состав, определяли содержание секреторного иммуноглобулина А (S-IgA) твердофазным методом иммуноанализа по принципу "сэндвича" (тест-системы ЗАО "Вектор-Бест", Россия), иммуноглобулинов А и G (IgA и IgG) – методом простой радиальной иммунодиффузии [19]. Жизнеспособность клеток ЖБАЛ оценивали по их окраске 0,1%-ным трипановым синим.

Эффективность лечения больных определяли по выраженности клинических симптомов ХОБЛ в баллах [20] – кашля, одышки, продукции мокроты, количества хрипов над легкими исходно и по окончании курса лечения. Одышку оценивали по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 – выраженное проявление, ограничивающее активность; 3 – резкое ограничение активности. Показатели кашля соотносились с 4-балльной шкалой: 0 – отсутствие симптома; 1 – только утром; 2 – редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 – частые эпизоды (> 3) в течение дня. Выраженность хрипов определяли по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – единичные хрипы, исчезающие при покашливании; 2 – единичные, постоянные; 3 – множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты оценивали по 5-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – скудное количество; непостоянный симптом; 2 – скудное количество, постоянно; 3 – умеренное количество (< 50 мл) в течение дня; 4 – > 50 мл в течение дня.

Клинические наблюдения носили характер проспективного сравнительного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Были выделены 2 группы пациентов с ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям забо-

левания. Основную группу составили 25 человек, в лечении которых помимо традиционной терапии (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикостероиды) использовался амброксол. Препарат назначали в виде ингаляций через компрессорный небулайзер Boreal (Flaem Nuova, Италия) в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 27 больных, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 5.0 (Stat Soft, 1996) с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У больных, включенных в исследование, в 63,7 % случаев была установлена тяжелая, в 17,3 % – средне-тяжелая и в 15,4 % – крайне тяжелая стадия заболевания. При госпитализации все пациенты страдали кашлем со слизисто-гноющей мокротой и одышкой, у 96,2 % выслушивались хрипы в легких, у 40,4 % больных выявлялись лейкоцитоз в крови и повышенная СОЭ. При исследовании ФВД различного характера нарушения легочной вентиляции определялись у всех больных ХОБЛ, причем в 86,5 % случаев они были значительно выраженными. В бронхиальном дереве у 21,1 % пациентов регистрировалось воспаление I степени интенсивности, у 71,2 % – II степени и у 7,7 % – III степени.

Обострение ХОБЛ сопровождалось нарушениями клеточного состава ЖБАЛ и показателей местного иммунитета (табл. 1). В ЖБАЛ больных, по сравнению со здоровыми, было повышено в 1,9 раза общее количество клеток ($p < 0,05$) и понижено в 2,2 раза количество жизнеспособных клеток ($p < 0,05$). При изучении цитограммы ЖБАЛ пациентов с ХОБЛ было установлено снижение содержания альвеолярных макрофагов до $47,54 \pm 1,72$ % ($p < 0,05$) и увеличение содержания нейтрофилов до $47,98 \pm 2,54$ % ($p < 0,05$). Кроме того, в ЖБАЛ больных, по сравнению со здоровыми, снижалось содержание SIgA, IgA, IgG в 1,9–3,4 раза ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, получавших ингаляции амброксола, кашель сохранялся у 52,0 %, выделение мокроты – у 44,0 %, одышка – у 48,0 %, хрипы в легких – у 44,0 % пациен-

Таблица 1
Клеточный состав ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 52)
Общее количество клеток, 10 ⁶ /мл	1,05 ± 0,07	1,96 ± 0,33*
Жизнеспособные клетки, %	93,4 ± 1,25	41,64 ± 4,02*
Альвеолярные макрофаги, %	93,56 ± 1,31	47,54 ± 1,72*
Нейтрофилы, %	3,5 ± 0,57	47,98 ± 2,54*
Лимфоциты, %	3,33 ± 0,41	5,36 ± 0,6*
S-IgA, мг/мл	0,340 ± 0,029	0,10 ± 0,01*
IgA, г/л	0,048 ± 0,008	0,025 ± 0,003*
IgG, г/л	0,25 ± 0,06	0,12 ± 0,02*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Влияние амброксола на динамику респираторных симптомов у больных ХОБЛ (n = 52)

Симптомы	Основная группа (амброксол; n = 25)		Контрольная группа (плацебо; n = 27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кашель, баллы	2,45 ± 0,13	1,21 ± 0,20 ^{**}	2,46 ± 0,12	1,52 ± 0,18 [*]
Одышка, баллы	2,35 ± 0,14	1,28 ± 0,22 ^{**}	2,39 ± 0,13	1,69 ± 0,19 [*]
Хрипы, баллы	2,41 ± 0,15	0,89 ± 0,19 ^{**}	2,39 ± 0,13	1,39 ± 0,18 [*]
Продукция мокроты, баллы	2,58 ± 0,19	1,10 ± 0,22 ^{**}	2,59 ± 0,19	1,54 ± 0,23 [*]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

тов. В контрольной группе кашель и одышка регистрировались в 74,1 %, выделение мокроты – в 70,3 %, хрипы в легких – в 77,8 % случаев.

Кроме того, после лечения амброксолом у больных были менее выражены показатели, характеризующие интенсивность клинических симптомов заболевания (табл. 2): по сравнению с контрольной группой в 1,4–1,5 раза были меньше интенсивность одышки и кашля, хрипов в легких и количество выделяемой мокроты ($p < 0,05$). Следовательно, использование амброксола оказывало выраженный муколитический эффект, уменьшало интенсивность кашля и выраженность одышки, улучшало аускультативную симптоматику в легких.

Характер проводимого лечения отразился и на показателях ФВД. После лечения у больных основной группы повысились ФЖЕЛ с $66,4 \pm 20,4$ % до $79,8 \pm 16,8$ % ($p < 0,05$) и ОФВ₁ с $44,1 \pm 16,5$ % до $54,6 \pm 14,8$ % ($p < 0,05$). В контрольной группе динамика показателей ФВД была не столь выраженной: ФЖЕЛ повысилась с $67,9 \pm 21,5$ % до $70,2 \pm 19,2$ % ($p > 0,05$), а ОФВ₁ – с $43,8 \pm 15,7$ % до $46,3 \pm 15,2$ % ($p > 0,05$).

В ходе лечения у больных обеих групп отмечалась тенденция к уменьшению интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов. Противовоспалительный эффект был более выраженным у больных, получавших ингаляции амброксола (рис. 1): при ФБС у 84,0 % пациентов выявлялось воспаление I степени интенсивности, у 16,0 % – II степени. В контрольной группе в бронхиальном дереве в 51,9 % случаев диагностировалось воспаление I степени интенсивности, а в 48,1 % случаев – II степени (рис. 2).

Клинический эффект терапии с использованием ингаляций амброксола сопровождался улучшением клеточного состава ЖБАЛ и показателей местного иммунитета (табл. 3). На фоне лечения в ЖБАЛ

у больных основной группы снизилось, по сравнению с исходными данными, общее количество клеток (с $1,97 \pm 0,31 \times 10^5$ /мл до $1,41 \pm 0,13 \times 10^5$ /мл; $p < 0,05$), нейтрофилов (с $47,89 \pm 2,37$ % до $25,4 \pm 1,87$ %; $p < 0,05$), повысились число жизнеспособных клеток (с $42,4 \pm 3,89$ % до $70,18 \pm 3,36$ %; $p < 0,05$) и альвеолярных макрофагов (с $47,44 \pm 1,62$ % до $70,2 \pm 3,65$ %; $p < 0,05$). Кроме того, содержание S-IgA в ЖБАЛ у них увеличилось в 1,9 раза ($p < 0,05$), IgA – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и IgG – в 1,3 раза ($p < 0,05$). У пациентов контрольной группы клеточный состав и цитограмма ЖБАЛ не претерпели существенных изменений, а уровень S-IgA и IgG в надосадочной жидкости был ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХОБЛ, получавших в комплексном лечении ингаляции амброксола, по сравнению с пациентами, терапия которых была традиционной, положительная динамика клинических симптомов заболевания, показателей местного иммунитета и клеточного состава ЖБАЛ была более выраженной.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что при обострении ХОБЛ особенно важными факторами, определяющими прогноз заболевания, становятся воспаление дыхательных путей и скопление слизи в просвете бронхов [21]. Одним из ведущих механизмов формирования воспаления в бронхах и его персистирующего течения являются нарушения местного иммунитета [1]. В этих условиях у больных ХОБЛ является патогенетически оправданным использование препаратов, устраняющих как мукоцилиарную недостаточность, так и дефекты в состоянии механизмов местной защиты легких. Как показали наши исследования, использование ингаляций амброксола в комплексной терапии обострения ХОБЛ оказывало выраженное противовоспалительное действие,

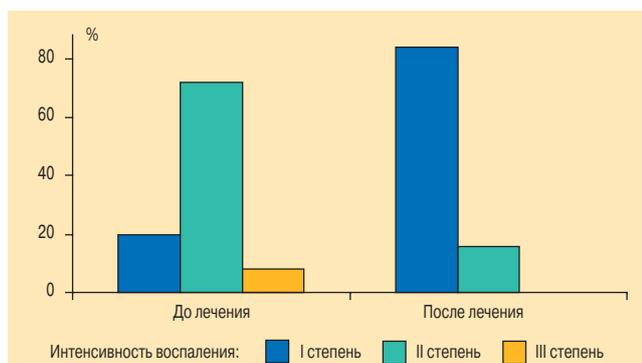


Рис. 1. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ при использовании амброксола

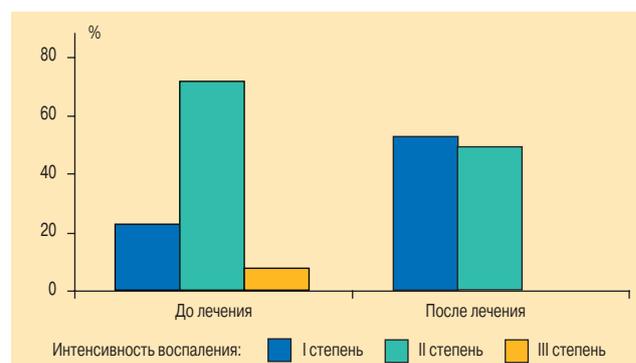


Рис. 2. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ при использовании плацебо

Влияние амброксола на клеточный состав ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 52)			
		Основная группа (амброксол; n = 25)		Контрольная группа (плацебо; n = 27)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее количество клеток, 10 ⁵ /мл	1,05 ± 0,07	1,97 ± 0,31*	1,41 ± 0,13***	1,95 ± 0,25*	1,67 ± 0,16*
Жизнеспособные клетки, %	93,4 ± 1,25	42,4 ± 3,89*	70,18 ± 3,36***	41,5 ± 3,97*	49,56 ± 5,11*
Альвеолярные макрофаги, %	93,6 ± 1,31	47,44 ± 1,62*	70,2 ± 3,65***	47,65 ± 1,65*	49,14 ± 2,26*
Нейтрофилы, %	3,5 ± 0,57	47,89 ± 2,37*	25,4 ± 1,87***	48,03 ± 2,53*	43,88 ± 2,54*
Лимфоциты, %	3,33 ± 0,41	5,41 ± 0,6*	4,82 ± 0,59*	5,31 ± 0,51*	5,81 ± 0,82*
S-IgA, мг/мл	0,34 ± 0,029	0,11 ± 0,01*	0,208 ± 0,018***	0,10 ± 0,01*	0,128 ± 0,011*
IgA, г/л	0,048 ± 0,008	0,026 ± 0,004*	0,04 ± 0,005**	0,024 ± 0,003*	0,037 ± 0,005**
IgG, г/л	0,25 ± 0,06	0,12 ± 0,01*	0,15 ± 0,01***	0,12 ± 0,02*	0,11 ± 0,007*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению со здоровыми; ** – p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения; *** – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

улучшало состояние местного иммунитета, повышало эффективность лечения.

Заключение

1. У больных ХОБЛ обострение заболевания сопровождается нарушением клеточного состава ЖБАЛ и уменьшением в ней содержания иммуноглобулинов.
2. Применение ингаляций амброксола (Лазолвана®) при обострении ХОБЛ улучшает клеточный состав ЖБАЛ и состояние местного иммунитета, повышает эффективность лечения больных.
3. Использование амброксола целесообразно в комплексной терапии обострения ХОБЛ.

Литература

1. Кокосов А.Н. (ред.). Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: Гэотар-Медиа; 2007, т. 1.
3. Vandervoort J., Verbanck S., Gijssels L. et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir. Med.* 2007; 101: 525–530.
4. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P., Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Amer. J. Crit. Care Med.* 2008; 177 (4): 396–401.
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57 (10): 847–852.
6. Mc Ghan R., Radcliff T., Fish R. et al. Predictors of rehospitalisation and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132 (6): 1748–1755.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report: updated 2006. Available at: <http://www.goldcopd.org/GuidelinesResources.asp?I=2&I2=0>
8. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А. Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения. *Пульмонология* 2008; 4: 41–46.
9. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β₂-агонистами и антихолинэргическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной

болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.

10. Hasegawa I., Niisato N., Iwasaki Y., Marunaka Y. Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343 (2): 475–482.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Астра-ФармСервис; 2003.
12. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 952–958.
13. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (2): 86–93.
14. Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. *Biopharm. Drug Dispos.* 1995; 16: 393–401.
15. Stetinova V., Herout V., Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin. Exp. Med.* 2004; 4 (3): 152–158.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
17. Герасин В.А. Эндоскопические методы исследования. В кн.: *Болезни органов дыхания: руководство для врачей.* М.: Медицина; 1989; т. 1: 339–358.
18. Lemoine J.M. Endoskopische befunde der wesentlichen bronchopulmonalen krankheiten. *Internist* 1971; 12: 430–436.
19. Mancini G., Garbonara A., Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2 (3): 235–254.
20. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
21. Burnett D., Stockley R.A. Serum and sputum alpha-2-macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981; 36: 512–516.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, зав. пульмонологическим отделением городской клинической больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00; e-mail: babe@bk.ru.
 Петряков Валерий Владиславович – врач городской клинической больницы № 21; тел. (347) 232-80-00.
 Фархутдинов Шамиль Усманович – к. м. н., зам. начальника медицинской службы ВМС управления ФСБ России по Республике Башкортостан; тел.: (347) 276-59-52.

Поступила 12.02.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-036.12-085.23

жить без кашля лучше вам, принимайте Лазолван®

- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения
- Может применяться с осторожностью у беременных (II и III триместр) и новорожденных
- Обладает результативным муколитическим и мукорегуляторным эффектом
- Способствует проникновению антибиотиков в очаги инфекции и усиливает их действие
- Является оригинальным препаратом



Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:
тел.: (488) 411 78 01; факс: (488) 411 78 02;
e-mail: info@mcsc.boehringer-igelheim.com

Таблетки 30 мг — П М014982/01 от 16.06.2008
Сироп 15 мг/5 мл 100 мл — П М014982/02 от 07.06.2008
Сироп 30 мг/5 мл 100 мл — П М014982/02 от 07.06.2008
Раствор 15 мг/2 мл 100 мл — П М010150/01 от 15.12.2009

 **Boehringer
Ingelheim**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6 / 8

I.V.Dvorakovskaya, N.A.Kuzubova, A.M.Fionik, I.S.Platonova, E.S.Lebedeva, L.N.Danilov

Morphological investigation of respiratory tract in rats affected by nitrogen dioxide

Summary

The study was performed in 120 Wistar male rats. Animals were exposed to nitrogen dioxide for 15, 30, 60 or 90 days. Ten intact rats were as controls for each exposed group. Histological examination was performed using immunohistochemistry and morphometry. Pathological changes developed simultaneously in all lung structures. After 15-day exposition with nitrogen dioxide, acute changes have been observed, such as oedema, mucosal thickening and inflammation, enhanced bronchial secretion. In 30 days, morphological features reflected a subacute stage. In 60 days of exposition, inflammation became chronic with sclerosis of bronchial wall followed by worsening of the pathology and occurrence of panacinar emphysema if exposition was prolonged to 90 days.

Key words: respiratory tract, morphology, nitrogen dioxide.

Резюме

Проводилось экспериментальное исследование на 120 крысах-самцах. Животные подвергались экспозициям диоксида азота с различными сроками воздействия: 15, 30, 60 и 90 дней. Контролем в каждой группе служили 10 интактных крыс. Было проведено гистологическое исследование легких крыс с применением иммуногистохимических и морфометрических исследований. Выявлено, что патологический процесс во всех легочных структурах развивается одновременно, при этом после 15-дневного воздействия диоксидом азота развиваются острые процессы (отек, утолщение и инфильтрация слизистой, усиление бронхиальной секреции). Через 30 дней морфологические изменения соответствуют подострой стадии. Спустя 60 дней происходит хронизация воспалительного процесса со склерозированием стенок бронхов с последующим прогрессированием и формированием панацинарной эмфиземы при удлинении экспозиции до 90 дней.

Ключевые слова: бронхолегочный аппарат, морфология, диоксид азота.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), исследования в этой области по-прежнему актуальны. Наиболее сложными и спорными остаются вопросы патогенеза. Их изучение определяет профилактику, лечебные мероприятия и решения прогноза. В патогенезе развития ХОБЛ важное значение имеет нарушение функции местной защитной системы легких, а именно состояние реснитчатых клеток, реологических свойств слизи, альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и др. [1–3]. В связи с этим представляет интерес комплексное морфофункциональное изучение легочных структур в динамике на органном, тканевом и клеточном уровне в эксперименте.

Трудность моделирования ХОБЛ обусловлена гетерогенностью и полиэтиологичностью этого заболевания, при котором различные факторы и патогенетические пути приводят к одному исходу – формированию хронического воспаления, поражению мелких бронхов и деструкции легочной паренхимы. Однако именно метод моделирования позволяет проследить за прогрессированием морфологических изменений в легких, развитием обструкции и процессов ремодулирования, оценить эффективность и безопасность медикаментозных препаратов, определить терапевтические мишени для разработки новых средств лечения и профилактики.

Наиболее предпочтительным агентом для инициации повреждения легких с последующим развитием воспаления и формированием характерных для ХОБЛ признаков представляется оксидантный поллютант диоксид азота (NO_2).

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 120 крысах-самцах линии Вистар. Животные подвергались 30-минутным экспозициям NO_2 3 раза в день с интервалом между экспозициями 30 мин. Прерывистый режим экспозиции был обусловлен необходимостью проветривания камеры от накапливающегося при дыхании животных углекислого газа. Животные были разбиты на 4 группы в зависимости от сроков воздействия NO_2 : 15 дней ($n = 20$), 30 ($n = 20$), 60 ($n = 20$) и 90 ($n = 20$) дней. Контролем в каждой группе служили 10 интактных крыс, которые на те же сроки помещались в аналогичную камеру, заполненную воздухом, и не подвергались воздействию NO_2 .

Легкие фиксировали в 10%-ном формалине, после проводки кусочки заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону с докраской на эластик. Проведено иммуногистохимическое исследование для выявления Т-лимфоцитов (CD3) и макрофагов (CD68). По экспрессии

CD3 в каждом поле зрения в стенке бронха и перибронхиальной зоне (расстояние от стенки до 20 мкм) подсчитывали количество Т-лимфоцитов и приводили к периметру стенки бронха по формуле: количество лимфоцитов $\times 1\,000$ / периметр стенки бронха.

Для морфометрических исследований легкого использовался компьютерный анализатор изображения. С использованием возможностей компьютерной системы анализа изображения *Leica Qwin Pro* определяли площадь легочной паренхимы и просвета альвеол в процентах к площади изображения, а также периметр стенки бронхов в микронах. Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows* [4].

Значимость различий между средними величинами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и считалась статистически достоверной при $p \leq 0,05$ (исследование, аналогичное 1-факторному дисперсионному анализу).

Морфометрический анализ проведен с помощью программного пакета "Видеотест-Морфо". На основании контрастности цветов вычислялись: удельная площадь межальвеолярных перегородок с наличием фиброзной ткани в них, площадь фиброзной ткани в стенке долевого бронха и легочной артерии. Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

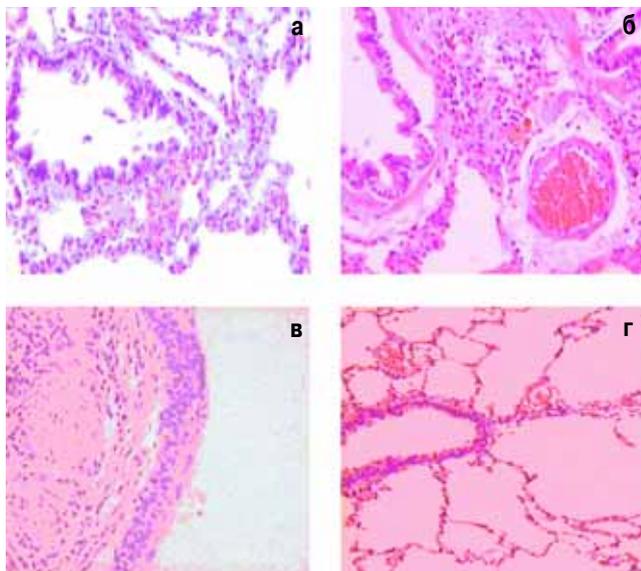


Рис. 1: а — экспозиция 15 дней; гиперплазия бокаловидных клеток, десквамация эпителия, отек и клеточная инфильтрация интерстиция; окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$; б — экспозиция 30 дней; гиперплазия бокаловидных клеток, лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в перибронхиальной и периваскулярной ткани, эритроцитарные стазы; окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$; в — экспозиция 60 дней; плоскоклеточная метаплазия, склероз собственного слоя, клеточная, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$; г — экспозиция 60 дней. Атрофические изменения малого бронха, расширение просветов сосудов, участки перерастяжения альвеол; окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$

Результаты

При гистологическом исследовании контрольной группы в легочной ткани субплеврально наблюдались очаговые скопления лимфоцитов с образованием фолликулов как в интерстиции, так и вокруг мелких сосудов. Слизистая оболочка бронхов имела типичное строение с выстилкой цилиндрическим многорядным эпителием. В отдельных случаях в подслизистом слое отмечалась умеренная плазмочитарно-лимфоцитарная инфильтрация. В просвете части дилатированных сосудов определялись эритроциты.

Экспозиция NO_2 — 15 дней

В просветах крупных и мелких бронхов сохранялась складчатость слизистой оболочки, характерная для интактных животных. Выявлялись отек подслизистого слоя бронхов, участки перерастяжения легочной ткани, пласты десквамированного эпителия. У половины животных выявлялись гиперплазия бокаловидных клеток в эпителии крупных бронхов, отек и клеточная инфильтрация интерстиция, расширение лимфатических сосудов (рис. 1а). В инфильтратах преобладали гистиоциты с примесью лимфоцитов и единичных нейтрофилов. Встречалась очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок с набуханием альвеолярного эпителия и скопления макрофагов в просветах альвеол.

Экспозиция NO_2 — 30 дней

В стенках крупных бронхов: отек, лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя, дистрофические изменения в эпителии бронхиальных желез. Инфильтрация лейкоцитами с примесью лимфоцитов и плазмочитов выявлялась в перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани, в сосудах — эритроцитарные стазы (рис. 1б). Неравномерные изменения отмечались на уровне мелких бронхов — от расширения просвета с истончением стенки и атрофии мышечной пластинки до спазмирования просвета с сохранением складчатости слизистой. В респираторной части легких выявлялись участки перерастяжения и зоны, в которых межальвеолярные перегородки были утолщены и инфильтрированы лимфоцитами.

Экспозиция NO_2 — 60 дней

В легких крыс обнаружены проявления хронического воспаления. Встречались участки сочетания атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, в собственном слое — умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация, очаги склероза (рис. 1в), бронхиальные железы — с дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия.

Мышечные элементы стенок бронхов разобщены рыхлой соединительной тканью, богатой капиллярами. Мелкие бронхи — с дилатацией и / или сужением просвета, атрофией эпителия. Межальвеолярные перегородки были неравномерно утолщены, с клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоцитами

и гистиоцитами). Респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы с очагами расширения (рис. 1г), субплеврально имелись участки иррегулярной эмфиземы. В мелких и крупных сосудах отмечались умеренно выраженные дисциркуляторные нарушения кровообращения, перикалибровка сосудов, в отдельных участках – редукция капиллярного русла в межальвеолярных перегородках.

При иммуногистохимическом исследовании клеточного инфильтрата выявлена экспрессия CD3 и CD68 (рис. 2а, б).

Экспозиция NO_2 – 90 дней

В легких при отсутствии принципиальных отличий от предыдущей морфологической картины выявлены морфологические признаки хронизации и прогрессии процесса с развитием панацинарной эмфиземы. В крупных бронхах определялась незначительная складчатость эпителиальной выстилки, в других случаях – сглаженность слизистой оболочки, ее истончение (уменьшение рядов клеток), увеличивалось количество бокаловидных клеток, местами присутствовала очаговая гиперплазия реснитчатого эпителия. В строме стенки бронха выявлялся неравномерный склероз, в отдельных случаях – с диффузной лимфомоноцитарной инфильтрацией различной степени выраженности, а также гиперплазия лимфоидных образований (рис. 2в). В мелких бронхах склероз стенки был умеренным (в отличие от срока 60 дней) и имела тенденция к атрофии мышечной пластинки – местами с лимфомоноцитарной инфильтрацией в наружных отделах. В субплевральных отделах, перибронхиальных и прикорневых зонах легочной паренхимы обнаруживались участки панацинарной эмфиземы (рис. 2г), истончение меж-

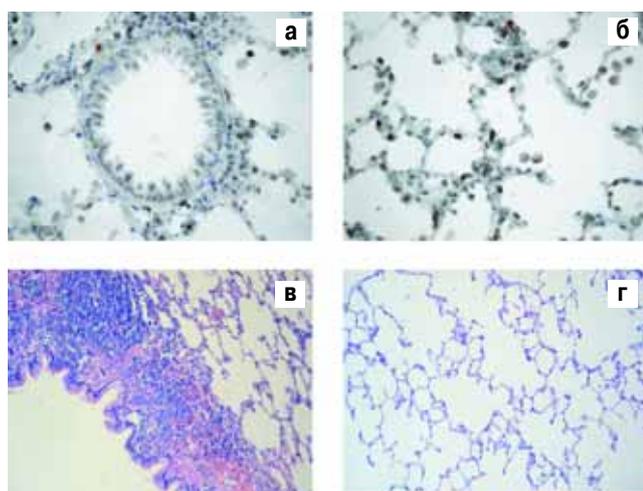


Рис. 2: а – экспозиция 60 дней; экспрессия CD3 в стенке бронха и перибронхиальной ткани, $\times 120$; б – экспрессия 60 дней; CD68 в просветах альвеол и интерстиции, $\times 120$; в – экспозиция 90 дней; гипертрофия складок слизистой оболочки, стенка бронха утолщена, с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией и образованием фолликул, полнокровие мелких сосудов с участками периваскулярных кровоизлияний; участки эмфиземы, полнокровие микрососудов; окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$; г – экспозиция 90 дней; панацинарная эмфизема; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

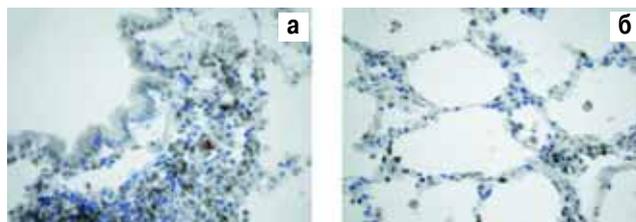


Рис. 3: а – экспозиция 90 дней; экспрессия CD3 в стенке бронха и перибронхиальной ткани, $\times 120$; б – экспозиция 90 дней; экспрессия CD68 преимущественно в интерстиции, $\times 120$

альвеолярных перегородок, уменьшение числа функционирующих капилляров, в части просветов альвеол – мелкие скопления макрофагов. Просветы крупных и мелких сосудов были расширены, кровенаполнение было неравномерным, мышечная оболочка тонкая или с очагами утолщения, в стенке мелких сосудов и периваскулярно – смешанная лимфомоноцитарная инфильтрация с небольшим числом лейкоцитов. В клетках инфильтрата постоянно выявлялась экспрессия CD3 и CD68 (рис. 3а, б).

При количественной и качественной оценке клеточного инфильтрата в стенке бронха были получены статистически достоверные различия показателей экспрессии CD3. После 60 дней воздействия NO_2 число лимфоцитов значительно возросло ($61,6 \pm 1,59$) в сравнении с контрольной группой ($28,1 \pm 2,36$); после 90-дневной экспозиции число лимфоцитов снижалось ($47,1 \pm 5,30$), но оставалось выше контрольного значения (рис. 4).

В интерстициальной ткани легких не было зарегистрировано статистически достоверное увеличение числа Т-лимфоцитов, хотя можно говорить о тенденции к возрастанию экспрессии CD3 в группе крыс с 90-дневной экспозицией NO_2 : $19,1 \pm 3,8$ (контроль), $20,9 \pm 3,5$ (60 дней NO_2), $26,0 \pm 3,6$ (90 дней NO_2).

Экспрессия макрофагов CD68 в легочном интерстиции снижалась после 60 дней воздействия NO_2 до $2,30 \pm 0,43$ (в контроле – $4,15 \pm 1,65$; $p > 0,05$) и возрастала после 90-дневной экспозиции NO_2 ($8,93 \pm 2,33$; $p > 0,05$). Макрофаги в просвете бронхов (пристеночные и свободные) выявлялись преимущест-

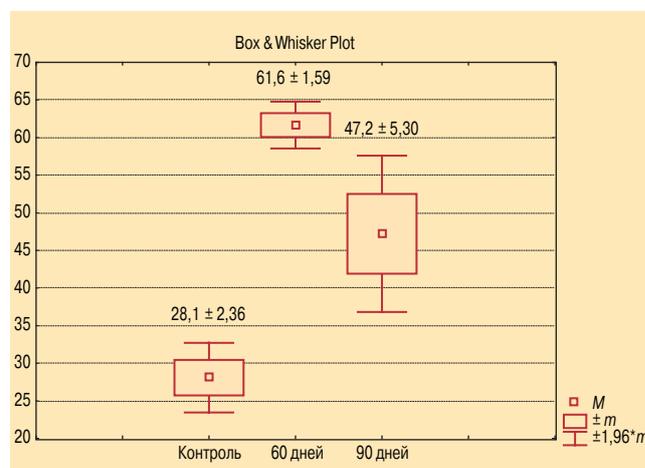


Рис. 4. Количество лимфоцитов в стенке мелких и средних бронхов после различных сроков воздействия NO_2

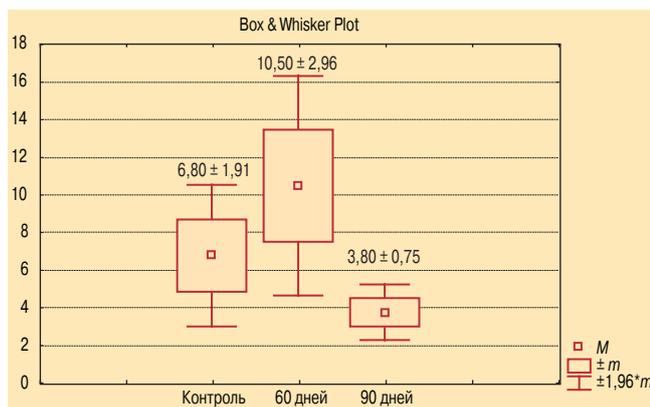


Рис. 5. Сравнение соотношения количества лимфоцитов и макрофагов после различных сроков воздействия NO₂

венно на 90-й день эксперимента. Вероятно, через 60 дней воздействия NO₂ начиналась миграция альвеолярных макрофагов из паренхимы в стенку бронха и его просвет, а первоначальная их активация происходила именно в легочной паренхиме.

Определяя отношения количества Т-лимфоцитов к числу макрофагов в интерстиции легкого, выявили тенденцию к увеличению этого показателя у крыс после 60-дневной экспозиции NO₂ ($10,51 \pm 2,96$ vs $6,82 \pm 1,91$ в контроле; $p < 0,05$) с последующим снижением до $3,82 \pm 0,75$ (90 дней NO₂; $p < 0,05$), как показано на рис. 5.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют об участии в воспалительном процессе не только клеток врожденного (прежде всего, альвеолярных макрофагов), но и адаптивного иммунитета (Т-лимфоцитов), что свидетельствует о формировании хронического воспаления у экспериментальных животных на 60–90-й дни воздействия ингаляционного оксиданта NO₂.

Изменения в легких были подтверждены результатами морфометрического исследования. В течение первых 30 дней воздействия NO₂ удельная площадь межальвеолярных перегородок практически не изменялась. После 60-дневной экспозиции она уменьшилась в 2 раза по сравнению с контролем, что свидетельствовало об истончении межальвеолярных перегородок и перерастяжении легочной ткани (табл. 1).

Определяя количество фиброзной ткани в стенке бронха, легочной артерии и межальвеолярных пе-

Таблица 1
Удельная площадь межальвеолярных перегородок в легких крыс после различных сроков воздействия NO₂ (M ± m)

Группы животных	Удельная площадь межальвеолярных перегородок, %
Контроль	$26,64 \pm 3,11$
15 дней NO ₂	$21,51 \pm 4,85$
30 дней NO ₂	$28,51 \pm 4,62$
60 дней NO ₂	$14,34 \pm 3,11^*$
90 дней NO ₂	$17,35 \pm 3,09^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2
Выраженность развития фиброзной ткани в стенке долевого бронха, легочной артерии и межальвеолярных перегородках после различных сроков воздействия NO₂ (M ± m)

Группы животных	Стенка бронха, пиксели	Стенка артерии, пиксели	Межальвеолярные перегородки, пиксели
Контроль	$3,69 \pm 0,01$	$4,01 \pm 0,01$	$3,29 \pm 0,02$
15 дней NO ₂	$4,20 \pm 0,13$	$4,53 \pm 0,11$	$3,79 \pm 0,09$
30 дней NO ₂	$4,54 \pm 0,10$	$4,33 \pm 0,09$	$4,04 \pm 0,09$
60 дней NO ₂	$4,96 \pm 0,03^*$	$4,74 \pm 0,02^*$	$5,30 \pm 0,04^*$
90 дней NO ₂	$7,78 \pm 0,11^*$	$8,06 \pm 0,09^*$	$5,13 \pm 0,09^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

регородках, не выявили достоверных изменений в группах животных с 15- и 30-дневной экспозицией NO₂, по сравнению с контролем (табл. 2). В группе с 60-дневной экспозицией NO₂ более чем в 50 % исследуемого материала регистрировали статистически достоверное увеличение количества фиброзной ткани во всех исследуемых структурных элементах легких. Наиболее значительным развитие фиброзной ткани в стенках бронхов и легочных артерий было при продлении воздействия NO₂ до 90 дней.

Заключение

Оценивая морфологические изменения, происходящие в легочной ткани на протяжении длительного воздействия NO₂, можно сделать следующие выводы:

1. Патологический процесс возникает одновременно и развивается параллельно во всех легочных структурах.
2. После 15 дней воздействия NO₂ развивается острый процесс, через 30 дней морфологические изменения соответствуют подострой стадии, спустя 60 дней происходит хронизация воспалительного процесса с последующим прогрессированием при удлинении экспозиции до 90 дней.
3. В острый и подострый период морфологическими субстратами бронхиальной обструкции являются отек слизистой и подслизистой оболочки, ее утолщение за счет инфильтрации, усиление бронхиальной секреции и бронхоспазма.
4. При развитии хронического воспалительного процесса основу для прогрессирования вентиляционных нарушений составляют панацинарная эмфизема легких, склерозирование стенок бронхов, перибронхиальная инфильтрация и склероз, что может быть расценено как ремоделирование бронхолегочной ткани.

Литература

1. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина; 1990.
2. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронического obstructивного бронхита и бронхи-

альной астмы: сходства и различия. *Consilium Medicum* 2001; 3 (3): 108–114.

3. *Augusti A., Mac Nee W., Donaldson K.* Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Torax* 2003; 58 (10): 832–834.
4. *Боровиков В.П., Боровиков И.П.* Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь; 1997.

Информация об авторах

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 449-68-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru.

Кузубова Наталья Анатольевна – к. м. н., зам. директора по научной работе НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru.

Фионик Анатолий Михайлович – к. м. н., зав. отделением патологической анатомии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-70-73.

Платонова Ирина Семеновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 449-68-90; e-mail: is_platonova@mail.ru.

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 449-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru.

Данилов Лев Николаевич – д. м. н., проф., зав. отделом клинической и экспериментальной патологии органов дыхания НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 449-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru.

Поступила 03.12.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.233-091-092.9

А.А. Визель

Саркоидоз: обзор работ последних лет

ГОУ ВПО "Казанский медицинский университет" Росздрава: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A. Visel

Sarcoidosis: review of recent knowledge

Key words: sarcoidosis, enzymes, chemokines, lung function, quality of life, corticosteroids, alternative treatment.

Ключевые слова: саркоидоз, ферменты, хемокины, функция внешнего дыхания, качество жизни, глюкокортикостероиды, альтернативные методы лечения.

Саркоидоз — мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4⁺) и макрофагов и образованием в них эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов. Методы его лечения еще не обоснованы окончательно.

В реальной международной клинической практике врачи чаще всего действуют в соответствии с международным соглашением по саркоидозу 1999 г. [1]. В 2005 г. Европейское респираторное общество (ERS) выпустило монографию "Sarcoidosis" [2], которая доступна на сайте ERS для зарегистрированных пользователей. Книга, как и соглашение, носит характер обзора с осторожными рекомендациями. Для русскоговорящих врачей уже много лет функционирует сайт www.sarcoidosis.by.ru, где Александр Белоусов самоотверженно размещает зарубежные и отечественные публикации. Там доступна и наша монография в полнотекстовом режиме [3]. Современная точка зрения фтизиопульмонологической школы представлена в пособии для фтизиатров и пульмонологов, подготовленном С.Е. Борисовым и соавт. [4]. Руководством к действию для врачей может быть публикация Е.И. Шмелева [5], возглавляющего отдел гранулематозных болезней Центрального НИИ туберкулеза РАМН.

Однако вопросы этиологии и лечения саркоидоза по-прежнему остаются открытыми. Исследования, описания клинических случаев, разработка новых и усовершенствование старых методов лечения являются предметом многих публикаций последних лет. В декабре 2008 г. Национальная медицинская библиотека США насчитывала 20 659 источников по саркоидозу, из которых 1 903 работы были опубликованы в 2008 г. В материалы последнего конгресса ERS, прошедшего в октябре 2008 г. в Берлине, вошли 107 тезисов работ по проблемам саркоидоза.

На сайте *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) содержатся сведения о 49 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, из которых в 21 продолжается набор пациентов. Их тематика весьма разнообразна: применение атровастатина в лечении саркоидоза, пластыри с никотином при

саркоидозе, абатацепт при саркоидозе, роль генетических факторов.

Постоянно обсуждается потенциальная связь саркоидоза и туберкулеза. Оценка уровня высвобожденного интерферона- γ (IGRA) может применяться при саркоидозе для оценки значимости *Mycobacterium tuberculosis* как инфекционного фактора и дифференциальной диагностики между саркоидозом и туберкулезом. В исследовании A. Gogali et al. 12 больным саркоидозом были проведены туберкулиновые пробы и тест IGRA (*Quantiferon-TB Gold*) [6]. Положительный ответ на туберкулин был получен у 3 из 12 больных. Однако в одном случае (размер папулы — 10 мм) был семейный контакт с больным туберкулезом, а в другом (размер папулы — 25 мм) на рентгенограмме имелись признаки перенесенного ранее туберкулеза (рубцовые изменения на верхушке) в сочетании с признаками саркоидоза (2-сторонняя лимфаденопатия корней легких). У 3-го больного папула составила 7 мм. У первых 2 пациентов IGRA был положительным, а у 3-го — отрицательным. Результат теста был отрицательным у 9 остальных больных (включая 2 человек, контактировавших с источником туберкулезной инфекции, но имевших отрицательную туберкулиновую пробу). IGRA показал высокую специфичность, поскольку был отрицательным у всех 9 больных саркоидозом с отрицательной туберкулиновой пробой. Авторы заключили, что IGRA указывает на отсутствие связи между микобактерией туберкулеза и саркоидозом и может быть дополнительным критерием дифференциальной диагностики.

Многие публикации посвящены оценке значимости ферментов и маркеров при саркоидозе. Триптаза — фермент, вырабатываемый активированными тучными клетками и считающийся маркером их активации, стал предметом отдельного исследования. E. Bargagli et al. установили достоверное повышение его концентрации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) на периферическом и альвеолярном уровне одновременно с увеличением количества тучных клеток у больных саркоидозом в сравнении со здоровыми [7]. Это исследование подтвердило гипотезу о возможности вовлечения тучных клеток в иммунопатогенез саркоидоза. Изучение хитотриозидазы

показало значимость ее уровня в сыворотке крови как маркера активности саркоидоза. Хитотриозидаза в избытке вырабатывается макрофагами жиросодержащих тканей. Повышение ее уровня происходит в сыворотке крови пациентов, страдающих саркоидозом, талассемией, висцеральным лейшманиозом. Этот фермент обладает эндохитиназной активностью и играет роль в защите против хитинсодержащих патогенов [8].

Уровень интерферона- γ (INF- γ)-индуцируемого протеина-10 (IP-10/CXCL10) и монокина, индуцированного INF- γ альвеолярных макрофагов ЖБАЛ, повышается при саркоидозе и экзогенном аллергическом альвеолите, но не при идиопатическом фиброзирующем альвеолите [9]. Высказано мнение о том, что они тормозят развитие фиброза.

Хемокины играют ключевую роль в перемещении клеток воспаления в легкие при саркоидозе, воспалительной болезни, опосредованной Т-хелперными клетками 1-го типа, характеризующейся CD4⁺-лимфоцитарным альвеолитом. *E. Kriegova et al.* использовали количественный метод полимеразной цепной реакции с применением обратной транскрипции для одновременной оценки мРНК-экспрессии 9 хемокинов (CCL2, CCL5, CCL15, CCL19, CCL22, CCL24, CXCL9, CXCL10, CXCL11) и 2 других молекул хемоаттрактантов (остеопонтина и хемерина) в клетках ЖБАЛ 61 больного саркоидозом и у 17 здоровых людей [10].

Исследование показало, что в клетках ЖБАЛ больных саркоидозом был выше уровень экспрессии мРНК CCL5 ($p = 0,0001$), CXCL9 ($p = 0,001$) и CXCL10 ($p = 0,0001$), в сравнении со здоровыми. В клетках больных острым саркоидозом уровень экспрессии мРНК всех хемокинов был ниже, чем у пациентов с хроническим саркоидозом, у которых этот показатель был повышен ($p < 0,05$). мРНК-экспрессия CCL2 была выше у больных с более распространенным поражением легких, по данным рентгенографии (при сравнении стадии I со стадиями II и III). мРНК-экспрессия хемерина и остеопонтина не была повышена как в группе в целом, так и при разных стадиях патологии.

Фиколины – вещества, близкие к лектинам (белкам, способным высокоспецифично связывать сахара и распознавать некоторые бактерии). Уровень фиколина-3 достоверно был понижен в сыворотке крови больных саркоидозом в сравнении со здоровыми, что указывало на участие этих веществ в патогенезе саркоидоза [11].

Саркоидоз – системный гранулематоз, при котором генетические факторы могут играть важную роль в предрасположенности и течении. *R. Kieszko et al.* провели исследование функции полиморфизма генов фактора некроза опухоли (TNF) у 135 больных саркоидозом; была предпринята попытка установить возможную ассоциацию между полиморфизмом, восприимчивостью к болезни и ее прогнозом [12]. Было выявлено, что аллель TNF-A2 способствует защите от тяжелого течения саркоидоза, тогда как TNF-B1 повышает риск развития этой патологии.

Рецепторы врожденной невосприимчивости (иммунитета), колоколоподобные рецепторы-5 (*Toll-like receptor*, TLR-5), распознают флагеллин и, вероятно, важны в иммунном ответе против бактерий. На основании сравнения синдрома Лефгрена с "фиброзным саркоидозом" сделан вывод, что полиморфизм TLR-5 может способствовать развитию фиброза при саркоидозе [13].

L. Cervis et al. обследовали 92 больных саркоидозом и сопоставили данные функции внешнего дыхания (ФВД) с клеточным профилем ЖБАЛ [14]. Отношение CD4 / CD8 у больных с обструктивным паттерном было достоверно выше, чем при нормальном или рестриктивном паттерне. Неожиданным был тот факт, что количество некурящих пациентов было выше среди лиц с обструктивными нарушениями в сравнении с нормальным и рестриктивным паттернами. Следовательно, обструкция при саркоидозе не связана с фактором курения. Авторы заключили, что тип нарушений ФВД отчасти отражает цитологический профиль ЖБАЛ.

V. Vicinic et al. обследовали 134 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом, качество жизни которых оценивали с помощью вопросников *Life Events Scale*, *Holmes & Rahe Social Readjustment Rating Scale*, *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* [15]. По их мнению, саркоидоз – это болезнь, связанная со стрессом и вызывающая его. При хроническом саркоидозе у женщин доминирует эмоциональная неудовлетворенность. Как и при других патологиях, пациенты с саркоидозом создают собственные стратегии преодоления болезни. *M. Moffat et al.* провели перекрестный почтовый опрос 129 больных саркоидозом в Северо-Восточной Шотландии, в котором были использованы вопросники COPE, CRO (*Chronic Respiratory Questionnaire*), SF-36 (*Medical Outcomes Short Form*) и специфический вопросник по саркоидозу SHQ (*Sarcoidosis Health Questionnaire*). 69 больных прислали ответы (средний возраст – 55 лет (SD 10), мужчин было 10). Наиболее типичными способами справиться с болезнью были: обращение к религии – 12 %, активное преодоление – 11 %, положительная реинтерпретация и рост – 11 %, планирование – 10 %. У тех же больных была изучена связь между восприятием болезни и качеством жизни, связанным со здоровьем (КЖСЗ). Среди больных, воспринимающих свою болезнь как более серьезную, длительную и рецидивирующую, была тенденция к низкому КЖСЗ, как это ранее было установлено при других хронических болезнях [16, 17].

Среди клинических наблюдений, обсуждавшихся на Конгрессе ERS в Берлине (2008), можно отметить описание 7 случаев саркоидоза плевры, выполненное *P. Kukol et al.* [18]. Во всех случаях диагноз был гистологически подтвержден при видеоторакоскопической операции или при торакотомии. Авторы подчеркнули, что поражение плевры при саркоидозе встречается очень редко. Представленные результаты соответствовали данным литературы. В проведенном исследовании не было случаев спонтанной

ремиссии. Реакция на СКС была очень хорошей, препарат показал высокую эффективность.

Одновременное наличие саркоидоза и рака легких может затруднять диагностирование стадий. *S.Liman et al.* наблюдали 2 пациентов [19]. У 1-го больного было образование слева около корня легкого и 2-стороннее увеличение лимфатических узлов средостения и корней легких. При биопсии во время бронхоскопии была выявлена немелкоклеточная карцинома легких (NSCLC). В лимфатических узлах средостения, взятых при медиастиноскопии, были выявлены изменения, характерные для саркоидоза. Были проведены левая верхняя лобэктомия и иссечение лимфатических узлов средостения, причем во всех лимфоузлах были только гранулематозные изменения (T2N0M0). У 2-го пациента были 2 узла в легких и множество увеличенных лимфатических узлов средостения. Посредством биопсии лимфатических узлов лестничной мышцы был выявлен саркоидоз. Были назначены системные глюкокортикостероиды (сГКС). Спустя 7 мес. лимфатические узлы уменьшились, тогда как узел в правом легком увеличился. Трансторакальная игольная биопсия выявила NSCLC. Злокачественная инфильтрация встречалась во всех образцах лимфатических узлов, полученных при торакотомии (T2N2M0). Эти 2 случая очень сходны в клиническом отношении, но в 1-м случае в лимфатических узлах не было злокачественных клеток, а во 2-м — они были обнаружены.

Редкими являются публикации педиатров. В исследовании *N.Milman et al.* в течение 1979–1994 гг. были выявлены 46 детей с саркоидозом (моложе 16 лет) (все — этнические датчане, из них 24 мальчика) [20]. Полностью выздоровели 36 (78 %) детей; у 30 (65 %) была полная клиническая регрессия с медианой в 0,7 года от начала болезни; 2 из 46 (4 %) выздоровели, но с поражением органов (1-сторонняя потеря зрения, изменения на рентгенограммах); у 5 (11 %) сохранялась активная хроническая болезнь с полиорганым поражением и нарушением функции легких. 3 (7 %) пациента умерли вследствие саркоидоза центральной нервной системы (ЦНС) и острой миелоидной лейкемии, вызванной, вероятно, цитостатиками. Прогноз течения эритемы узловатой был хорошим, а поражения ЦНС — плохим.

P.Macedo et al. изучали проблему ведения больных с т. н. диффузными паренхиматозными легочными болезнями (ДПЛБ), к которым был отнесен и саркоидоз [21]. Члены Британского торакального общества разослали респондентам вопросники, к которым прилагалось описание 3 типичных клинических случаев. При рецидивирующем легочном саркоидозе у женщины с множественными сопутствующими заболеваниями половина респондентов предложили лечение различными иммуносупрессорами, тогда как другая половина — просто наблюдение. 42 % рекомендовали 57-летней пациентке при вновь выявленной ДПЛБ хирургическую легочную биопсию, тогда как такое же количество респондентов считали, что в ней нет необходимости. 80 % считали, что

требуется трансплантация, но 20 % высказались против нее. 50 % консультантов из районных больниц общего профиля выбрали хирургическую биопсию, тогда как в кардио-торакальных центрах — только 24 %. Пожилому мужчине, компьютерная томограмма которого соответствовала обычной интерстициальной пневмонии, $\frac{3}{4}$ экспертов предложили наблюдение, а $\frac{1}{4}$ — рекомендовали иммунодепрессанты. 11 % респондентов рекомендовали хирургическую биопсию. 14 % английских пульмонологов отметили в своих ответах, что у них не было возможности обратиться к специалистам в области торакальной рентгенологии. Исследователи сделали вывод, что в Великобритании не сформировалось единое мнение относительно лечения ДПЛБ — вероятно, из-за отсутствия доказательств и ресурсов и недостаточно активного внедрения в клиническую практику существующих руководств [21].

В последние годы наблюдается тенденция к расширению спектра терапевтических подходов к лечению саркоидоза. Этому способствуют как оригинальные работы, так и метаанализ исследований, посвященных применению системных глюкокортикостероидов (сГКС). Согласно Кохрейновской базе данных (*Cochrane Database*), к 2008 г. опубликовано лишь 12 хорошо организованных, контролируемых и рандомизированных исследований, посвященных оценке сГКС при саркоидозе. Как ни странно, при оценке состояния больных спустя 2 года наблюдения контролируемые исследования часто свидетельствуют о небольших преимуществах сГКС в сравнении с плацебо (исключая пациентов с далеко зашедшим заболеванием, которые постоянно находятся на лечении).

D.Ionita et al. провели оценку состояния 125 больных саркоидозом, получавших сГКС, и связи между хроническим саркоидозом и клиническими, функциональными, цитологическими параметрами на момент диагностики [22]. Спустя 2 года у 27 (22 %) больных ремиссия саркоидоза была полной (клинической, рентгенологической и функциональной), у 98 ремиссия была частичной или состояние было стабильным, а у 9 произошло ухудшение при снижении дозы ГКС. Авторы сделали вывод о том, что спустя 2 года после выявления саркоидоза только у $\frac{1}{5}$ больных, получавших сГКС, наступила полная ремиссия. У пациентов с хроническим саркоидозом клинические, функциональные и цитологические проявления заболевания на момент диагностики были более тяжелыми.

В 2007 г. было опубликовано руководство по применению ГКС при саркоидозе, разработанное в Великобритании на основании анализа 31 публикации последних лет. Приведем основные положения этого документа [23].

Сформировалось единое мнение о том, что оральные стероиды должны применяться только при тяжелых, персистирующих, прогрессирующих или угрожающих легочных симптомах или при снижении показателей ФВД в динамике. Тяжелыми симптомами считаются те, которые нарушают повседневную

активность пациента, например выполнение работы или уход за маленькими детьми. В Великобритании принято мониторировать функцию легких на основании показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких в течение 6 мес., прежде чем сделать заключение о прогрессировании саркоидоза. Не существует точных критериев, когда начинать лечение, но большинство работ указывают на снижение ЖЕЛ за этот период на 10–15 % и / или диффузионной способности легких на ≥ 20 %. Считается, что ни сГКС, ни ингаляционные ГКС (иГКС) не следует назначать, если у больного не выявлены нарушения функции какого-либо из пораженных органов.

По соглашению и рекомендациям ERS, Американского торакального общества (ATS) и Всемирной ассоциации саркоидоза и гранулематозных заболеваний (WASOG), начальная доза преднизолона должна составлять 20–40 мг в сутки; Британское торакальное общество (BTS) предписывает прием несколько больших доз – 0,5 мг/кг веса в сутки.

Эксперты ERS, ATS и WASOG рекомендуют проводить 1-е контрольное исследование через 1–3 мес. после начала лечения, а BTS – не ранее чем через 4 нед. При положительном эффекте следует постепенно снижать дозу до уровня поддерживающей: 5–10 мг в сутки, по ERS, ATS и WASOG, и 5–15 мг, по BTS. Последующее снижение возможно только через несколько месяцев. Эксперты ERS, ATS и WASOG рекомендуют проводить курс гормональной терапии не менее 1 года.

В рекомендациях ERS, ATS и WASOG указано, что иГКС могут быть полезны при поражении легких. Эксперты BTS не советуют применять иГКС в стартовой терапии больных с клиническими проявлениями, но будесонид можно использовать в качестве поддерживающей терапии у пациентов с исходной положительной реакцией на лечение сГКС.

Возможность развития серьезных побочных реакций при применении сГКС хорошо известна; выработаны единые подходы в применении гормонов при различных состояниях. Следует придерживаться национальных, основанных на доказательствах руководств по предупреждению развития остеопороза. Однако врачи могут не назначать препараты кальция и витамина D, пока они исследуют уровень кальция в крови и моче. Затем конкретные дозы таких лекарственных средств следует адаптировать до безопасного уровня на основании результатов анализов. Применяя бифосфонаты, врачи должны учитывать возможность развития некроза нижней челюсти. Следует сразу рекомендовать пациентам пройти превентивный осмотр, лечение или протезирование у стоматологов, во время приема сГКС необходимо избегать инвазивных стоматологических процедур в связи с высоким риском попадания инфекции. Кроме того, саркоидозом часто страдают женщины молодого детородного возраста, а производители бифосфонатов не рекомендуют их применение при беременности либо разъясняют пациенткам риск нежелательной беременности [23].

Эксперты международного уровня, *R. Baughman et al.*, во многом определяющие подходы к терапии саркоидоза, в своей недавней работе высказали мнение, что не все больные саркоидозом нуждаются в лечении [24]. Тех, кому терапия действительно требуется, можно разделить на 3 обширные и лишь частично соприкасающиеся группы: это больные острым, хроническим и рефрактерным саркоидозом. Хотя с сГКС начинают лечение большинство больных, установлен ряд альтернативных подходов к терапии, эффективных во многих случаях. Наиболее часто применяемым цитостатиком является метотрексат, хотя терапия азатиоприном и лефлуномидом также оказалась действенной. Антитела к TNF – инфликсимаб – показали свою эффективность при лечении рефрактерного саркоидоза. Все эти препараты определяют современную стратегию лечения саркоидоза в различных его аспектах.

Работа *S. Jindal et al.* посвящена практическим аспектам диагностики и лечения этого заболевания [25]. В ней подробно изложен вопрос дифференциальной диагностики с туберкулезом (что важно для России), а также отмечено, что у всех больных саркоидозом IV стадии следует проводить лечение сГКС в течение не менее 8 нед. с последующей лучевой оценкой результата и только после этого делать заключение о необратимых фиброзных изменениях.

Наиболее сложен подход к лечению пациентов с уже сформировавшимся легочным фиброзом – исходом многих гетерогенных легочных заболеваний, объединенных в группу ДПЛБ. По мнению *P. Markart et al.*, ДПЛБ можно разделить на 2 группы: 1) изначально опосредованные воспалительным процессом (например, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит); 2) опосредованные повреждением эпителия (идиопатический легочный фиброз) [26]. ГКС и иммуносупрессоры используются в лечении 1-й группы заболеваний, хотя их влияние на долгосрочный исход не вполне ясно. В терапии заболеваний 2-й группы эти препараты редко оказываются эффективными. Новые терапевтические стратегии лечения легочного фиброза проходят предклинические и клинические испытания и включают в себя антиоксиданты и агенты, блокирующие альвеолярную коагуляцию или различные факторы роста.

Роль антиоксидантов при саркоидозе была изучена в исследовании *Г.Л. Бородиной* и *В.С. Камышиковой*, в котором участвовали 64 вновь выявленных больных с подтвержденным биопсией активным саркоидозом, получавших стандартную терапию ГКС (преднизолон – 30 мг в сутки) и дополнительную – эссенциальными фосфолипидами в дозе 600 мг 3 раза в день в течение 2–3 мес. [27]. Контрольная группа (14 человек с саркоидозом II стадии и 6 – III стадии) получала только преднизолон в той же дозе. После лечения больных 1-й группы количество продуктов перекисного окисления липидов стало достоверно ниже, а в контрольной группе не изменилось. Содержание α -токоферола и ретинола гораздо больше повысилось в 1-й группе. Показано, что эссенциальные фосфолипиды способствуют

нормализации фосфолипидной составляющей сурфактанта в эксперименте и обладают определенными антиоксидантными свойствами. Нормализация показателей оксидативного стресса сопровождалась клиническим и рентгенологическим улучшением. *А.Д. Таганович и соавт.* исследовали группу из 18 больных активным саркоидозом при поступлении и через 1 мес. лечения, включавшего амброксол [28]. Контрольную группу составили 8 здоровых. Мононуклеары периферической крови у пациентов с саркоидозом отличались достоверно сниженной способностью образовывать радикалы кислорода при стимуляции латексом и фитогемагглютинином. Альвеолярные макрофаги не вырабатывали радикалы или продуцировали их значительно менее активно, чем в контрольной группе. Улучшение клеточной кислородоактивирующей функции сопровождалось клиническими признаками снижения активности саркоидоза. Добавление амброксола к суспензии клеток угнетало спонтанную люминолозависимую хемолуминесценцию и приводило к смещению кинетической кривой. Было сделано заключение, что амброксол не только очищает клетки крови от радикалов кислорода, но оказывает также модулирующий эффект на иммунные клетки, что приводит к восстановлению клеточной активности.

Применение химерических антител против TNF- α при саркоидозе изучено во многих странах, однако польза от его длительного применения не была доказана. *К. Hostettler et al.* провели ретроспективный анализ всех случаев применения инфликсимаба при хроническом резистентном к стероидам саркоидозе и / или внелегочном саркоидозе за 2003–2007 гг. [29]. До и после лечения оценивали ФВД, рентгенограммы и индекс повреждения, выполняли 6-минутный шаговый тест, сердечно-легочный тест с нагрузкой. Поскольку саркоидоз является гетерогенным заболеванием, то в каждом случае цели лечения были индивидуализированы. Инфликсимаб получали 27 больных: 11 (41 %) с преимущественно легочным поражением, 16 (59 %) с преимущественно внелегочным поражением. Средняя продолжительность лечения составила 14 (от 2 до 59) мес. В 2 (7 %) случаях лечение было прекращено вследствие развития побочной реакции. У 2 из 11 (18 %) пациентов с саркоидозом легких был прирост более чем на 10 %, у 7 (64 %) были колебания динамики от 0 до 10 % и у 2 (18 %) форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) снижалась. Среди 15 больных с преимущественно внелегочным саркоидозом в 6 случаях (40 %) наступила полная ремиссия, в 6 (40 %) — частичная ремиссия и в 3 (20 %) — ответа на лечение не было. У 21 из 26 (81 %) больных лечение инфликсимабом оказалось действенным. Был сделан вывод о том, что инфликсимаб высокоэффективен у больных со стероидорезистентным саркоидозом при оценке результата по индивидуализированной цели лечения. Препарат был более действенным при преимущественно внелегочном саркоидозе. Следует заметить, что применение инфликсимаба в России, где распространенность туберкулеза и инфициро-

ванность микобактерией взрослого населения высока, требует особой осторожности.

Среди альтернативных методов лечения на Конгрессе ERS в Берлине (2008) было представлено исследование макролидов. *S. English et al.* оценили влияние азитромицина на больных легочным саркоидозом [30]. 16 из 49 больных легочным саркоидозом получали азитромицин (по 500 мг 3 раза в нед. в течение 6 мес.). 8 (50 %) человек отметили улучшение состояния при лечении азитромицином, 4 (25 %) не заметили изменений и 4 (25 %) не могли дать однозначный ответ. Побочные эффекты были у 4 больных (у 2 — диарея, у 2 — сыпь, у 1 — предобморочное состояние). Интересно, что улучшение симптомов было более частым при наличии сопутствующей бронхиальной астмы (80 %). Применявшаяся стероидная терапия не влияла на динамику симптомов. Среди получавших азитромицин показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ спустя 6 мес. не изменились. Исследование показало, что лечение макролидом может положительно влиять на кашель и одышку у больных легочным саркоидозом вне зависимости от проведения гормонального лечения. Симптоматическое улучшение было более вероятным у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей. Эта работа предполагает возможность проведения проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований применения макролидов при саркоидозе. По дизайну она не соответствует требованиям доказательной медицины и не попадет в метаанализы клинических фармакологов. Тем не менее вопрос об антибактериальной терапии саркоидоза обсуждается достаточно давно. Более 10 лет назад *V. Frangova Youroukova et al.* установили, что у больных с острым течением саркоидоза (артрит, иридоциклит, узловатая эритема и другие кожные изменения) постоянно повышен титр антител против *Chlamydia pneumoniae*, и применение макролидов существенно улучшало течение заболевания [31]. *H. Bachelez et al.* в нерандомизированном открытом исследовании показали, что миноциклин и доксициклин могут оказывать хороший эффект в лечении кожного саркоидоза [32]. *T. Marshall et al.* показали эффективность сочетания миноциклина и азитромицина в лечении > 100 больных саркоидозом [33]. Подчеркивалась важность интермиттирующего (с интервалами 24–72 ч) использования этих препаратов, чтобы организм мог избавиться от мертвых клеток между приемами доз антибиотика, иначе, по мнению авторов, развивается реакция Яриша–Герксгеймера. *K. Lun et al.* отметили эффективность тетрациклина в терапии саркоидоза кожи [34]. *K. Baba et al.* с хорошим клиническим эффектом применяли миноциклин (200 мг в сутки) и кларитромицин (400 мг в сутки) у 52-летней больной с эндобронхиальным саркоидозом в течение 6 мес. [35].

На XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в Екатеринбурге (2008) были прочитаны 2 сообщения в рамках школ (*В.В. Романов, И.А. Соколова*) и 1 лекция по саркоидозу (*А.А. Визель*),

опубликованы 8 тематических тезисов. *Е.А. Турлай и соавт.* отметили преобладание II стадии саркоидоза с благоприятным течением, тогда как неблагоприятное течение заболевания характерно для женщин старше 50 лет с сопутствующей патологией [36]. Были отмечены успехи в организации медицинской помощи больным саркоидозом в областном пульмонологическом центре Самарской обл., где гармонично взаимодействуют пульмонологи, рентгенологи, торакальные хирурги и морфологи [37]. Также были представлены работы по плазмаферезу, саркоидозу периферических лимфатических узлов, вопросам реабилитации и клинической физиологии дыхания. Рекомендательные документы по саркоидозу на конгрессе не рассматривались.

Резюмируя терапевтические подходы к саркоидозу, можно предположить, что при данном заболевании вероятна "поломка" на уровне распознавания некоего патогена и дальнейшей трансляции информации, адресованной иммунной системе, которая ответственна за саркоидную реакцию. Ответ этот существенно модифицирован генотипом макроорганизма. Антибиотики, туберкулостатики способны воздействовать на триггерный фактор, антиоксиданты и терапия, направленная на снижение уровня TNF- α , влияют на медиаторную трансляцию, а гормоны и цитостатики – также на медиаторную трансляцию и конечный ответ при саркоидозе. Проведенный анализ литературы показал отсутствие единства в подходах к интерстициальным заболеваниям легких и несовершенство существующих методов лечения. Все это является мощным стимулом для дальнейшего изучения этиологии и патогенеза саркоидоза, а также организации мультицентровых рандомизированных исследований, в которых должны быть изучены терапевтические подходы к этому заболеванию.

Литература

1. *Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al.* Statement on sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149–173.
2. *Drent M., Costabel U.* (eds.). *Sarcoidosis.* Eur. Respir. Mon. 2005; 10: Monograph 32.
3. *Визель А.А.* (ред.). *Саркоидоз: от гипотезы к практике.* Казань: Изд-во "Фэн"; 2004.
4. *Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П. и др.* Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). *Пробл. туб.* 2003; 6: 51–64.
5. *Шмелев Е.И.* Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонолог. и алерголог. 2004; 2 (13): 3–10.
6. *Gogali A., Matthaiou M., Margelis I. et al.* Interferon- γ released assay (IGRA) in Greek patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. E2851.
7. *Bargagli E., Mazzi A., Mezzasalma F. et al.* The analysis of tryptase in serum and bronchoalveolar lavage of sarcoidosis patients. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P1872.
8. *Bargagli E., Bianchi N., Olivieri C. et al.* Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3173.
9. *Cui A., Anhenn A., Theegarten D. et al.* Increased in vitro production of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 by alveolar macrophages in sarcoidosis and EAA but not in IPF. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P1877.
10. *Kriegova E., Fillerova R., Arakelyan A. et al.* Chemokine mRNA expression profiling in pulmonary sarcoidosis. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 200.
11. *Svendsen C.B., Hummelshoj T., Munthe-Fog L. et al.* Ficolins and mannose-binding lectin in Danish patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3172.
12. *Kieszko R., Chocholska S., Krawczyk P.* TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3169.
13. *Veltkamp M., Grutters J., van Moorsel C. et al.* A possible role for toll-like receptor (TLR) 5 in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 199.
14. *Cervis L., Teleaga C., Ionita D. et al.* The reflection of the ventilatory dysfunction by the bronchoalveolar lavage cytological pattern in newly diagnosed sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3441.
15. *Vucinic V., Zugic V., Filipovic S. et al.* Sarcoidosis: depression and negative life events in patients with different course of the disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3447.
16. *Moffat M., Cleland J., Qi X., Dempsey O.* An exploration of coping strategies and quality of life in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3449.
17. *Moffat M., Cleland J., Xiaojiu Q., Dempsey O.* An exploration of illness perceptions in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3448.
18. *Kukol P., Jonner I., Oravec P. et al.* Sarcoidosis of pleura. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3440.
19. *Liman S., Topcu S., Burc K., Elicora A.* Two similar but very different cases: coexistence of lung carcinoma and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P2150.
20. *Milman N., Svendsen C.B., Hoffmann A.L.* Childhood sarcoidosis in Denmark: long term follow-up of 46 children. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3438.
21. *Macedo P., Coker R.K., Partridge M.R.* Is there a uniform approach to the management of diffuse parenchymal lung disease (DPLD) in the UK? A national benchmarking exercise. *BMC Pulm. Med.* 2007; 13: 3.
22. *Ionita D., Cilt C., Tudose C. et al.* Follow-up of the patients with newly diagnosed sarcoidosis treated with oral corticosteroids. Features associated with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P586.
23. *Coker R.K.* Guidelines for the use of corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 1139–1147.
24. *Baughman R.P., Costabel U., du Bois R.M.* Treatment of sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2008; 29: 533–548.
25. *Jindal S.K.* Practical issues and challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 17–26.
26. *Markart P., Seeger W., Gujntner A.* Differential therapy of pulmonary fibrosis. *Internist (Berl.)* 2006; 47 (suppl. 1): 26–32.
27. *Baradina H., Kamishnikov V.* Essential phospholipids in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3434.
28. *Tahanovich A.D., Katovich I.L., Baradina H.L.* The evaluation of oxygen-activating function of mononuclear phagocytes in sarcoidosis. *Europ. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. P3435.

29. *Hostettler K., Baty F., Studler U. et al.* Infliximab therapy in patients with chronic progressive sarcoidosis – a retrospective follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3175.
30. *English S., Choo-Kang B., Menzies F. et al.* The effect of long term low dose azithromycin on symptoms and lung function in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (suppl. 52): Ref. 3174.
31. *Frangova Youroukova V., Ivanov St., Popov G.* Chlamydia pneumoniae and respiratory tract diseases in Bulgaria. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl. 25): Ref. 2096.
32. *Bachelez H., Senet P., Cadranel J. et al.* The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 69–73.
33. *Marshall T.G., Marshall F.E.* Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2004; 3: 295–300.
34. *Lun K.R., Wood D.J., Muir J.B., Noakes R.* Granulomas in common variable immunodeficiency: A diagnostic dilemma. *Australas. J. Dermatol.* 2004; 45: 51–54.
35. *Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al.* A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 78–79.
36. *Турлай Е.А., Логвиненко Н.И.* Саркоидоз органов дыхания: клиника и течение. *Урал. мед. журн.* 2008; Прил.: Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания: 133, реф. 316.
37. *Богданова Ю.В., Мищенко О.В., Артамонов И.Д. и др.* Возможности медицинской помощи больным саркоидозом в Самарской области. *Урал. мед. журн.* 2008; Прил.: Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания: 133–134, реф. 318.

Информация об авторе

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский медицинский университет" Росздрава; тел.: (843) 272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru

Поступила 17.12.08

© Визель А.А., 2009

УДК 616.24-002.28

Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

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

S.N.Avdееv

Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: pulmonary hypertension, COPD, right heart dysfunction, Doppler echocardiography, arterial hypoxemia, hypercapnia, physical exercise, vasoconstriction.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ХОБЛ, дисфункция правого желудочка, доплер-эхокардиография, артериальная гипоксемия, гиперкапния, физическая нагрузка, вазоконстрикция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо; обычно оно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Легочная гипертензия (ЛГ) – прогностически неблагоприятное осложнение ХОБЛ [2]. В мультицентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает 2-е место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [3].

Согласно новой классификации, принятой на 3-м Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, ЛГ у больных ХОБЛ относится к группе легочных гипертензий, ассоциированных с заболеваниями легких и / или гипоксемией [4].

Критерием наличия ЛГ при хронических респираторных заболеваниях является повышение среднего давления в ЛА ($P_{ра}$) в условиях покоя > 20 мм рт. ст. (в норме данный показатель находится в пределах 9–16 мм рт. ст.) [5, 6]. Кроме ЛГ, популярным понятием является *cor pulmonale* – легочное сердце. Комитет экспертов ВОЗ предложил следующее определение: "*Cor pulmonale* – ...гипертрофия правого желудочка, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и структуру легких..." [7]. Однако это патологоанатомическое определение, сформулированное около 40 лет назад, не вполне применимо в современной клинической практике, поэтому некоторые эксперты предлагают отождествлять понятия "легочная гипертензия" и *cor pulmonale* [8]: "*Cor pulmonale* – легочная артериальная гипертензия, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и / или структуру легких; легочная артериальная гипертензия вызывает развитие гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем может привести

к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности" [9].

Распространенность ЛГ у больных ХОБЛ

Точная распространенность ЛГ у больных ХОБЛ неизвестна, т. к. исследования с использованием надежных методов оценки давления в ЛА, например катетеризации центральных вен, в большой выборке никогда не проводились. Согласно данным аутопсийных исследований, признаки гипертрофии правого желудочка встречаются у 40 % всех больных, умерших от ХОБЛ [8]. В клинических исследованиях с участием относительно небольшого количества больных были получены сходные данные: при использовании прямых методов оценки давления $P_{ра} > 20$ мм рт. ст. в покое было выявлено у 35 % пациентов с ХОБЛ тяжелого течения [2]. Распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести функциональных изменений заболевания: при значениях показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) < 600 мл частота развития легочного сердца приближается к 70 % [10]. G.Thabut et al. оценивали легочную гемодинамику у 251 больного ХОБЛ, являвшихся кандидатами для трансплантации легких или хирургической редукции легочного объема (средний $ОФВ_1$ – 24 ± 12 %) [11]. $P_{ра} > 25$ мм рт. ст. было обнаружено у 50,2 % больных, у большинства обследованных значения $P_{ра}$ находились в диапазоне 25–35 мм рт. ст. (рис. 1). В большинстве случаев ЛГ у больных ХОБЛ характеризуется как легкая / умеренная. В таблице приводится сравнение гемодинамических параметров при идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) и ЛГ у больных ХОБЛ. Однако при ХОБЛ может встречаться и тяжелая ЛГ: в 2 работах $P_{ра} > 40$ мм рт. ст. было отмечено у 27 из 998 больных ХОБЛ (2 %) и у 16 из 215 больных ХОБЛ (7 %) соответственно [11, 12]. Для всех больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись: значи-

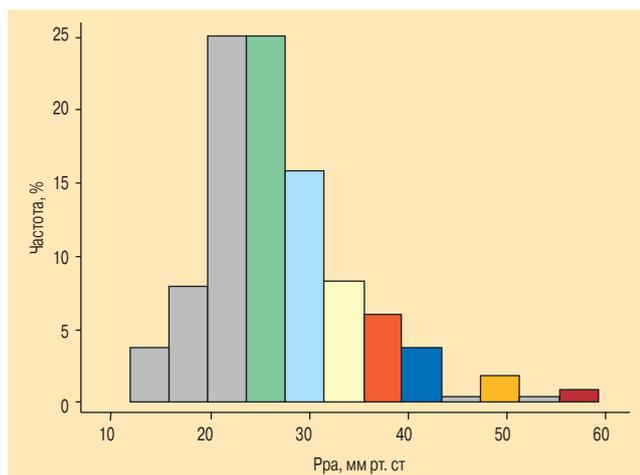


Рис. 1. Распределение Ppa у больных ХОБЛ [11]

тельное снижение диффузионной способности легких, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение ОФВ₁ (~ 50 %) [11, 12].

Согласно традиционным представлениям, больных ХОБЛ условно можно разделить на 2 большие группы: "синие отечники" (бронхитический тип) и "розовые пыхтельщики" (эмфизематозный тип). Считалось, что развитие ЛГ характерно для "синих отечников" [13], однако недавние исследования показали неожиданно высокую частоту ЛГ у больных с эмфиземой. В исследовании *S.Sharf et al.*, в котором участвовали 120 пациентов с тяжелой эмфиземой (средние ОФВ₁ — 27 %_{долж.}, парциальное давление кислорода (PaO₂) — 66 мм рт. ст.), доля больных с Ppa > 20 мм рт. ст. в покое составила 91 % [14].

Прогностическое значение ЛГ для больных ХОБЛ

ЛГ является одним из важнейших факторов прогноза у больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была показана прогностическая значимость таких факторов, как дисфункция правого желудочка (ПЖ), Ppa и легочное сосудистое сопротивление (PVR). В работе *B.Burrows et al.* в ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ было показано,

Таблица 1
Сравнение функциональных показателей и параметров гемодинамики при различных формах ЛГ

	ИЛАГ	ХОБЛ
Исследование	<i>S.Rich et al.</i> [15]	<i>E.Weitzenblum et al.</i> [2]
Число больных	187	62
Женщины / мужчины	110 / 77	2 / 60
Возраст, лет	36 ± 15	55 ± 8
ОФВ ₁ , мл	–	1,17 ± 0,39
PaO ₂ , мм рт. ст.	–	60 ± 9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	–	45 ± 6
Ppa, мм рт. ст.	60 ± 15	26 ± 6
PWP, мм рт. ст.	8 ± 4	8 ± 2
CI, л/мин/м ²	2,27 ± 0,90	3,8 ± 1,1
RVPI, мм рт. ст./мин/м ²	26 ± 14	4,8 ± 1,4

Примечание: ИЛАГ – идиопатическая легочная гипертензия; PWP – давление заклинивания в ЛА; CI – сердечный индекс; RVPI – индекс легочного сосудистого сопротивления.

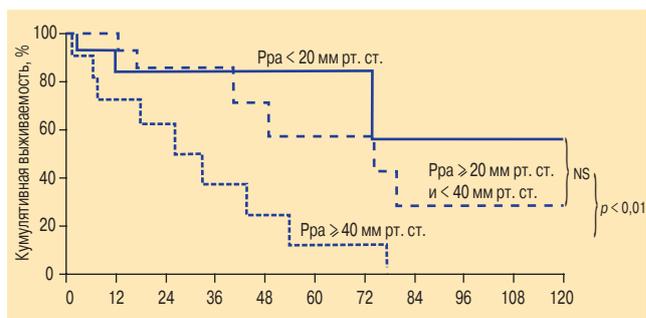


Рис. 2. Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от тяжести ЛГ [12]

что PVR являлось одним из наиболее сильных факторов-предикторов выживаемости больных; ни один из пациентов с уровнем PVR > 550 дин/с/см⁵ не прожил > 3 лет [16]. По совокупным данным, полученным на основании нескольких долгосрочных исследований, летальность при ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ: при уровне Ppa 20–30 мм рт. ст. 4–5-летняя выживаемость пациентов составляет 70–90 %, при значениях Ppa 30–50 мм рт. ст. — 30 %, а при тяжелой ЛГ (Ppa > 50 мм рт. ст.) 5-летняя выживаемость практически равна 0 [5]. Сходные данные были получены и в недавно опубликованном исследовании Страсбургской группы: авторы сравнивали выживаемость больных ХОБЛ с Ppa < 20 мм рт. ст., 20–40 мм рт. ст. и > 40 мм рт. ст.; наибольшая летальность была отмечена у пациентов с выраженной ЛГ ($p < 0,01$), как показано на рис. 2 [12].

Уровень давления в ЛГ является не только фактором прогноза, но и фактором-предиктором госпитализации больных ХОБЛ. В исследовании *R.Kessler et al.* с участием 64 больных ХОБЛ повышение Ppa в покое > 18 мм рт. ст. оказалось наиболее сильным независимым фактором риска госпитализации (относительный риск (ОР) = 2,0; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,3–3,1; $p = 0,001$), как показано на рис. 3 [17]. Важным следствием данной закономерности является возможность выявить наиболее уязвимых пациентов, нуждающихся в проведении агрессивной терапии, т. е. активная коррекция

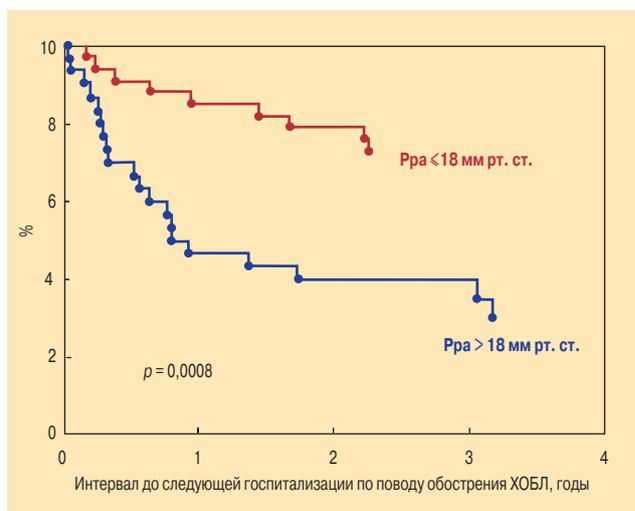


Рис. 3. ЛГ – предиктор госпитализации больных ХОБЛ [17]

ЛГ при ХОБЛ может значительно улучшить функциональный статус и снизить частоту госпитализаций в стационар.

Механизмы ЛГ при ХОБЛ

Система малого круга кровообращения характеризуется малым сопротивлением и высокой податливостью (комплаенсом), поэтому для какого-нибудь значимого повышения Ppa у здорового индивидуума необходимо повышение сердечного выброса не менее чем в 2,5 раза [18]. Значительное повышение давления в артериях малого круга происходит только при развитии выраженных изменений легочных сосудов. У больных ХОБЛ легкой / средней тяжести Ppa и PVR могут быть в пределах нормальных значений или слегка повышены в покое, однако обычно увеличиваются во время физической нагрузки. По мере прогрессирования заболевания показатели Ppa и PVR повышаются и в покое и еще более возрастают при физической нагрузке.

Причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ, как правило, является не один фактор, а комбинация нескольких факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику [6] (рис. 4)

Основная причина ЛГ – артериальная гипоксемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в 1946 г. *U.Von Euler u G.Lijstrand* [19]. В нескольких исследованиях была доказана обратная зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии (рис. 5); кроме того, прогрессирование гипоксемии у больных с хроническими заболеваниями легких почти всегда сопровождается нарастанием ЛГ [20]. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых меха-

низмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением [21]. В настоящее время доказано, что к деполяризации гладкомышечных клеток и легочной вазоконстрикции приводит изменение функции калиевых каналов клеточных мембран. К непрямым механизмам гипоксической легочной вазоконстрикции относится воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины [6]. Все данные медиаторы относятся к вазоконстрикторам, и их продукция значительно повышается в условиях гипоксии.

Другие нарушения газообмена, такие как гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂); рис. 5) и ацидоз также приводят к развитию ЛГ. Предполагается, что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса [10, 22].

В последние годы активно обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [23]. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в т. ч. простаглицлина, простагландина E2 и оксида азота (NO). Особое значение в генезе ЛГ у больных ХОБЛ придается недостаточности высвобождения NO. Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой, которая постоянно экспрессируется на эндотелиальных клетках (eNOS). Гипоксемия приводит к нарушению продукции и высвобождению NO [24]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов у больных ХОБЛ может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением: *R.Zieche et al.* показали, что хрониче-

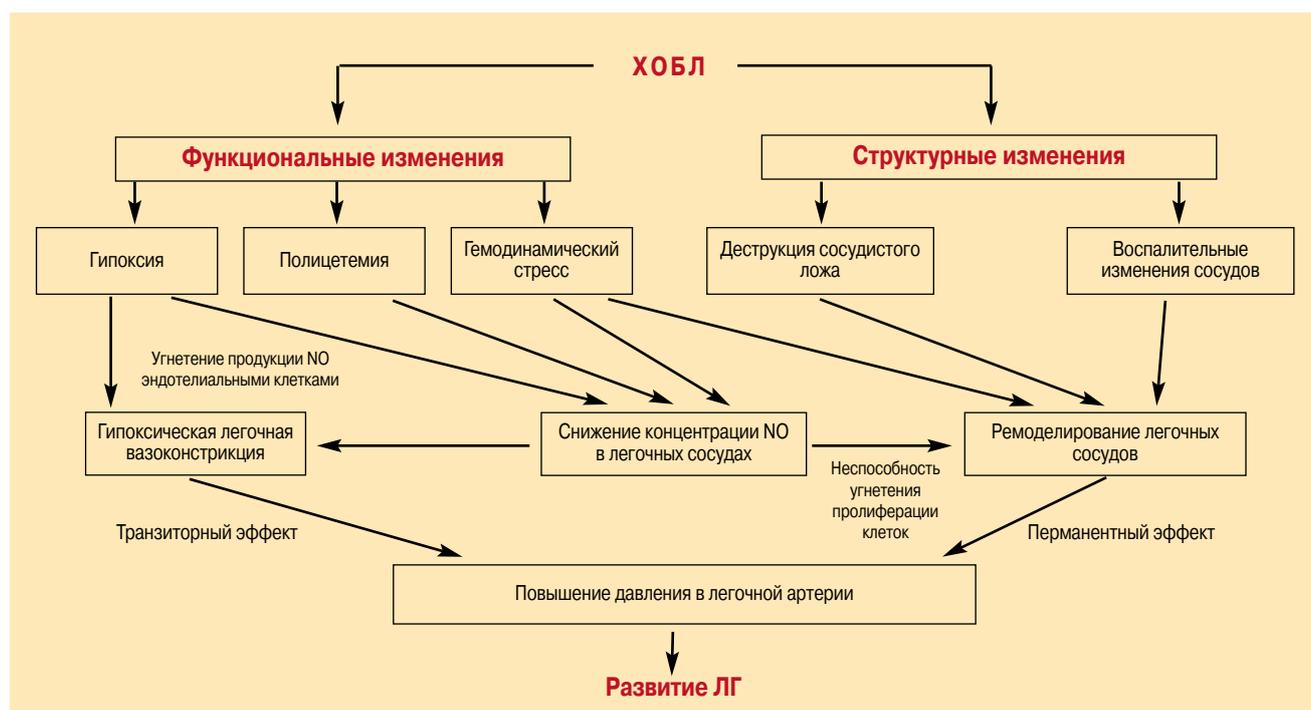


Рис. 4. Патогенез ЛГ при ХОБЛ

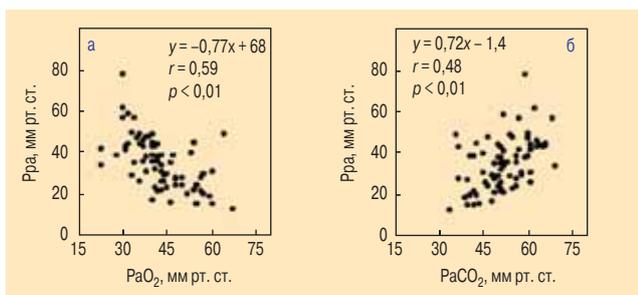


Рис. 5. Корреляция: а – между P_{pa} и P_{aO_2} ; б – между P_{pa} и P_{aCO_2} [22]

ческое воспаление приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы III и, следовательно, продукции NO [25]. В адвентиции малых мышечных артерий у больных ХОБЛ легкой степени и у курильщиков обнаруживают инфильтрацию CD8-лимфоцитами, выраженность воспалительной реакции у них коррелирует с утолщением интимы и эндотелиальной дисфункцией [26].

Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ практически всегда сопровождается структурными изменениями сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции (рис. 6) [10, 27]. Однако ремоделирование ЛА встречается не только при поздних стадиях ХОБЛ, но и у больных на ранних этапах заболевания [26]. К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II), которая также наблюдается при тяжелой эмфиземе [28].

Полицитемия (следствие хронической артериальной гипоксемии) также является независимым от гипоксемии фактором, вызывающим увеличение P_{pa} и PVR у больных ХОБЛ [29]. Она приводит к повышению вязкости крови, и, кроме того, полицитемия является фактором риска развития тромбоемболий, что также приводит к росту P_{pa} и PVR [6]. Другой механизм повышения PVR при полицитемии – ее ингибиторное действие на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин [30]. Данный эффект связан со способностью высоких концентраций гемоглобина к связыванию NO (*scavenge effect*) в легочном кровотоке, что в свою очередь усиливает гипоксическую легочную вазоконстрикцию.

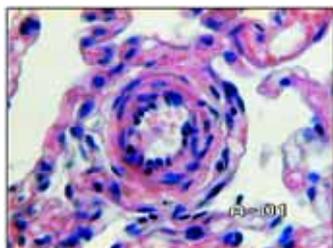


Рис. 6. Ветвь ЛА (артериола) у больного ХОБЛ: гиперплазия интимы, умеренно выраженная гипертрофия меди. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$ [27]

Необходимо обратить внимание еще на одну причину ЛГ у больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей: высокая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного давления имеет выраженные гемодинамические последствия, в т. ч. и повышение давления в ЛА [31].

Обследование больных с ЛГ

Клиническое обследование

Клинические признаки и симптомы ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями характеризуются довольно низкой чувствительностью, что связано с картиной основной патологии [10]. Например, одышка при физической нагрузке может прогрессировать как из-за нарастания бронхиальной обструкции и гиперинфляции, так и снижения транспорта кислорода, вызванного нарушением функции ПЖ. Расширение югулярных вен и гепатомегалия могут быть как отражением правожелудочковой недостаточности, так и следствием легочной гиперинфляции, которая затрудняет венозный возврат к сердцу и вызывает смещение печени вниз. Кроме того, легочная гиперинфляция значительно затрудняет аускультацию сердца как вследствие ухудшения акустической проводимости, так и из-за его ротации кзади [32].

Периферические отеки – классический признак *cor pulmonale*, однако у больных ХОБЛ они часто возникают вследствие других причин – гипоальбуминемии, гиперкапнии, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон [33].

Возможными аускультативными признаками при ЛГ у больных ХОБЛ могут быть акцент пульмонального компонента 2-го тона, клик легочного выброса, расщепление 2-го тона, шум недостаточности легочного клапана (высокотональный *decrecendo*, голодиастолический) и шум трикуспидальной недостаточности (систолический *decrecendo*, или голо-систолический), интенсивность обоих шумов усиливается во время вдоха [34].

У больных с тяжелой ЛГ возможно изменение пульса (ослабление и ускорение) вследствие низкого сердечного выброса и появление парадоксального пульса (снижение систолического артериального давления > 10 мм рт. ст. во время фазы вдоха). У терминальных больных ХОБЛ с ЛГ могут наблюдаться классические признаки правожелудочковой недостаточности: гепатомегалия, периферические отеки, асцит [32].

Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки

Одним из наиболее надежных рентгенологических признаков ЛГ у больных ХОБЛ является увеличение диаметра правой нисходящей ЛА > 16 мм (на прямом снимке). В исследовании *R. Matthey et al.* было показано, что данный признак присутствовал у 43 из 48 больных ХОБЛ с ЛГ (чувствительность 98 %) [35]. Увеличение размеров корней легкого и периферическая олигоэмия также являются признаками ЛГ. Другими признаками ЛГ при ХОБЛ могут быть

кардиомегалия, увеличение кардиоторакального отношения $> 0,5$ и исчезновение ретростерального пространства (на боковом снимке), однако все они обнаруживаются достаточно редко – в основном при выраженной ЛГ [10].

Компьютерная томография (КТ) легких позволяет с высокой точностью измерить диаметр ствола ЛА. Его увеличение > 29 мм является хорошим предиктором ЛГ при паренхиматозных заболеваниях легких; чувствительность и специфичность данного признака составляют 84 % и 75 % соответственно [36]. Комбинация 2 признаков, таких как расширение ствола ЛА и увеличение соотношения сегментарная артерия / бронх > 1 , повышают специфичность КТ-признаков наличия ЛГ до 100 %.

Электрокардиография

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки ЛГ при ХОБЛ обычно не имеют такого значения, как при других формах ЛГ, что связано с относительно небольшим повышением $P_{ра}$ и влиянием легочной гиперинфляции на позиционные изменения сердца. К основным критериям ЛГ, по данным ЭКГ, относятся:

- 1) поворот электрической оси сердца $> 110^\circ$ (при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса);
- 2) $R < S$ в отведении V6;
- 3) амплитуда зубца P $> 0,20$ mV в отведениях II, III, aVF и поворот электрической оси зубца P $> 90^\circ$;
- 4) блокада (чаще неполная) правой ножки пучка Гиса;
- 5) признак S1S2S3;
- 6) признак S1Q3;
- 7) низкий вольтаж QRS [37, 38].

Некоторые из данных признаков могут иметь важное прогностическое значение. В исследовании *R. Incalzi et al.*, в котором проводилось наблюдение за 263 больными ХОБЛ в течение 13 лет, было показано, что такие ЭКГ-признаки, как перегрузка правого предсердия и S1S2S3, являются сильными предикторами летальности больных (ОР = 1,58; 95%-ный ДИ – 1,15–2,18 и ОР = 1,81; 95%-ный ДИ – 1,22–2,69 соответственно) [37].

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) – один из наиболее информативных неинвазивных методов оценки давления в ЛА, кроме того, ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер и толщину стенок сердца, сократительную и насосную функцию миокарда, динамику и форму внутрисердечных потоков [39]. Легочная гиперинфляция – постоянный спутник больных ХОБЛ – является фактором, затрудняющим четкую визуализацию структур сердца и суживающим "окно" ЭхоКГ. Используя М-режим, можно говорить о ЛГ при наличии таких признаков, как замедление открытия клапана ЛА, его средне-систолическое закрытие и повышение соотношения времени выброса ПЖ к общему времени выброса [40].

2-мерная ЭхоКГ позволяет судить о выраженности гипертрофии ПЖ. При толщине свободной стен-

ки ПЖ > 10 мм говорят о его значительной гипертрофии, которая обычно встречается у больных с хроническим *cor pulmonale* (в норме данный показатель < 4 мм, при острой ЛГ возможно увеличение толщины стенки ПЖ до 6–8 мм) [41]. О дилатации ПЖ лучше всего судить по увеличению отношения площади ПЖ к площади левого желудочка (ЛЖ) – предпочтительнее из апикальной 4-х-камерной позиции. При значении данного отношения 0,6–1,0 говорят о легкой дилатации ПЖ, при величине $> 1,0$ – о выраженной дилатации [41]. 2-мерная ЭхоКГ позволяет оценить кинетику межжелудочковой перегородки – парадоксальное систолическое движение при выраженной ЛГ, что наряду со снижением легочного венозного притока приводит к нарушению изометрического расслабления ЛЖ [42].

При помощи импульсно-волновой доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) можно измерить $P_{ра}$, для чего оценивается поток через клапан ЛА. Обычно используется формула, предложенная *A. Kitabatake et al.*:

$$\text{Log}_{10}(P_{ра}) = -2,8 \times (AT / ET) + 2,4,$$

где AT – время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, ET – время выброса (или время изгнания крови из ПЖ) [43]. Величина $P_{ра}$, полученная при помощи данного метода, у больных ХОБЛ хорошо коррелирует с данными инвазивного обследования ($r = -0,82$; $p < 0,001$) [44], а возможность получения надежного сигнала с клапана ЛА во время импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ превышает 90 % [45].

Максимальное систолическое давление в ЛА (RAPs) определяется при помощи постоянно-волновой доплер-ЭхоКГ по скорости струи трикуспидальной регургитации (модифицированное уравнение *Bernoulli*):

$$PAPs = 4 \times V_{max}^2 + RAP,$$

где V_{max} – скорость потока трикуспидальной регургитации, RAP – давление в правом предсердии [46]. Визуализировать транстрикуспидальный поток у больных ХОБЛ сложнее, по сравнению с транспульмональным потоком. В ранних исследованиях возможность определения RAPs с помощью данного метода при ХОБЛ составляла всего 30 % [47], однако в настоящее время благодаря более совершенной технике измерение транстрикуспидального градиента можно выполнить более чем у 75 % больных ХОБЛ [48]. Корреляция между RAPs, измеренным с помощью постоянно-волновой доплер-ЭхоКГ и прямыми методами, у больных ХОБЛ достигает в среднем 0,7 [47], однако в абсолютных цифрах ошибка обычно составляет 5–9 мм рт. ст., причем чаще неинвазивный метод занижает истинные значения RAPs [39].

Недавно были предложены еще 2 метода доплер-ЭхоКГ для оценки давления в ЛА у больных ХОБЛ с затрудненной визуализацией камер сердца. 1-й метод основан на измерении скоростей систолического и диастолического потоков яремных вен [49], 2-й – на определении минимальной пиковой ско-

рости потока верхней полой вены во время выдоха [50]. Несмотря на явную привлекательность новых тестов, они пока позволяют проводить не столько количественную, сколько качественную оценку ЛГ. Кроме того, данных об их использовании в клинической практике очень немного.

И, наконец, большой интерес представляет индекс оценки глобальной функции ПЖ (Tei), который оценивается с помощью пульсовой доплер-ЭхоКГ как отношение суммы времени систолического изоволюлического сокращения ПЖ и времени диастолического изоволюлического расслабления ПЖ к времени выброса ПЖ [51]. На определение данного индекса не оказывают существенного влияния ни тахикардия, ни наличие или отсутствие трикуспидальной регургитации, ни выраженность дилатации ПЖ. По предварительным данным, индекс Tei может быть вычислен у 99 % больных ХОБЛ [45]. В исследовании *M. Burgess et al.*, в котором проводилось наблюдение за 87 больными ХОБЛ в течение 15,5 мес., было показано, что Tei является хорошим прогностическим фактором: значения данного параметра достоверно различались у умерших и выживших больных ХОБЛ ($0,58 \pm 0,24$ и $0,45 \pm 0,21$ соответственно) [45].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым методом диагностики ЛГ. Она позволяет достаточно точно оценить толщину стенки и объем полости ПЖ, фракцию выброса ПЖ [52]. По данным *S. Kruger et al.*, измеренный при МРТ диаметр правой ЛА > 28 мм является высокоспецифичным признаком ЛГ [53]. Также показана высокая корреляция ($r = 0,89$) МРТ-индекса гипертрофии ПЖ и Pra у больных ХОБЛ [54]. Однако метод МРТ довольно дорог и доступен лишь в специализированных центрах.

Катетеризация ЛА

Катетеризация правых отделов сердца и ЛА является методом "золотого стандарта" при постановке диагноза ЛГ [55]. "Прямой" метод позволяет с наибольшей точностью измерить давление в правом предсердии и ПЖ, в ЛА, окклюзионное давление в ЛА, рассчитать сердечный выброс (чаще используется метод термодилуции, реже метод Фика), PVR , определить уровень оксигенации смешанной венозной крови (PvO_2 и SvO_2). Данный метод позволяет оценить тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ, а также используется для анализа эффективности вазодилататоров (обычно острые пробы). В силу достаточной инвазивности процедуры катетеризация ЛА больным ХОБЛ с ЛГ проводится только по определенным показаниям: тяжелая ЛГ ($Pra > 45$ мм рт. ст., по данным неинвазивных методов), частые эпизоды недостаточности ПЖ, тяжелое обострение ХОБЛ, сопровождающееся гипотонией и шоком, а также предоперационная подготовка больных к уменьшению легочного объема или трансплантации легких [26].

В настоящее время появились оснащенные микроанометрами специальные катетеры, которые не требуют коррекции уровня нуля внешнего трансдюсера и позволяют проводить постоянный мониторинг давления в ЛГ у больных в течение суток [56]. Данный метод был недавно опробован у больных ХОБЛ с ЛГ: оказалось, что физические нагрузки, даже рутинная дневная активность больных, и сон приводят к очень выраженному повышению Pra (~ 60 мм рт. ст.) и создают значимую гемодинамическую нагрузку на ПЖ [56].

Мозговой натрийуретический пептид

Одним из наиболее ценных биомаркеров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP). Он секретируется миоцитами желудочков сердца, и его высвобождение в системный кровоток прямо пропорционально степени перегрузки желудочков объемом или давлением [57]. В настоящее время широко используются диагностические наборы для определения BNP и его конечного N-отрезка (NT-pro-BNP) в плазме крови. У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка концентрация BNP в плазме коррелирует с давлением заклинивания легочных капилляров, с конечно-диастолическим диаметром ЛЖ и фракцией выброса (ФВ) [58, 59]. Многие исследования показали, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уровень BNP повышается пропорционально тяжести ограничения физических нагрузок и соответствует функциональному классу ХСН [60].

В нескольких работах было показано, что содержание BNP в плазме крови увеличено и при дисфункции ПЖ [61–63].

При ЛГ уровень BNP обычно не превышает 500 пг/мл, однако вариабельность изменения NT-pro-BNP значительно больше – от 250 до 1 000 пг/мл, иногда даже $> 1 000$ пг/мл [61–64]. У пациентов с ЛГ и сопутствующей дисфункцией ЛЖ концентрация BNP обычно выше [65].

При легочной гипертензии на фоне хронических заболеваний легких оценка уровня BNP может иметь важное диагностическое и прогностическое значение. В исследовании *H. Leuchte et al.*, в котором участвовали 176 больных с различными хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, муковисцидоз, саркоидоз, легочные фиброзы и др.), у пациентов с выраженной легочной гипертензией ($Pra > 35$ мм рт. ст.) уровень BNP был значительно выше по сравнению с пациентами без ЛГ (297 ± 54 пг/мл vs 26 ± 4 пг/мл соответственно; $p < 0,001$) [63]. Для диагностики ЛГ уровень BNP плазмы крови > 33 пг/мл имел чувствительность 87 % и специфичность 81 % (аккуратность – 89 %). Более того, уровень BNP имел важное прогностическое значение: выживаемость больных с увеличенным содержанием BNP была меньше, по сравнению с пациентами без повышения BNP ($24,29 \pm 3,07$ мес. vs $33,44 \pm 1,93$ мес.; $p < 0,01$). По своей ценности, как фактор-предиктор летальности больных (оценивалась как площадь под

характеристической кривой – AUC), уровень BNP (AUC – 67,3) был сравним со средним давлением в ЛА (AUC – 72,9) и повышенным по отношению к общей емкости легких (AUC – 38,5), PaO₂ (AUC – 29,2) и всеми остальными функциональными и гемодинамическими параметрами.

Методы терапии ЛГ у больных ХОБЛ

Медикаментозная терапия при вторичных ЛГ должна быть направлена прежде всего на основное заболевание: например, при ХОБЛ необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, оптимизации показателей газообмена и контроля за воспалением дыхательных путей у больных. К числу основных лекарственных препаратов для терапии больных ХОБЛ относятся антихолинергики, β_2 -агонисты, теofilлин, ингаляционные глюкокортикостероиды, при развитии инфекционных обострений используются антибиотики [1]. Интересно, что β_2 -агонисты и теofilлин кроме бронхорасширяющего эффекта оказывают умеренное действие на сосуды малого круга кровообращения, т. е. способны снизить Ppa и PVR, а также увеличить ФВ ПЖ у больных ХОБЛ [66]. В недавно проведенном исследовании *M. Cazzola et al.* было показано, что одна ингаляция длительно действующих β_2 -агонистов формотерола или сальметерола приводит к снижению PAPs в течение 1 ч на 3–4 мм рт. ст. [67].

Вазодилататоры

Предпринималось множество попыток найти оптимальный вазодилататор, снижающий ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Для этой цели предлагалось использовать блокаторы кальциевых каналов, празозин, нитраты и гидралазин [66]. Несмотря на то, что в некоторых краткосрочных исследованиях была подтверждена способность данных препаратов улучшать показатели легочной гемодинамики, данных об их положительном действии в течение длительного времени (> 3–6 мес.) практически нет. Однако серьезные побочные эффекты вазодилататоров ограничивают их использование у пациентов с респираторными заболеваниями; основным из них является усугубление артериальной гипоксемии, связанной с вазодилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких; все вазодилататоры неселективны, вследствие чего воздействуют как на легочное, так и на системное кровообращение, вызывая в итоге системную гипотензию и тахикардию.

Например, в ряде исследований показана способность нифедипина приводить к снижению Ppa и повышению сердечного выброса у больных ХОБЛ с ЛГ, как в покое, так и при физических нагрузках [68]. Однако нифедипин усиливает перфузию плохо вентилируемых регионов легких, что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных (VA / Q) соотношений, и снижению PaO₂, т. е. наблюдается подавление гипоксической легочной вазоконстрикции [69].

Кроме того, благоприятное действие антагонистов кальция на параметры легочной гемодинамики не наблюдалось при длительной терапии (в течение недель и месяцев) больных ХОБЛ с ЛГ [70].

Аналогичная ситуация наблюдается и при назначении нитратов: острые пробы демонстрируют умеренное снижение Ppa и PVR, которое сопровождается ухудшением газообмена [71], а длительные исследования – отсутствие положительного эффекта препаратов на легочную гемодинамику [66].

Данные об эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) довольно противоречивы. С одной стороны, на фоне терапии ингибиторами АПФ наблюдается снижение Ppa и PVR и повышение сердечного выброса [72]. С другой стороны, эффективность этих препаратов у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями не была подтверждена в длительных плацебо-контролируемых исследованиях [73]. Возможным объяснением такого противоречия является недавно открытый полиморфизм гена АПФ: описано 3 его подтипа – DD, II, ID [74]. *H. Kanazawa et al.* показали, что назначение каптоприла приводит к более выраженному снижению Ppa и PVR и концентрации лактата крови у больных ХОБЛ с субтипами гена АПФ II и ID, в то время как у больных с субтипом DD каптоприл не приводил к какому-нибудь значимому положительному эффекту [75]. Таким образом, определение полиморфизма гена АПФ может в будущем помочь в подборе эффективной терапии ЛГ больных с хроническими респираторными заболеваниями.

Сегодня в качестве довольно перспективных препаратов для терапии вторичных форм ЛГ рассматриваются антагонисты рецепторов ангиотензина II. *N. Morrell et al.* провели плацебо-контролируемое исследование эффективности ласартана, который назначали в дозе 50 мг в сутки 40 больным ХОБЛ с ЛГ [76]. В течение 1-го года наблюдения в группе плацебо была отмечена тенденция к повышению давления в ЛА (транстрикupidальный градиент (ТТГ) увеличился с 43,4 до 48,4 мм рт. ст.). В то же время давление в ЛА у больных, получавших ласартан, было стабильным (ТТГ – 42,8 мм рт. ст. и 43,6 мм рт. ст. в начале и конце исследования соответственно). Наиболее высоким положительный гемодинамический эффект ласартана был у больных с ТТГ > 40 мм рт. ст. (снижение на 16 % в группе ласартана и повышение на 4 % в группе плацебо).

Сердечные гликозиды и мочегонные

Эффективность сердечных гликозидов у больных легочным сердцем была показана только при наличии сочетанной патологии ЛЖ [77], сердечные гликозиды могут также быть полезны при развитии мерцательной аритмии [78]. У больных с хроническими респираторными заболеваниями в условиях гипоксемии и приема β_2 -агонистов риск развития дигиталисной интоксикации может быть повышен.

Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости может способствовать улучшению легочной гемо-

динамики, газообмена и клинических симптомов у больных с легочным сердцем. Для этих целей обычно используют терапию диуретиками. Эти препараты следует назначать осторожно, начиная с небольших доз, т. к. при развитии правожелудочковой недостаточности сердечный выброс больше зависит от преднагрузки и, следовательно, чрезмерное сокращение внутрисосудистого объема жидкости может привести к уменьшению объема наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса, а также к повышению вязкости крови [10]. Простым методом оценки внутрисосудистого объема может быть контроль концентрации мочевины и креатинина крови. Стабильные значения данных параметров говорят о сохранности перфузии почек и других органов. С другой стороны, ухудшение этих показателей требует сокращения терапии диуретиками. Другой серьезный побочный эффект мочегонной терапии – метаболический алкалоз, который у больных с дыхательной недостаточностью может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению показателей газообмена [79].

Флеботомия

Еще один эффективный метод уменьшения объема внутрисосудистой жидкости и вязкости крови – флеботомия (кровопускание). Она позволяет снизить давления в ЛА, повысить толерантность больных к физическим нагрузкам, улучшить газообмен и повысить нейропсихический статус пациентов [80]. Показанием к проведению флеботомии является увеличение гематокрита > 65–70 %, целью процедуры является снижение этого показателя до уровня < 50 % [79].

Кислородотерапия

Альвеолярная гипоксия играет главную роль в развитии ЛГ у больных, поэтому коррекция гипоксии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ. В отличие от некоторых неотложных состояний (обострение ХОБЛ, травма, пневмония, отек легких), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ). Первые результаты о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных с легочным сердцем были получены в начале 70-х гг. XX в., когда *A.Neff* и *T.Petty* представили данные о том, что наряду со снижением давления в ЛА, гематокрита и отеков у больных ХОБЛ отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля [81]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены 2 рандомизированными контролируемые исследованиями [82, 83].

В настоящее время наиболее вероятными причинами благоприятного влияния ДКТ на выживаемость больных с хронической дыхательной недостаточностью являются следующие гипотезы (не исключая друг друга) [66]:

1. Кислородотерапия повышает содержание кислорода в артериальной крови, увеличивая объем его доставки к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам.
2. Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию (снижает P_{ra} и PVR), вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает почечная экскреция натрия.

Доказательством 2-й гипотезы служит способность ДКТ вызывать обратное развитие или предотвращение прогрессирования ЛГ у больных ХОБЛ, что также было убедительно показано в нескольких клинических исследованиях. В исследовании MRC у пациентов контрольной группы было зарегистрировано повышение P_{ra} в среднем на 2,8 мм рт. ст. в год, в то время как у больных, получавших кислородотерапию, P_{ra} не повышалось [83]. По данным небольшого проспективного исследования *E.Weitzenblum et al.*, контролировавших физиологические эффекты ДКТ у 24 больных ХОБЛ в течение 12–120 мес., ежегодное снижение P_{ra} на фоне ДКТ составляет $1,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. [84].

Оксид азота

Оксид азота (NO) является одним из важнейших медиаторов многих физиологических и патофизиологических процессов в большинстве систем организма: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, иммунной, пищеварительной и мочеполовой. NO регулирует тонус, проницаемость и структуру сосудов, тонус гладких мышц внутренних органов, процессы воспаления и иммунной защиты [85]. Эмпирически доноры NO используются в медицине более века (*W.Murrell* применял нитроглицерин для лечения стенокардии в 1879 г.) [86], и только в последние 15 лет стала более ясной роль собственно NO.

Впервые ингаляционный NO для терапии ЛГ был использован в 1991 г. *J.Pepke-Zaba et al.* [87]. В настоящее время ингаляционная терапия NO широко применяется для лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, при различных состояниях, сопровождающихся легочной гипертензией, а также при заболеваниях, приводящих к нарушению газообмена (ХОБЛ и интерстициальный легочный фиброз). Цель ингаляционной терапии NO при ХОБЛ – снизить давление в сосудах малого круга кровообращения и обеспечить адекватный газообмен [85].

В отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный NO не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также оказывает и селективное действие на сосуды малого круга, т. е. не влияет на системное кровообращение и не вызывает системной гипотензии. Благоприятный гемодинамический эффект ингаляционного NO у больных ХОБЛ с ЛГ был уже продемонстрирован в ряде исследований: так, *P.Germann et al.* отмечено снижение P_{ra} и PVR на 17 % и 26 % соответственно [88], *J.Moinard et al.* – на 19 % и 29 % [89], в одном из наших исследований – на 22 % и 32 % [90, 91].

В дополнение к гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы ЛА, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса [92].

Недавно были получены первые данные о длительной ингаляции NO в домашних условиях у больных ХОБЛ с ЛГ. В рандомизированном контролируемом исследовании *K.Vonbank et al.* на протяжении 3 мес. проводилось сравнение эффективности комбинации NO и O₂ и монотерапии O₂ у 40 больных ХОБЛ тяжелого течения [93]. У пациентов, получавших комбинацию NO и O₂, наблюдались значительные положительные изменения со стороны гемодинамических показателей: снижение Ppa с $27,6 \pm 4,4$ мм рт. ст. до $20,6 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), повышение сердечного выброса с $5,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. до $6,1 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p = 0,025$), в то время как у больных, получавших монотерапию O₂, данные параметры не изменились.

Новые методы терапии

В течение последних лет появилось несколько перспективных препаратов, эффективность которых у больных с первичной легочной гипертензией уже доказана. К ним относятся простациклин и его аналоги (илопрост, трепростенил, беропрост), антагонисты рецепторов эндотелина (босентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) [94].

Внутривенное введение простациклина у больных с тяжелой ХОБЛ и ЛГ приводило к снижению PVR, однако уже через 1 сут. терапии эффект препарата полностью нивелировался, кроме того, на фоне терапии простациклином снижалось PaO₂ и повышалась фракция шунтирования [95].

Выбор другого пути доставки аналогов простациклина – ингаляционного – позволяет сохранить положительное воздействие препарата на легочную гемодинамику и в то же время устранить неблагоприятное влияние на газообмен и системную гемодинамику. *H.Olschewski et al.* показали высокую эффективность ингаляционной формы стабильного аналога простациклина илопроста у больных с ЛГ на фоне идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [96]. Препарат приводил к значительному снижению PVR, но при этом не влиял на PaO₂ и системное артериальное давление.

Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-зависимой (цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат) фосфодиэстеразы 5-го типа. Предотвращая дегградацию цГМФ, он приводит к снижению PVR и давления в ЛА. Эффективность силденафила в дозе 50 мг сравнима с NO по влиянию на Ppa и PVR у больных с ИЛФ и ЛГ, в отличие от всех известных лекарственных препаратов, силденафил приводит к повышению PaO₂ [97]. В исследовании *S.Alp et al.* терапия силденафилом (50 мг 2 раза в сутки) в течение

3 мес. у больных ХОБЛ привела к снижению Ppa с $30,2 \pm 5,5$ мм рт. ст. до $24,6 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и PVR с 401 ± 108 дин/с/см⁵ до 264 ± 52 дин/с/см⁵ ($p < 0,05$) [98]. Кроме того, значительно увеличилась пройденная дистанция в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) – с 351 ± 49 м до 433 ± 52 м ($p < 0,05$).

Босентан – антагонист рецепторов эндотелина-1, который блокирует рецепторы эндотелина типа А (ЭТ-А) и типа В (ЭТ-В). Активация рецепторов ЭТ-А и ЭТ-В гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. С учетом значительного повышения у больных ХОБЛ уровня ЭТ-1 в крови [99], существуют теоретические предположения для использования у данной группы пациентов антагонистов рецепторов эндотелина.

В недавно выполненном рандомизированном контролируемом исследовании *D.Stolz et al.* сравнивали эффективность бозентана и плацебо у 30 больных ХОБЛ (ОФВ₁ – 36 %) с легкой ЛГ (PAPs – 33 мм рт. ст.) на протяжении 12 нед. [100]. В конце исследования не было отмечено никаких различий между группами в изменении одышки, толерантности к физическим нагрузкам, PAPs, функции легких и региональном распределении перфузии в легких, но на фоне приема бозентана наблюдалось небольшое, но достоверное снижение PaO₂ ($p = 0,018$). Отрицательные результаты данного исследования можно объяснить неадекватным выбором больных для терапии ЛГ. В другом исследовании эффективность бозентана в течение 1 года была изучена у 17 больных ХОБЛ с "диспропорциональной", т. е. выраженной, ЛГ (Ppa > 35 мм рт. ст.) и относительно сохранными функциональными легочными показателями (ОФВ₁ > 40 %, в среднем 59 %) [101]. Терапия бозентаном привела к снижению Ppa с 54 до 49 мм рт. ст., повышению сердечного индекса с 2,8 до 3,1 л/мин/м², приросту дистанции в 6-МШТ на 48 м и уменьшению одышки, оцененной по шкале MRC, на 1,1 балла. Ухудшение оксигенации было зарегистрировано лишь у 3 больных, что потребовало дополнительного назначения кислорода. Таким образом, тщательный отбор для участия в исследовании больных ХОБЛ с ЛГ позволяет получить хорошие результаты при использовании антагонистов рецепторов эндотелина-1. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению бозентана у больных ХОБЛ с ЛГ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2007.
2. *Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al.* Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
3. *Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
4. *Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, suppl. S): 5S–12S.

5. *Weitzenblum E., Demedts M.* Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mon.* 1998; 7: 180–188.
6. *Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration* 2002; 7: 3–13.
7. World Health Organization. Chronic cor pulmonale: a report of the expert committee. *Circulation* 1963; 27: 594–598.
8. *Fishman A.P.* State of the art: chronic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 775–794.
9. *Weitzenblum E.* Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–230.
10. *MacNee W.* Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852, 1158–1168.
11. *Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al.* Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
12. *Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
13. *Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al.* Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
14. *Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
15. *Rich S., Danzker D.R., Ayres S.M. et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 216–223.
16. *Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al.* Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago: a study of 100 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 14–27.
17. *Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et al.* Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 158–164.
18. *Harris P., Heath D.* Normal variations in pressure and flow. In: Harris P., Heath D., eds. *The human pulmonary circulation*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986: 149–160.
19. *Von Euler U., Lijestrang G.* Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320.
20. *Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al.* Long-term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 993–998.
21. *Bergofsky E.H., Holtzman S.* A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. *Circ. Res.* 1967; 20: 506–519.
22. *Naeije R.* Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 250–253.
23. *Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T., Clelland C. et al.* Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1539–1547.
24. *Le Cras T.D., McMurtry I.F.* Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: L575–L582.
25. *Zieche R., Petkov V., Williams J. et al.* Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12478–12483.
26. *Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
27. *Cherniaev A., Samsonova M., Avdeev S., Bazarov D.* Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 82s.
28. *Fessler H.E.* Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 226–237.
29. *Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al.* Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67: 502–506.
30. *Defouilloy C., Teiger E., Sediame S. et al.* Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1452–1460.
31. *Weitzenblum E., Chaouat A.* Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 251–253.
32. *Lee-Chiong T.L., Matthay R.A.* The heart in the stable COPD patient. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.P., eds. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; 2002: 475–532.
33. *Baudouin S.V.* Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax* 1997; 52: 401–402.
34. *Hill N.S.* The cardiac exam in lung disease. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 273–285.
35. *Matthay R.A., Schwarz M.I., Ellis J.H. et al.* Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest. Radiol.* 1981; 16: 95–100.
36. *Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al.* Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest* 1998; 113: 1250–1256.
37. *Incalzi R.A., Fuso L., De Rosa M. et al.* Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99: 1600–1605.
38. *Klinger J.R., Hill N.S.* Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. *Chest* 1991; 99: 715–723.
39. *Naeije R., Tobricki A.* More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1445–1449.
40. *Matthay R.A., Berger H.J.* Noninvasive assessment of right and left ventricular function in acute and chronic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1983; 11: 329–338.
41. *Jardin F., Dubourg O., Bourdarias J.P.* Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
42. *Louie E.K., Rich S., Levitsky S., Brundage B.H.* Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 84–90.
43. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302–309.
44. *Burghuber O.C., Brunner C.H., Scherk P., Weissel M.* Pulsed Doppler echocardiography to assess pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48: 121–125.

45. Burgess M.I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J. et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 633–639.
46. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662.
47. Tamarin R., Torbicki A., Marchandise B. et al. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 103–111.
48. Higham M.A., Dawson D., Joshi J. et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 350–355.
49. Matsuyama W., Ohkubo R., Michizono K. et al. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1128–1131.
50. Kunichika N., Miyahara N., Harada M., Tanimoto M. Respiratory variation in superior vena cava flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Estimation of pulmonary hypertension using Doppler flow index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 1165–1169.
51. Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O. et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
52. Turnbull L.W., Ridgeway J.P., Biernacki W. et al. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990; 45: 597–601.
53. Kruger S., Haage P., Hoffmann R. et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001; 120: 1556–1561.
54. Saito H., Dambara T., Aiba M. et al. Evaluation of cor pulmonale on a modified short-axis section of heart by magnetic resonance imaging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1576–1581.
55. Chemla D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1314–1331.
56. Raeside D.A., Brown A., Patel K.R. et al. Ambulatory pulmonary artery pressure monitoring during sleep and exercise in normal individuals and patients with COPD. *Thorax* 2002; 57: 1050–1053.
57. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–469.
58. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A. et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Br. Med. J.* 2005; 330: 625.
59. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 367–374.
60. Kruger S., Graf J., Kunz D. et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 718–722.
61. Leuchte H.H., Heurohr C., Baumgartner R.A. et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 360–365.
62. Leuchte H.H., Holzapfel M., Baumgartner R.A. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 764–770.
63. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
64. Hill N.S., Klinger J.R., Warburton R.R. et al. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 308–315.
65. Jason P., Keang L.T., Hoe L.K. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2094–2103.
66. Wiedemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: circulatory pathophysiology and management. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 523–539.
67. Cazzola M., Mantero A., Santus P. et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 258–264.
68. Muramoto A., Caldwell J., Albert R.K. et al. Nifedipine dilates the pulmonary vasculature without producing symptomatic systemic hypotension in upright resting and exercising patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 963–966.
69. Agusti A.G.N., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268–275.
70. Agostoni P., Doria E., Galli C. et al. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 120–125.
71. Konietzko N., Schlehe H., Harich B., Matthys H. Effect of isosorbide dinitrate on hemodynamics and respiration of patients with coronary artery disease and of patients with chronic cor pulmonale. *Respiration* 1975; 32: 368–377.
72. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.; ЗАО "Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 1998. 192–215.
73. Zielinsky J., Hawrylkiewicz I., Goreika D. et al. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest* 1986; 90: 562–565.
74. Kanazawa H., Okamoto T., Hirata K. et al. Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1235–1238.
75. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. *Thorax* 2003; 58: 629–631.
76. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005; 6: 88.

77. Mathur P.N., Powles A.C.P., Pugsley S.O. et al. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic air-flow obstruction. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 283–288.
78. Polic S., Rumboldt Z., Dujic Z. et al. Role of digoxin in right ventricular failure due to chronic cor pulmonale. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1990; 10: 153–162.
79. Salvaterra C.G., Rubin L.J. Investigation and management of pulmonary hypertension in obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1414–1417.
80. Borst M.M., Leschke M., Konig U., Worth H. Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration* 1999; 66: 225–232.
81. Neff A.L., Petty T.A. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relation to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 621–626.
82. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
83. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681–686.
84. Weitzenblum E., Oswald M., Apprill M. et al. Evolution of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy. *Respiration* 1991; 58: 126–131.
85. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological of the decade: fact or fiction? *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 699–707.
86. Adatia I., Wessel D.L. Therapeutic use of inhaled nitric oxide. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 583–590.
87. Pepke-Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinnh-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–1174.
88. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114: 29–35.
89. Moinard J., Manier G., Pillet O., Castang Y. Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and V'a/Q' inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1482–1487.
90. Avdeev S., Tsareva N., Nekludova G., Chuchalin A. Inhaled nitric oxide (iNO) in patients with acute cor pulmonale due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [P1756]. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 269s.
91. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклудова Г.В., Чучалин А.Г. Ингаляционный оксид азота при легочной гипертензии у больных с обострением ХОБЛ. *Сердеч. недостат.* 2003; 5 (21): 251–255.
92. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3–8.
93. Vonbank K., Ziesche R., Higenbottam T.W. et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58: 289–293.
94. Galie N., Manes A., Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1037–1049.
95. Archer S.L., Mike D., Crow J. et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109: 750–755.
96. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
97. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
98. Alp S., Skrygan M., Schmidt W.E. et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 1: 386–390.
99. Roland M., Bhowmik A., Sapsford R.J. et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 30–35.
100. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 619–628.
101. Sulica R. Clinical response to endothelin receptor antagonists in COPD patients with pulmonary hypertension. In: *Proceeding of ATS Congress. San Francisco; 2007.*

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru.

Поступила 01.12.08

© Авдеев С.Н., 2009

УДК 616.131-008.331.1-02:616.24-036.12

Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

A.N.Tsoy

Future directions of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial

Key words: tiotropium, anticholinergics, COPD, FEV₁ decline, quality of life, mortality, exacerbations, adverse events.

Ключевые слова: титропиум, антихолинергические средства, ХОБЛ, снижение ОФВ₁, качество жизни, смертность, обострения, нежелательные эффекты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу заболеваний с неблагоприятным течением и исходом, приводящих к быстрой потере трудоспособности пациентов. В первую очередь, это связано с поздним проявлением симптомов и, соответственно, с поздней диагностикой, прогрессированием течения и отсутствием средств медикаментозного лечения, которые могли бы его приостановить (особенно снижение функции легких). Более того, ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности в индустриализированных странах [1], а также требует больших затрат со стороны системы здравоохранения во всем мире [2].

Несмотря на прогресс в понимании механизма развития заболевания и стандартизацию лечения в последние годы, тяжелые обострения остаются главной причиной незапланированных госпитализаций, которые представляют угрозу риска фатального исхода, особенно у пациентов с тяжелыми стадиями ХОБЛ [3]. Этот феномен частично можно объяснить частым влиянием сопутствующих заболеваний и неблагоприятными социальными обстоятельствами, оказывающими негативное влияние на исход заболевания [4].

Ниже представлена общепринятая спирометрическая классификация тяжести и рекомендуемая терапия на каждой стадии ХОБЛ [2], направленные на купирование симптомов заболевания ежедневно и на долгосрочные эффекты, предотвращающие развитие обострений (табл. 1).

Следует отметить, что в публикациях последних пересмотров GOLD огромное внимание уделяется проявлениям системных эффектов ХОБЛ и наличию сопутствующих заболеваний, которые следует учитывать при определении тяжести состояния пациентов и выборе тактики терапии. Арсенал лекарственных средств для современной фармакотерапии очень ограниченный и, по сути, включает в себя 2 основные группы лекарственных средств (ЛС): бронхорасширяющие и противовоспалительные препараты.

К бронхорасширяющим ЛС относятся антихолинергические препараты КД и ДД, β_2 -агонисты КД и ДД, теofilлины замедленного высвобождения. Они играют центральную роль в лечении ХОБЛ (уровень доказательности А) и первостепенную — в ежедневной жизни больных. Эти ЛС используются как по потребности для облегчения симптомов заболевания, так и регулярно, чтобы предотвратить

Таблица 1

Спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ и рекомендуемая терапия

I стадия (легкая)	II стадия (умеренная)	III стадия (тяжелая)	IV стадия (крайне тяжелая)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; ОФВ ₁ ≥ 80 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; 50 % _{долж.} ≤ ОФВ ₁ < 80 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; 30 % _{долж.} < ОФВ ₁ < 50 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; ОФВ ₁ ≤ 30 % _{долж.} и ХДН
Активное снижение фактора(ов) риска, вакцинация против гриппа. Добавить β_2 -агонисты КД по потребности			
Регулярное применение ≥ 1 бронхолитика ДД (тиотропий, формотерол, сальметерол), добавить реабилитацию			
Добавить иГКС, если повторяются обострения			
Добавить β_2 -агонисты ДД, теofilлины, при наличии ХДН принять решение о хирургическом лечении			

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КД – короткого действия; ДД – длительного действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

обострения, воспрепятствовать возникновению основных симптомов и уменьшить их выраженность.

Противовоспалительная терапия в основном включает в себя иГКС и рекомендуется больным с исходно низкими значениями ОФВ₁ (< 50 %_{долж.}), т. е. больным с III и IV стадиями ХОБЛ, или пациентам с исходными значениями ОФВ₁ > 50 %, но с частыми (≥ 3 за последний год) обострениями (уровень доказательности А) [2]. Основные критерии ее эффективности – сокращение количества обострений и улучшение физического статуса больных ХОБЛ [2].

Таким образом, основными целями терапии ХОБЛ являются: предотвращение (уменьшение) прогрессирования заболевания; уменьшение выраженности симптомов; повышение толерантности к физической нагрузке; улучшение физического статуса и качества жизни; предотвращение и лечение обострений и осложнений; снижение уровня летальности; минимизация нежелательных эффектов терапии.

Влияние фармакотерапии на обострения и функцию легких

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что бронхолитики ДД и иГКС оказываются эффективнее, чем плацебо, в снижении числа обострений ХОБЛ [5]. Снижается относительный риск по меньшей мере 1 обострения в сравнении с плацебо: тиотропий (отношение рисков (ОР) – 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,78–0,90), β_2 -агонисты ДД (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,93), иГКС (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,75–0,96). Ипратропиум не имеет преимуществ перед плацебо (ОР – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,78–1,15) [6].

При длительном, ≥ 3 лет, лечении иГКС не оказывают влияния на прогрессирующее снижение ОФВ₁ у больных с любой стадией ХОБЛ (табл. 2), однако при этом было выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ. Метаанализ 11 рандомизирован-

ных клинических исследований иГКС в сравнении с плацебо у больных ХОБЛ подтвердил снижение обострений любой тяжести (ОР – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,59–0,77) [7].

Таким образом, в ходе длительных исследований способность иГКС препятствовать ежегодному снижению ОФВ₁ у больных ХОБЛ не подтвердилась. Колебания среднего ежегодного снижения ОФВ₁ были в пределах 44–57 мл/год в группах с активным лечением иГКС и от 47–69 мл/год в группах плацебо [8–10].

В то же время в исследованиях эффективности тиотропия бромид, антихолинэргического препарата ДД (до 24 ч), который избирательно блокирует М3-холинорецепторы и в меньшей степени – М2-холинорецепторы, был продемонстрирован рост ОФВ₁. Эти изменения сопровождались уменьшением выраженности симптомов, частоты обострений и улучшением качества жизни больных ХОБЛ [11–13].

При длительном годичном исследовании эффективности и безопасности ингаляций тиотропия (18 мкг 1 раз в день), в сравнении с плацебо, у больных ХОБЛ выявлено, что на фоне применения препарата увеличивается ОФВ₁ в целом (Δ ОФВ₁ ~ 12 % от исходного значения; $p < 0,01$), а также ОФВ₁ в течение 3 ч после очередной дозы (Δ ОФВ₁ ~ 22 % от исходного значения; $p < 0,001$) [14]. У больных при этом уменьшалась выраженность одышки ($p < 0,001$), на 20 % снижалась частота обострений ($p = 0,045$), составляя в группе тиотропия 0,76 vs 0,95 событий на пациента в год в группе плацебо. Также в группе тиотропия на 47 % сократилось число госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ, составляя 0,086 событий на пациента в год (0,161 событий на пациента в год – в группе плацебо; $p = 0,019$). Число госпитализаций в группе тиотропия было меньше, чем в группе плацебо (5,5 % vs 9,4 %), снизившись на 41 % ($p < 0,05$). В группе тиотропия на 50 % сократилось количество дней госпитализации пациентов с обострением, в сравнении с группой плацебо (0,6 дня vs

Таблица 2
Клинические исследования, в которых изучалось влияние иГКС в сравнении с плацебо на прогрессирующее снижение ОФВ₁ у больных ХОБЛ

Исследование	Средний возраст больных	Число больных, течение ХОБЛ	Длительность исследования	иГКС, доза	ОФВ ₁	Результат: иГКС в сравнении с плацебо
The Lung Health Study [8]	56	1 116 легко-умеренное	3 года и 4 мес.	Триамсинолон, 1 200 мкг, MDI	64 % _{долж.}	Нет различий в снижении ОФВ ₁ ; уменьшение симптомов, гиперреактивности, плотности костной ткани. Снижение обострений на 53 %: при легкой ХОБЛ ОР – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,50–0,84); при среднетяжелой ХОБЛ ОР – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,50–0,88)
Euroscop [9]	52	1 277 легкое	3 года	Будесонид, 800 мкг, PDI	77 % _{долж.}	Нет различий в снижении ОФВ ₁ . Другие показатели не оценивались
ISOLDE trial* [10]	64	751 умеренно-тяжелое	3 года	Флутиказон, 1 000 мкг, PDI	50 % _{долж.}	Нет различий в снижении ОФВ ₁ , в т. ч. у лиц, ответивших положительно на системные ГКС. Снижение обострений на 25 %: при легкой ХОБЛ ОР – 0,41 (95%-ный ДИ – 0,10–1,72), при средней ХОБЛ ОР – 0,75 (0,50–1,12)

Примечание: * – до рандомизации в период после скринингового визита всем пациентам назначали в течение 2 нед. преднизолон *per os* (0,5 мг на 1 кг массы тела больного), а затем больные рандомизировались в группы, принимавшие флутиказон либо плацебо. Цель – выявить больных с обратимостью обструкции в ответ на прием пероральных ГКС, допуская, что 3-летняя терапия ингаляциями флутиказона окажется более эффективной. MDI – ингалятор с дозированным аэрозолем; PDI – ингалятор для сухого порошка.

1,2 дня на пациента в год; $p = 0,023$). Все эти изменения сопровождались улучшением показателей качества жизни у получавших тиотропий больных (по опроснику Госпиталя св. Георгия – SGRQ), причем улучшение наблюдалось как в общем количестве баллов, так и отдельно в каждом домене ($p < 0,05$). Количество больных, у которых показатели качества жизни улучшились (≥ 4 балла по SGRQ), было больше в группе тиотропия (49 %) по сравнению с группой плацебо (30 %). Кроме того, у этих пациентов сократился прием бронхолитиков по потребности и улучшилось физическое состояние.

В другом 12-месячном исследовании (*MISTRAL study*) [15] изучалось влияние тиотропия на частоту обострений, функцию легких и дополнительные затраты ресурсов здравоохранения при госпитализации больных, в сравнении с плацебо, у 1 010 больных ХОБЛ. До участия в исследовании пациенты за последние несколько лет перенесли в среднем $2,14 \pm 1,40$ обострений в год, имели низкие значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) – $259,6 \pm 96,1$ л/мин и $ОФВ_1 - 1,37 \pm 0,45$ л (~ 48 %_{долж.}). В ходе исследования выявлено, что в группе тиотропия, по сравнению с плацебо, значительно увеличился временной интервал до 1-го обострения (\sim на 100 дней), на 17 % сократилось количество больных с ≥ 1 обострением ($p < 0,01$), на 35 % и 37 % снизилось число обострений ХОБЛ и их продолжительность соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, применение тиотропия позволило уменьшить затраты ресурсов здравоохранения: значительно снизилось количество используемых респираторных ЛС, антибиотиков, системных ГКС и число незапланированных визитов к врачу. В группе тиотропия существенно улучшились показатели функции легких: утренняя ПСВ увеличивалась с 1-й нед. лечения и до окончания исследования. Также значительно повысилось значение $ОФВ_1$ до очередной ингаляции утром, по сравнению с плацебо, что свидетельствует о продолжительности действия тиотропия > 24 ч.

Таким образом, в клинических исследованиях применения тиотропия у больных ХОБЛ, длившихся до 1 года, была доказана эффективность этого препарата, оказывающего положительное влияние на функцию легких при ХОБЛ любой тяжести.

Дизайн исследования UPLIFT

Целью 4-летнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT (*The Understanding Potential Long-Term Impact on Function*) было выявить, какие долгосрочные эффекты наблюдаются при длительном лечении тиотропием у больных ХОБЛ в параллельных группах на фоне приема других (за исключением любых атихолинэргических) ЛС, принятых в клинической практике [16]. Конечными первичными точками оценки эффективности были:

- уровень снижения $ОФВ_1$ до применения тиотропия и бронхолитиков КД утром (до бронхолитиков) и после ингаляции исследуемого препарата

(после бронхолитиков) с 30-го дня (на уровне равновесного состояния) и до окончания двойного слепого периода лечения;

- уровень снижения ЖЕЛ;
- связанное со здоровьем качество жизни, определяемое по SGRQ, где низкое количество баллов указывает на улучшение, а изменение на ≥ 4 балла считается клинически значимым;
- обострения ХОБЛ, которые определялись как усугубление существующих или возникновение ≥ 2 новых респираторных симптомов (кашель, мокрота, в т. ч. гнойная, хрипы или одышка), проявляющихся в течение ≥ 3 дней и требующих лечения антибиотиками или системными ГКС;
- обострения, требующие госпитализаций; смертность вследствие любых причин, в т. ч. патологии нижних дыхательных путей.

Больные принимали ингаляции тиотропия (18 мкг) или соответствующим образом подобранного плацебо 1 раз в день при помощи ингалятора *HandiHaller* (*Boehringer Ingelheim*) на фоне приема любых ЛС, разрешенных в клинической практике для лечения больных ХОБЛ, за исключением антихолинэргических. Всем больным до рандомизации предлагалась программа отказа от курения. После каждого визита больные в персональных дневниках отмечали свой статус курения. По окончании исследования все пациенты должны были принимать ипратропиума бромид (40 мкг (2 ингаляции) 4 раза в день) до финального визита через 30 дней.

Участники и методы исследования

В исследовании участвовали 5 993 пациента с ХОБЛ, диагностированной по критериям GOLD [2] из 490 центров в 37 странах в возрасте ≥ 40 лет, с анамнезом курения не менее 10 пачек / лет и со значениями $ОФВ_1 \leq 70$ %_{долж.} и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 70$ %. Наиболее важными критериями исключения из исследования были:

- бронхиальная астма;
- предшествующие обострения ХОБЛ или инфекция дыхательных путей на протяжении 4 нед. до скрининга;
- резекция легких в анамнезе;
- длительная (> 12 ч в день) кислородотерапия;
- сопутствующие заболевания, которые могли ограничить участие больных в исследовании или повлиять на его результаты.

Протокол одобрялся локальными этическими комитетами, все пациенты подписывали информированное согласие на участие.

После рандомизации больные посещали врача через 1 и 3 мес., а затем – каждые 3 мес. на протяжении 4-летнего периода. Спирометрический тест проводился сидя, в соответствии со стандартами Американского торакального общества [17], во время исходных визитов, через 1 мес. и затем через каждые 6 мес., а также во время контрольного визита через 30 дней после окончания лечебного периода. За 24 ч до теста спирометрии больным запрещали прини-

Характеристика больных ХОБЛ (исследование UPLIFT)

	Группа тиотропия (n = 2 986)	Группа плацебо (n = 3 006)
Мужчины (%)	75,4	73,9
Возраст (лет) / ИМТ (кг/м ²)	64 ± 8,4 / 26,0 ± 5,1	64,5 ± 8,5 / 25,9 ± 5,1
Активно курящие (%) / анамнез курения (пачек / лет)	29,3 / 49,0 ± 28,0	29,9 / 48,4 ± 27,9
Длительность ХОБЛ (лет)	9,9 ± 7,6	9,7 ± 7,4
ОФВ ₁ до бронхолитика, л (% _{долж.})	1,10 ± 0,40 (39,5 ± 12,0)	1,09 ± 0,40 (39,3 ± 11,9)
ФЖЕЛ до бронхолитика / ОФВ ₁ (л)	2,63 ± 0,81 / 42,4 ± 10,5	2,63 ± 0,83 / 42,4 ± 10,5
ОФВ ₁ после бронхолитика, л (% _{долж.})	1,33 ± 0,44 (47,7 ± 12,7)	1,32 ± 0,44 (47,4 ± 12,6)
ФЖЕЛ до бронхолитика / ОФВ ₁ (л)	3,09 ± 0,86 / 43,6 ± 10,8	3,09 ± 0,90 / 43,34 ± 10,70
Стадии ХОБЛ: умеренная / тяжелая / очень тяжелая (%)	46 / 44 / 8	45 / 44 / 9
SGRQ (число больных; баллы)	2 888; 45,7 ± 17,0	2 909; 46,0 ± 17,2
ЛС, применяемые для лечения ХОБЛ (%)		
Любые	93,4	93,1
Антихолинергические препараты КД / ДД	44,9 / 2,0	44,1 / 1,6
β ₂ -агонисты КД / ДД	68,5 / 60,1	68,1 / 60,1
ГКС: иГКС / пероральные	61,6 / 8,4	61,9 / 8,3
Теofilлины / муколитики	28,4 / 7,4	28,5 / 6,9
Антагонисты лейкотриенов / кислородотерапия	3,3 / 2,3	3,1 / 1,9

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

мать тиотропий, пролонгированные теофиллины в режиме 2–4 раза в день и β₂-агонисты ДД, включая их фиксированные комбинации с иГКС, за 8 ч – β₂-агонисты КД, за 12 ч – иГКС и за 48 ч – теофиллины в режиме 1 раз в сутки. После исходного спирометрического теста пациенты принимали тиотропий, затем – 80 мкг ипратропиума (4 ингаляции), а через 60 мин – 400 мкг сальбутамола (4 ингаляции). Через 30 мин вновь проводилось исследование функции внешнего дыхания, которое во всех центрах выполнялось с помощью однотипных спирометров.

Результаты исследования UPLIFT и их обсуждение

Из 8 020 больных ХОБЛ были рандомизированы 5 993, из них 4 383 (73 %) лечились 2 года, 3 891 (65 %) – 3 года и 3 569 (60 %), – по крайней мере, 45 мес. Средняя длительность терапии в группах тиотропиума и плацебо составляла 1 436 и 1 435 дней соответственно. В группе плацебо было 44,6 % больных, не закончивших 45-месячное лечение, а в группе тиотропиума – 36,2 % ($p < 0,001$). Основной причиной преждевременного выбывания больных были нежелательные явления (НЯ). Характеристика участников исследования представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, показатели были сходными в обеих группах. Преобладали мужчины (75 %) в воз-

расте 65 лет, из которых активно курящих было 30 %. ОФВ₁ до пробы с бронхолитиком составлял 1,10 л (39 %_{долж.}) и 1,32 л (48 %_{долж.}) – после нее. Максимальное увеличение ОФВ₁ после теста с бронхолитиками составляло 23,6 ± 18,0 %_{долж.} (с 1,10 до 1,32 л), ~ 65 % больных имели увеличение ОФВ₁ ≥ 15 %_{долж.} [18]. Среди участников исследования преобладали пациенты с умеренной (46 %) и тяжелой (44 %) стадиями ХОБЛ, и только у 9 % больных заболевание было крайне тяжелым. Несмотря на то, что преобладающее большинство больных (93 %) принимали ЛС, антихолинергические препараты получали < 1/2 из них (44,9 %), зато иГКС – ~ 62 %, что не соответствует GOLD [2].

При подгрупповом анализе статуса курения, длительности ХОБЛ и исходной величины ОФВ₁ были найдены различия в зависимости от расовой принадлежности больных [19], которые сведены в табл. 4.

Более низкие значения ОФВ₁ до пробы с бронхолитиком были выявлены среди азиатов и темнокожих, по сравнению с белыми. Среди азиатов было меньше активно курящих, зато у них был наибольшим анамнез курения (50,7 пачки / лет), в то же время длительность заболевания у них была наименьшей.

Чрезвычайный интерес представляют подгрупповые результаты теста с бронхолитиками. Несмотря на то, что ХОБЛ характеризуется как частично обратимое

Таблица 4

Исходные показатели в зависимости от расовой принадлежности больных

	Белые (n = 5 378)	Азиаты (n = 380)	Темнокожие (n = 98)	Всего (n = 5 976)
Возраст (лет) / мужчины (%)	64,3 / 73,1	66,2 / 93,7	64,2 / 66,3	64,5 / 74,3
Активно курящие (%) / пачек / лет	31,5 / 48,9	17,1 / 50,7	32,7 / 41,8	35,6 / 48,9
Длительность ХОБЛ (лет)	10,1	6,8	7,6	9,8
ОФВ ₁ до бронхолитика, л (%)	1,12 (39,6)	0,84 (36,5)	0,96 (38,5)	1,10 (39,3)
ОФВ ₁ после бронхолитика, л (%)	1,34 (47,7)	1,04 (44,7)	1,16 (46,6)	1,32 (47,5)

Таблица 5
Результаты теста с бронхолитиками у больных ХОБЛ

	Обратимость (n = 2 893)	Необратимость (n = 2 483)
Возраст (лет) / мужчины (%)	63,9 / 78,6	65 / 70
ОФВ ₁ , л (% _{долж.})	1,11 (38,5)	1,08 (40,2)
Снижение одышки (%)	85,2	85,4
иГКС (%)	60,4	62,1

заболевание, реакция на максимальные дозы комбинаций бронхолитиков с различным механизмом действия (β_2 -агонистов и антихолинэргических препаратов) резко отличалась у исследованных больных не только внутри исследованной популяции, но и от общепринятых наблюдений в клинической практике. В одних случаях наблюдалась обратимость, в других – необратимость, хотя у пациентов отсутствовали какие-либо различия в исходных показателях (возраст, выраженность одышки, функция легких, прием иГКС) [18], как показано в табл. 5.

У 58,8 % больных ХОБЛ с исходным ОФВ₁ 1,10 л (39,3 %_{долж.}) после теста с бронхолитиками ОФВ₁ увеличился на 20 % (230 мл), составляя в среднем 1,33 л. Если определять обратимость как увеличение ОФВ₁ на 15 % и более, без учета абсолютной величины ОФВ₁ в мл, этому критерию отвечали 65,8 % больных. Различие между количеством пациентов с обратимостью и необратимостью было незначительным 73,4 % vs 76,8 %.

Таким образом, существуют очень слабые различия в исходной характеристике показателей больных с обратимостью и необратимостью. Считают, что, скорее всего, они связаны с различием критериев для определения обратимости [18] (табл. 6).

Как уже указывалось выше, ~ 93 % включенных в исследование больных ХОБЛ принимали ЛС, однако эта терапия мало соответствовала рекомендациям и не соответствовала тяжести ХОБЛ больных [2]. Это было наглядно продемонстрировано при подгрупповом анализе применяемых ЛС, в зависимости от тяжести ХОБЛ и региона. По данным, приведенным в табл. 7, можно судить, что исходные показатели (возраст, статус курения и функция легких) соответствуют стадиям тяжести ХОБЛ.

С нарастанием тяжести ХОБЛ увеличивается объем применяемых бронхолитиков ДД, однако > 30 % больных все еще не принимают эти препараты, хотя они и предписаны GOLD [2]. В то же время выявля-

Таблица 7
Исходная характеристика больных в зависимости от тяжести ХОБЛ

	II стадия (n = 2 724)	III стадия (n = 2 620)	IV стадия (n = 522)
Возраст (лет) / муж (%)	64,3 / 72,1	65,1 / 76,3	62,3 / 78,7
Активно курящие (%) / пачек / лет	34,3 / 47,7	27,7 / 49,6	25,9 / 48,9
Длительность ХОБЛ (лет)	9,4	10,1	10,3
ОФВ ₁ , л (%)	1,63 (58,9)	1,12 (40,3)	0,71 (24,7)
ФЖЕЛ, л (%)	3,36 (96,2)	2,95 (83,9)	2,44 (67,0)

но очень большое количество пациентов с ХОБЛ II стадии, принимающих иГКС, вопреки существующим рекомендациям [20], как показано на рис. 1.

Были выявлены региональные различия в частоте применения тех или иных групп ЛС, применение которых также отличалось от указаний GOLD [21] (рис. 2).

Бронхолитики ДД, рекомендованные всем больным с ХОБЛ II стадии, принимают крайне редко в Азии (33,1 %) и несколько чаще – в Европе (63,8 %), ипратропиума бромид – только 18,7 % больных в Латинской Америке, β_2 -агонисты КД мало используются в Азии (38,5 %), но каждый 2-й больной в Азии получает теофиллины (52,3 %). Эти различия, по-видимому, связаны с предпочтениями самих больных или врачей, а также стоимостью лечения [21].

Таким образом, из 46 % больных II стадии ХОБЛ, участвующих в исследовании UPLIFT, только 56 % принимали бронхолитики ДД, хотя, согласно GOLD, эти препараты показаны всем таким больным. Напротив, 58 % пациентов получали иГКС (в Европе – 65 %), которые рекомендованы только при частых обострениях ХОБЛ.

Влияние на функцию легких и зависящее от здоровья качество жизни

При анализе динамики функции легких выявлено, что наибольшим уровнем снижения ОФВ₁ после применения бронхолитиков был у больных, преждевременно выбывших из исследования: 55 ± 4 мл/год в группе тиотропия и 57 ± 4 мл/год в группе плацебо, в то время как у пациентов, участвовавших в исследовании до конца, падение ОФВ₁ было меньше: 38 ± 1 мл/год в группе тиотропия и 40 ± 1 мл/год

Таблица 6
Различия обратимости ХОБЛ с применением разных методов оценки теста

	Обратимость, определенная как Δ ОФВ ₁ ≥ 12 % и ≥ 200 мл		Обратимость, определенная как Δ ОФВ ₁ ≥ 15 %	
	обратимость	необратимость	обратимость	необратимость
n (% от общего количества)	3 083 (52,4)	2 758 (47,6)	3 845 (65,4)	2 036 (34,6)
Возраст (лет) / мужчины (%)	64 (79,1)	65,1 (69,8)	64,5 (73,7)	64,4 (76,5)
Бывшие курильщики (%)	30,5	30,7	29,0	33,7
Анамнез курения (пачек / лет)	50,1 (29,0)	47,4 (26,7)	49,5 (28,3)	47,5 (27,3)
Длительность ХОБЛ (лет)	9,9	10,0	10,10	9,9
ОФВ ₁ (% _{долж.}) / ФЖЕЛ (% _{долж.})	38,4 / 73,7	40,3 / 75,6	36,2 / 71,9	45,2 / 79,7

Динамика ежегодного среднего снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ (мл/год) и качество жизни по SGRQ (баллы)

	Группа тиотропиума		Группа плацебо		Различие между группами (95%-ный ДИ)	p
	n	Снижение в среднем, мл/год	n	Снижение в среднем, мл/год		
ОФВ ₁ до бронхолитика	2 557	30 ± 1	2 413	30 ± 1	0 ± 2 (-4-4)	0,95
ОФВ ₁ после бронхолитика	2 554	40 ± 1	2 410	42 ± 1	-2 ± 2 (-6-2)	0,21
ФЖЕЛ до бронхолитика	2 557	43 ± 3	2 413	39 ± 3	4 ± 4 (-4-12)	0,30
ФЖЕЛ после бронхолитика	2 554	61 ± 3	2 410	61 ± 3	1 ± 4 (-7-9)	0,84
SGRQ, общий балл	2 505	1,25 ± 0,09	2 362	1,21 ± 0,09	0,04 ± 0,13 (-0,2-0,3)	0,78

в группе плацебо. Однако при сравнении снижения ОФВ₁, ФЖЕЛ до и после теста с бронхолитиками, с 30-го дня (равновесное изменение показателей функции легких) после рандомизации и до окончания лечебного периода, значимые различия между группами отсутствовали (табл. 8).

При индивидуальном анализе увеличение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе тиотропия до и после бронхолитика было более значимым, чем в группе плацебо, и эти изменения отмечались при всех визитах после рандомизации. При этом среднее повышение ОФВ₁ в группе тиотропия колебалось от 87 до 103 мл до бронхолитика и от 47 до 65 мл после бронхолитика ($p < 0,001$). При подгрупповом анализе у 1 554 больных, исходно не принимавших ни ИГКС, ни β_2 -агонисты ДД, наблюдалась аналогичная тенденция: уровень снижения ОФВ₁ был меньше в группе тиотропия (40 ± 3 мл) по сравнению с группой плацебо (47 ± 3 мл; $p = 0,046$).

При подгрупповом анализе данных спирометрии 3 418 больных (от начала исследования и до 30 дней после окончания лечебного периода) было обнаружено различие в среднем уровне снижения ОФВ₁ после бронхолитической пробы, которое составило 27 мл/год в группе тиотропия и 32 мл/год в группе плацебо ($p = 0,01$). До бронхолитика среднее снижение ОФВ₁ за этот же период не отличались в группах тиотропия и плацебо: 15 мл/год и 17 мл/год соответственно ($p = 0,25$).

Таким образом, среднее снижение ОФВ₁ до бронхолитика составило 30 мл/год и 41 мл/год – после

бронхолитика в обеих группах, что значительно меньше, чем в других длительных исследованиях, в которых изучалась эффективность ИГКС [8–10]. Этот уровень был меньше, чем в исследовании комбинации сальметерола / флутиказона пропионата, сальметерола и флутиказона в сравнении с плацебо (TORCH), где уровень ежегодного падения ОФВ₁ составил 42 мл/год (на фоне монотерапии сальметеролом и флутиказоном), 39 мл/год (сальметерол / флутиказона пропионат) и 55 мл/год (плацебо) [22]. У такого отличия показателей в исследовании UPLIFT, по сравнению с другими, может быть несколько причин.

1. По условиям протокола больным разрешалось применять любые респираторные ЛС за исключением антихолинергических. Обследуемые принимали все группы бронхолитиков, лечение было очень интенсивным и в периоды обострений ХОБЛ.
2. Многие участники UPLIFT ранее имели зависимость от табакокурения. Только 30 % больных отметили в своих дневниках, что исходно они были активными курильщиками, по сравнению с 38–90 % в других исследованиях [8–10].
3. Крайне важно, что в UPLIFT средний уровень ежегодного снижения ОФВ₁ приблизился к уровню здоровых некурящих лиц или прекративших курить больных с ХОБЛ легкой и умеренной тяжести [2].

В ходе исследования у больных ХОБЛ наблюдались достоверные различия в абсолютном изменении

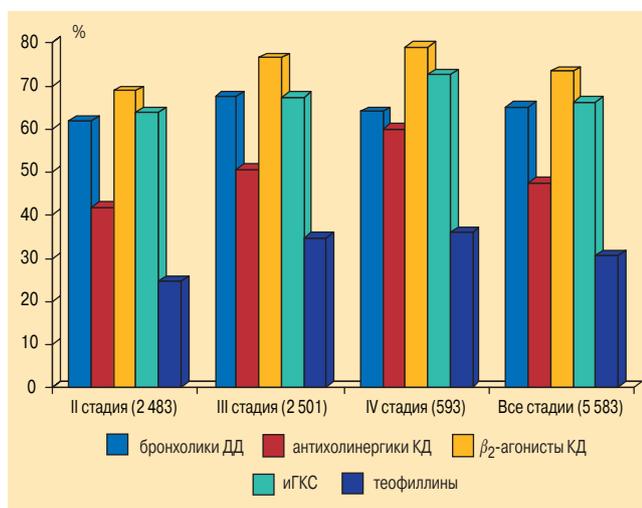


Рис. 1. Лекарственные средства (%), принимаемые больными в зависимости от стадии ХОБЛ (кол-во пациентов)

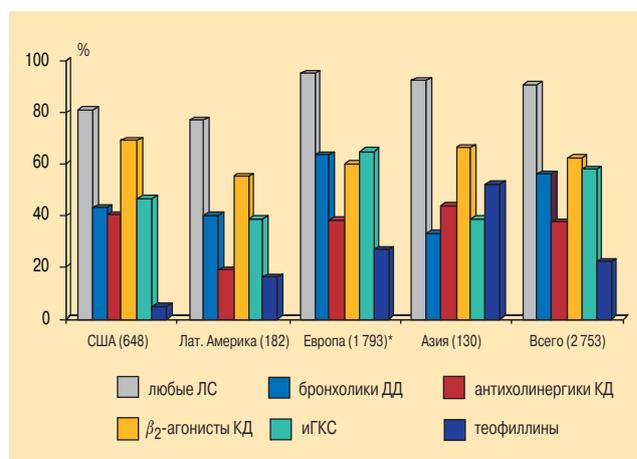


Рис. 2. Лекарственные средства (%), принимаемые больными ХОБЛ II стадии в зависимости от региона (кол-во пациентов) Примечания: * – объединенные данные по Европе, Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке.

Обострения ХОБЛ и обострения, приведшие к госпитализации

Показатели	Группа тиотропия	Группа плацебо	ОР (95%-ный ДИ)	p
Пациент / год	0,73 ± 0,02	0,85 ± 0,02	0,86 (0,81–0,91)	< 0,001
Обострения, приведшие к госпитализации, пациент / год	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,94 (0,82–1,07)	0,34
Количество дней обострений на пациента / год	12,31 ± 0,32	13,64 ± 0,35	0,89 (0,83–0,95)	0,001
Количество дней госпитализации на пациента / год	3,17 ± 0,17	3,13 ± 0,17	1,01 (0,87–1,18)	0,86
Общее число обострений, n (%)	2 001 (67,0)	2 049 (68,2)	Невозможно определить	0,35
Обострения, приведшие к госпитализации, n (%)	759 (25,4)	831 (27,0)	Невозможно определить	0,18

общего количества баллов SGRQ с колебаниями от 2,3–3,3 балла ($p < 0,001$) в пользу тиотропия во всех точках наблюдения, однако они не были клинически значимыми. Средняя разница между группами в общем количестве баллов SGRQ во всех точках была 2,7 (95%-ный ДИ – 2,0–3,33) в пользу тиотропия ($p < 0,001$). При индивидуальном анализе оказалось, что у большого количества больных в группе тиотропия, по сравнению с группой плацебо, отмечались улучшения с уменьшением на ≥ 4 балла в общем количестве баллов SGRQ: 49 % vs 41 % через 1 год, 48 % vs 39 % через 2 года, 46 % vs 37 % через 3 года и 45 % vs 36 % через 4 года ($p < 0,001$). Не было различий в уровне снижения баллов SGRQ между группами в период от 6 мес. и до конца исследования (табл. 8).

Обострения

У больных в группе тиотропия значимо увеличился временной интервал до 1-го обострения – в среднем 16,7 мес. (95%-ный ДИ – 14,9–17,9), в сравнении с 12,5 мес. в группе плацебо (95%-ный ДИ – 11,5–13,8). Кроме того, удлинился период до 1-й госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ; ОР составило 0,86 (95%-ный ДИ – 0,81–0,91) и 0,86 (95%-ный ДИ – 0,78–0,95) соответственно. В группе тиотропия на 14 % ($p < 0,001$) снизилось число обострений, а число обострений, приведших больных к госпитализации, в группах не различалось (табл. 9).

При подгрупповом анализе были выделены следующие факторы, значимо связанные с обострениями в предыдущие годы: ОФВ₁, анамнез курения (па-

чек / лет), ИМТ, общий балл SGRQ, незапланированные визиты к врачу в предшествующие годы, обращение за неотложной помощью, госпитализации или назначение антибиотиков или системных ГКС [23]. Авторы считают, что эти различия в исходной характеристике показателей больных, участвующих в клинических исследованиях ХОБЛ, могут быть использованы для прогнозирования жизнеугрожающих обострений в последующие годы.

Смертность

По условиям протокола, анализу подвергались все случаи смертельного исхода за 4 года и 30 дней (1 470 дней) с момента принятия 1-й дозы исследуемого препарата в обеих группах и все случаи преждевременного выбывания больных из исследования по любой причине. Все выбывшие больные весь период исследования находились под контролем исследователей (телефонные контакты). Вне зависимости от рандомизации им был разрешен прием любых ЛС, включая и тиотропий, исходя из реальной клинической практики. Всего был зарегистрирован 941 летальный исход, из них 14,9 % – в группе тиотропия и 16,5 % – в группе плацебо (ОР – 0,89 (95%-ный ДИ – 0,79–1,02)). При анализе летальности за 1 440 дней умер 921 больной: 14,4 % – в группе тиотропия и 16,3 % – в группе плацебо (ОР – 0,87 (95%-ный ДИ – 0,76–0,99)).

В подгрупповом промежуточном анализе летальных исходов предикторами смертности были: пожилой возраст, мужской пол, IV стадия ХОБЛ, анамнез курения (~ 91 пачек / лет по сравнению с 48 пачками / лет у выживших), высокий общий балл SGRQ, кислородотерапия в домашних условиях (у умерших – почти в 2 раза чаще), прием иГКС [24] (табл. 10).

Таблица 10
Предикторы смертности больных ХОБЛ

Показатели	Выжившие (n = 5 744)	Умершие (n = 259)	p
Возраст (лет)	64,3	68,2	< 0,0001
Мужчины (%)	74,2	85,5	< 0,0001
ОФВ ₁ , л (%)	1,10 (39,5)	0,93 (35,9)	< 0,0001
ФЖЕЛ (л)	2,63	2,49	0,0084
Стадии ХОБЛ: II / III / IV (%)	22 / 54 / 23	15 / 52 / 33	< 0,0002
Анамнез курения (пачек / лет)	48,0	90,73	Не значимо
Общий балл SGRQ	45,8	50,73	< 0,0001
Кислородотерапия на дому (%)	4,6	8,4	0,0063
иГКС (%)	31,2	37,8	0,0155

Нежелательные явления

В обеих группах НЯ, серьезные НЯ (СНЯ) и фатальные события возникали с примерно одинаковой частотой (табл. 11). В группе тиотропия и плацебо наиболее частой причиной НЯ были расстройства со стороны нижних дыхательных путей, включая обострение ХОБЛ, пневмонию и одышку. В то же время частота дыхательной недостаточности и инфаркта миокарда была больше в группе плацебо (табл. 11).

С частотой ≥ 1 % в обеих группах регистрировались СНЯ со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, представленные в табл. 12.

Таблица 11
Частота фатальных событий и СНЯ у больных ХОБЛ

НЯ	Группа тиотропия	Группа плацебо	ОР (95%-ный ДИ)
Фатальные события, <i>n</i> (%)	381 (12,8)	411 (13,7)	0,84 (0,73–0,97)
Нижние дыхательные пути, включая обострение ХОБЛ (%)	64,8	66,1	0,84 (0,79–0,89)
Пневмония (%)	14,5	13,9	0,96 (0,84–1,10)
Одышка (%)	12,2	14,7	0,75 (0,65–0,86)
Дыхательная недостаточность (<i>n</i>)	88	120	0,67 (0,51–0,89)
Инфаркт миокарда (<i>n</i>)	67	85	0,73 (0,53–1,00)
Инсульт (<i>n</i>)	82	80	0,95 (0,70–1,29)

В группе тиотропия СНЯ встречались реже, по сравнению с группой плацебо, включая хроническую сердечную недостаточность, обострения ХОБЛ или дыхательную недостаточность. Сопутствующими НЯ у таких больных были присущие антихолинергическим ЛС сухость во рту и запоры.

Заключение

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности тиотропия в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в течение 4 лет у 5 993 больных ХОБЛ выявило, что данный препарат оказывал положительное влияние на все изучаемые показатели: функцию легких, выраженность симптомов, показатели качества жизни, частоту и тяжесть обострений и смертность. Назначение тиотропия пациентам с ХОБЛ, которые принимали и другие респираторные ЛС в течение 4-летнего периода, не привело к изменению функции легких: остановить снижение ОФВ₁ не удалось, что на самом деле и невозможно. Однако выявлено важное преимущество тиотропия в поддержании функции легких в течение 4 лет, а также его положительное влияние на качество жизни больных ХОБЛ, снижение обострений, в т. ч. и приводящих к госпитализации. В результате использования данного препарата снизился уровень смертности от сердечных и респираторных нарушений, включая дыхательную недостаточность.

торных нарушений, включая дыхательную недостаточность.

Литература

1. Jemal A., Ward E., Hao Y. et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. J. A. M. A. 2005; 294: 1255–1259.
2. GOLD. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Update 2006. Available at: <http://www.goldcopd.org/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>.
3. Garcia-Ayremick J., Ferrero E., Felez M.A. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax 2003; 58: 100–105.
4. Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2794–2800.
5. Suissa S., McGhan R., Niewoehner D., Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2007; 4 (7): 535–542.
6. Quassem A., Snow V., Shekelle P. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American college of physicians. Ann. Inter. Med. 2007; 147 (9): 633–638.
7. Gartlehner G., Hansen R.A., Carsson S.S. et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD:

Таблица 12
Частота СНЯ на 100 пациентов / год

НЯ	Группа тиотропия, <i>n</i> = 2 986	Группа плацебо, <i>n</i> = 3 006	ОР (95%-ный ДИ)
Сердечно-сосудистые нарушения	3,56	4,21	0,84 (0,71–0,98)*
Стенокардия	0,51	0,36	1,44 (0,91–2,26)
Фибрилляция предсердий	0,74	0,77	0,95 (0,68–1,33)
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25 (0,84–1,87)
Хроническая сердечная недостаточность	0,29	0,48	0,59 (0,37–0,96)*
Коронарная болезнь сердца	0,21	0,37	0,58 (0,33–1,01)
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71 (0,51–0,99)*
Нижние дыхательные пути	11,32	13,47	0,84 (0,77–0,92)*
Бронхит	0,37	0,31	1,20 (0,73–1,98)
Обострения ХОБЛ	8,19	9,70	0,84 (0,76–0,94)*
Одышка	0,38	0,62	0,61 (0,40–0,94)*
Пневмония	3,28	3,46	0,95 (0,81–1,11)
Дыхательная недостаточность	0,90	1,31	0,69 (0,52–0,92)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

- A systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4 (3): 253–262.
8. *Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
 9. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
 10. *Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
 11. *Vincken W., van Noord J.A., Greefborst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
 12. *Anzuetto A., Tashkin D., Menjoge S. et al.* One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharmac. Ther.* 2005; 18: 75–81.
 13. *Tonnel A.B., Perz T., Grosbois J.M. et al.* Improvement in HRQoL of COPD patients after 9 months's treatment with tiotropium bromide: use of a new scale for daily medical practice. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 290s.
 14. *Cassaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* Long-term evaluation of once-daily inhaled dosing with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
 15. *Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 1076.
 16. *Tashkin D.P., Celli B., Seen S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
 17. American Thoracic Society. Standardisation of spirometry; 1994 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1107–1136.
 18. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al.* Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 742–750.
 19. *Celli B., Decramer M., Tashkin D. et al.* Differences in baseline FEV1 and tobacco use in COPD patients from different racial subgroups. In: *Proceedings of the ATS Intern Conference.* San Francisco; 2007. Abs. 849.
 20. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al.* Prescribing patterns according to COPD treatment guideline in patients enrolled in a global clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 274.
 21. *Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
 22. *Decramer M., Celli B., Tashkin D. et al.* Regional differences in the treatment of patients with moderate COPD in a global clinical trial. In: *16th Annual congress of ERS 2006.* Munich; 2006.
 22. *Decramer M., Tashkin D.P., Celli B. et al.* Predictors exacerbations of COPD in a large global clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 271.
 23. *Celli B., Decramer M., Tashkin D.P. et al.* Predictors of mortality in a large global CPD clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 726.
 24. *Kesten S.F., Jara M., Wenrworth C., Lapes S.* Pooled clinical trial analysis of the safety of the tiotropium. *Chest* 2006; 130: 1695–1703.

Информация об авторе

Цой Алла Николаевна – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 915-39-01; e-mail: atsoy@bk.ru.

Поступила 09.02.09
© Цой А.Н., 2009

УДК 616.24-036.12-085.2

Е.А.Корьмасов¹, С.Ю.Пушкин², А.С.Бенян², О.В.Песнева²

Синдром желтых ногтей в практике торакального хирурга

1 – кафедра и клиника хирургии Института последипломного образования ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава": 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

2 – ГУЗ СО "Самарская областная клиническая больница им. М.И.Калинина": 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

Е.А.Korymasov, S. Yu.Pushkin, A.S.Benyan, O.V.Pesneva

Yellow nail syndrome in practice of a thoracic surgeon

Key words: pleural effusion, yellow nail syndrome, lymphoedema.

Ключевые слова: плевральный выпот, синдром желтых ногтей, лимфедема.

Среди множества причин развития экссудативного плеврита одной из самых редких является синдром желтых ногтей. Его клиническая картина включает в себя 3 основных признака: лимфедема нижних конечностей в сочетании с желтыми деформированными ногтями и плевральный выпот, который невозможно объяснить другими причинами. Наиболее полно данный синдром описан Р.У.Лайтом [1] и в компиляции 51 наблюдения J. Mambretti-Zumwalt et al. [2]. Причем все 3 признака были отмечены только 14 случаях. В отечественной периодике встречается 1 описание с 2 симптомами – плевральным выпотом и поражением ногтей [3].

Основная роль в патогенезе отводится гипоплазии лимфатических сосудов. Вероятнее всего, плевра поражается при неспецифических воспалительных заболеваниях легких и бронхите [4]. Клиническая картина плеврита при этом синдроме характеризуется неспецифичностью и протекает в виде длительно вялотекущего воспалительного процесса. В 50 % случаев выпот бывает 2-сторонним [5].

За 25-летний период работы отделения торакальной хирургии СОКБ им. М.И.Калинина данная патология была диагностирована впервые. Приводим клиническое наблюдение.

Больной Т., 1944 г. р., 13.08.07 поступил в отделение торакальной хирургии из центральной районной больницы в связи с длительно текущим правосторонним плевритом. Курильщик. В октябре 2006 г. после ОРВИ на фоне хронического бронхита у пациента был выявлен правосторонний плеврит. Учитывая неэффективность консервативного лечения и подозрение на туберкулезный характер плеврита, в областном противотуберкулезном диспансере 26.11.06 были выполнены диагностическая видеоторакоскопия справа, биопсия плевры и легкого. При гистологическом исследовании выявлены бронхит, пневмосклероз, фиброзно-утолщенная плевра. Впоследствии, с декабря 2006 г. по июнь 2007 г., сохранялись явления плеврита, периодически производились симптоматические плевральные пункции.

При поступлении в отделение торакальной хирургии больной жаловался на периодическую одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, сухой малопродуктивный кашель. Кроме того, в течение 30 лет у него имелся лимфатический отек нижних конечностей, происхождение которого он связывает с наследственностью: у матери и бабушки по материнской линии также прижизненно была диагностирована идиопатическая лимфедема нижних конечностей. Указаний на какую-либо легочную патологию у родственников не было. Поражение лимфа-

тических сосудов характеризовалось стойким непрогрессирующим отеком нижних конечностей до уровня паховых складок с 2-кратным увеличением объема. Курсы обследования в специализированных сосудистых центрах не позволили диагностировать причину лимфедемы. Около 15 лет назад пациент отметил изменение окраски и формы ногтей пальцев обеих кистей: они приобрели желтый цвет, стали выпуклыми, полированными. Данные изменения больной объясняет своей профессиональной деятельностью зубного техника, т. к. работает с гипсом.

При физикальном исследовании общее состояние удовлетворительное, телосложение гиперстеническое, кожные покровы бледно-коричневого цвета. Грудная клетка без видимых деформаций. При глубоком дыхании определяется незначительное отставание правого гемиторакса. Голосовое дрожание в нижних отделах ослаблено, больше справа. При перкуссии выявлено укорочение легочного тона в нижних отделах по задним линиям. Дыхание везикулярное, прослушиваются рассеянные сухие хрипы в проекции верхушек легких, дыхание в заднебоковых нижних отделах ослаблено. Бронхофония ослаблена справа. Пульс – 76 мин⁻¹, артериальное давление – 130 / 80 мм рт. ст. Патологии органов брюшной полости и мочевыделительной системы не обнаружено.

Кисти рук обычной формы и окраски, пальцы не деформированы. Все ногтевые пластинки бледно-желтые, за исключением 2-го пальца левой кисти (ярко-желтый цвет). Ногтевые пластинки несколько утолщены, с выпуклой гладкой поверхностью, "полированные", по форме – узкие, удлинненные, основание без изменений (рис. 1).

Нижние конечности обычного цвета, с незначительным расширением поверхностной венозной системы в виде ретикулярного варикоза. Определяются отек обеих нижних конечностей до уровня паховых складок и пульсация на всех магистральных артериях. Ногти стоп также желтого цвета, утолщенные, с явлениями гиперкератоза (рис. 2).



Рис. 1. Кисти и пальцы рук больного. Желтая окраска ногтей



Рис. 2. Общий вид больного спереди. Лимфатический отек нижних конечностей

При обзорной рентгенографии легочные поля без инфильтративных изменений, выявляется затемнение в нижних отделах с обеих сторон за счет наличия осумкованной жидкости, тень средостения расположена обычным образом (рис. 3). При ультразвуковом исследовании обнаружены признаки 2-стороннего осумкованного гидроторакса. Посредством фибробронхоскопии диагностирована дыхательная дистония I степени. При исследовании функции внешнего дыхания выявлены умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и умеренные нарушения проходимости дыхательных путей (ЖЕЛ – 66 %, форсированная ЖЕЛ – 66 %, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 62 %). По данным цветного доплеровского картирования нижних конечностей, проходимость глубоких вен сохранена, просвет сосудов равномерный, кровоток достаточный, перфорантные вены четко не видны, на голенях утолщена подкожная клетчатка с расширением лимфатических щелей, имеется лимфостаз. Результаты общего анализа крови были следующими: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты – $12,6 \times 10^9/л$, СОЭ – 55 мм/ч. При исследовании крови посредством полимеразной цепной реакции микобактерии туберкулеза не обнаружены. В ходе биохимического анализа крови изменения не выявлены.

Выполнялись повторные диагностические и лечебные пункции с эвакуацией серозно-фибринозного экссудата. Анализ экссудата: глюкоза – 3,0 %, микобактерии туберкулеза не обнаружены, выраженная лимфоцитарная реакция > 90 %, лимфоциты с омоложением и атипией клеточных форм, белок – 36,3 г/л, проба Ривольта положительная, посевы стерильные.

Учитывая прогрессирование явлений плеврита и подозрение на онкологический характер заболевания, 21.06.07 с диагностической целью была проведена операция – видеоассистированная мини-торакотомия справа. Интраоперационно легкое подвижное, обычного цвета, незначительно уплотнена нижняя доля, па-



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. 2-сторонний плеврит

риетальная плевра отечная, тусклая, поверхность ее гладкая, без высыпаний, в задних отделах плевральной полости – серозный экссудат (~ 150 мл). Выполнена краевая резекция нижней доли легкого, эксцизия 3 лоскутов париетальной плевры с целью биопсии. Послеоперационный период прошел без осложнений. При гистологическом исследовании фрагментов ткани легкого обнаружены явления хронического бронхита, пневмосклероза, очаги разрастания гладких мышц, эмфизема, фиброзно-утолщенная плевра с отеком и воспалительной инфильтрацией с расширенными лимфатическими сосудами; фиброзно-мышечная жировая ткань с отеком и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

На основании клинико-anamnestических данных, результатов инструментального обследования и гистологического заключения у больного диагностирован синдром желтых ногтей со всеми 3 признаками. Проведен курс консервативного лечения, включающего антибактериальную, противовоспалительную, бронхо- и муколитическую терапию. Пациент выписан под наблюдение пульмонолога. По результатам осмотра через 1 мес., состояние удовлетворительное, одышка не прогрессирует, на контрольных рентгенограммах грудной клетки просматриваются плевральные спайки, наложения.

Приведенное наблюдение больного с синдромом желтых ногтей, а также анализ литературы позволяют выдвинуть некоторые теоретические положения. Пациент рожден в одной из стран Средиземноморского бассейна, где частота развития редких заболеваний высока (периодическая болезнь и др.). Наличие лимфостаза в анамнезе у прямых родственников может указывать на наследственный фактор в этиопатогенезе данного синдрома. Отсутствие других признаков у матери и бабушки пациента можно расценивать как этапное течение заболевания с постепенной экспрессией симптомов. С другой стороны, для присоединения легочной патологии, вероятнее всего, необходимо фоновое заболевание (бронхит курильщика). Поражение ногтей происходит при наличии какого-либо провоцирующего фактора, в данном случае – работы с гипсом. Наличие всех 3 симптомов у пациента можно объяснить развернутой клинической картиной патологии.

Литература

1. *Laiim P.U.* Болезни плевры: Пер. с англ. М.: Медицина; 1986.
2. *Mambretti-Zumwalt J., Seidman J. M., Higano N.* Yellow nail syndrome: complete triad with pleural protein turnover studies. *South. Med. J.* 1980; 73: 995–997.

3. Трубников Г.В., Клестер Е.Б., Танков Ю.П. Синдром желтых ногтей и поражение плевры (описание случая). Пульмонология 2005; 1: 119–121.
4. Emerson P.A. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. Thorax 1966; 21: 247–253.
5. Hiller E., Rosenow E. C. III, Olsen A.M. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. Chest 1972; 61: 452–458.

Информация об авторах

Корымасов Евгений Анатольевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой и клиникой хирургии ГОУ ВПО "Самарский государственный меди-

цинский университет Росздрава"; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: korymasov@mail.ru.

Пушкин Сергей Юрьевич – к. м. н., зав. хирургическим торакальным отделением Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: serguschkin@rambler.ru.

Бенян Армен Сисакович – к. м. н., зав. операционным отделением Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: armenbenyan@samaradom.ru.

Песнева Ольга Вячеславовна – торакальный хирург Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина; тел.: (846) 956-22-72; e-mail: tango13@mail.ru.

Поступила 26.06.08
© Коллектив авторов, 2009
УДК 617.54-089

Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович

К 75-летию со дня рождения

Abdulla M. Ubaydullaev

By the 75th birthday



20 марта 2009 г. исполнилось 75 лет академику Абдулле Мухаррамовичу Убайдуллаеву.

Директор НИИ фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заведующий кафедрой пульмонологии с клинической аллергологией Ташкентского института усовершенствования врачей, он является ведущим ученым пульмонологом и фтизиатром Узбекистана, известным в странах Центральной Азии, в России и в дальнем зарубежье.

В 1958 г. А.М.Убайдуллаев окончил Ташкентский государственный медицинский институт, после чего в течение 50 лет работает в Ташкентском институте усовершенствования врачей. Здесь он прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре, а обучение в докторантуре — в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова (Москва). На протяжении 12 лет А.М.Убайдуллаев был деканом терапевтического факультета, а затем — проректором по лечебной работе Ташкентского института усовершенствования врачей. С 1978 г. он возглавляет созданную по его инициативе кафедру клинической пульмонологии, которая в этом году отмечает свое 30-летие. Сейчас она размещается на базе Городской клинической боль-

ницы № 1 г. Ташкента и имеет отделение на 60 пульмонологических коек. Здесь ведутся занятия по следующим направлениям: полуторамесячные курсы по клинической пульмонологии, фармакотерапии в пульмонологии, диагностике и лечению бронхолегочной патологии в амбулаторно-поликлинических условиях, неотложным состояниям в пульмонологии, месячный курс по клинической аллергологии. Обучение проходят врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, фтизиатры и аллергологи. Кроме того, сотрудники кафедры ежегодно читают тематический цикл лекций "Актуальные вопросы клинической пульмонологии" в различных областях Узбекистана. За период 1978–2008 гг. курс прослушали более 4 500 человек, были подготовлены 40 клинических ординаторов и 20 аспирантов. Основные направления научной деятельности кафедры — изучение эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких, оптимизация выявления и лечения хронических обструктивных болезней легких. Наиболее значимы результаты изучения генетических аспектов бронхиальной астмы.

В 1964 г. А.М.Убайдуллаев защитил кандидатскую диссертацию, в 1974 г. — докторскую, в 1979 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 1995 г. избран членом-корреспондентом, а в 2000 г. — академиком АН РУз, в 2005 г. — почетным доктором РАМН.

В 1986 г. А.М.Убайдуллаев был назначен директором Узбекского НИИ туберкулеза, который под его руководством расширил рамки научной и практической деятельности и был переименован в НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз. Среди научных интересов А.М.Убайдуллаева — изучение эпидемиологии неспецифических заболеваний легких в Узбекистане среди различных групп населения, определение этиопатогенетических аспектов, в частности генетических, при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, разработка новых подходов к комплексной терапии болезней органов дыхания и использование немедикаментозных методов их лечения. Им созданы направления экологической и гериатрической пульмонологии в Узбекистане. Как фтизиатр, А.М.Убайдуллаев руководил научными разработками по формированию контингента противотуберкулезных диспансеров, всестороннему изучению очагов "семейного туберкулеза", созданию новых технологий лечения туберкулеза легких с сопутствующими заболеваниями, в частности с сахарным диабетом.

А.М.Убайдуллаев – автор более 600 работ, в т. ч. 12 монографий, 10 изобретений и более 40 методических документов, главный редактор "Вестника Ассоциации пульмонологов Центральной Азии", который издается с 1996 г.

А.М.Убайдуллаевым основана научная школа пульмонологов Узбекистана, разрабатывающих эпидемиологические и генетические аспекты неспецифических заболеваний легких, вопросы совершенствования их профилактики и лечения. Под его руководством защищены 20 докторских и 35 кандидатских диссертаций. Научные достижения А.М.Убайдуллаева и его учеников признаны за рубежом. Он ежегодно представляет на международных конгрессах достижения Узбекистана в области пульмонологии и фтизиатрии. А.М.Убайдуллаев выступал на международных форумах в Великобритании, Германии, Франции, Румынии, Австрии, Венгрии, Голландии, Италии, Испании, США, Швейцарии, Швеции, а также в Москве, Санкт-Петербурге, Ереване, Баку, Саратове, Казани, Новосибирске и других городах СНГ. Он был инициатором и организатором совместных с французскими и немецкими учеными симпозиумов в Ташкенте (1986) и Самарканде (1991), первым в Узбекистане получил международный сертификат по функциональным исследованиям дыхательной системы (Германия, Хохберг).

А.М.Убайдуллаев организовал 3–6-й Съезды фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (1988, 1996, 2000, 2005), Всесоюзное рабочее совещание "Повышение эффективности биохимических методов исследования в диагностическом процессе у больных туберкулезом легких" (1988), Всесоюзный симпозиум "Иммунодефициты при туберкулезе, ХНЗЛ и других заболеваниях легких" (1991), 1-й Конгресс пульмонологов и аллергологов Центральной Азии (1994), Межреспубликанское совещание "Организация и совершенствование пульмонологической службы в республиках Центральной Азии" (1997), юбилейные конференции, посвященные 60-летию и 70-летию НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз (1992, 2002), 4-й Конгресс Евро-Азиатского респираторного общества и 5-й Международный конгресс пульмонологов Центральной Азии (2008).

А.М.Убайдуллаев ведет активную работу по совершенствованию пульмонологической и фтизиатрической служб в Узбекистане. С 1978 г., являясь

главным пульмонологом Минздрава РУз, он многое сделал для подготовки кадров, организации пульмонологических центров и кабинетов, астма-школ в городах и областях. Под его руководством с 1988 г. проходят экспедиционные обследования по выявлению туберкулеза и неспецифических заболеваний легких среди населения сельских районов и региона Приаралья, открыта Национальная референс-лаборатория, организовано лечение больных туберкулезом по стратегиям DOTS и DOTS+.

А.М.Убайдуллаев курировал разработку ряда программных документов по туберкулезу и пульмонологии (законы РУз "О защите населения от туберкулеза", "Государственная программа по профилактике и снижению заболеваемости туберкулезом в Узбекистане", "Программа по выявлению и лечению туберкулеза на экспериментальных территориях", приказы Минздрава РУз по совершенствованию противотуберкулезной помощи, "Региональная программа Ассоциации пульмонологов Центральной Азии по профилактике и уменьшению распространенности болезней органов дыхания в регионе на 1997–2000 гг.", соглашение "Бронхиальная астма: стратегия диагностики, профилактики и лечения в регионе Центральной Азии", "Формулярная система по туберкулезу" и др.).

А.М.Убайдуллаев успешно сотрудничает с ВОЗ и другими международными и зарубежными организациями. Является членом Европейского респираторного общества, Международного союза борьбы с туберкулезом и другими заболеваниями легких, Международного общества "Интерастма", президентом Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, председателем Научного медицинского общества фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, элект-президентом Евро-Азиатского респираторного общества.

В 2004 г. А.М.Убайдуллаев получил награду "Лучший врач года", а в 2007 г. – орден "За большие заслуги".

Правление Научного общества фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, Президиум Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, редакция журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в научной деятельности.

Памяти Василия Михайловича Макарова

By the memory of Vasily M. Makarov



21 июля 2008 г. ушел из жизни проф. Макаров Василий Михайлович.

Василий Михайлович родился 14 октября 1939 г. в с. Усун-Кель Чурапчинского улуса Республики Саха (Якутия). В 1955 г. поступил на фельдшерское отделение Якутского медицинского училища и окончил его в 1958 г. В 1958–1960 гг. заведовал Бахсытским фельдшерско-акушерским пунктом Чурапчинского р-на. В 1960 г. поступил на медицинский факультет Якутского государственного университета (ЯГУ), в 1966 г. на научной студенческой конференции выступил с докладом на тему "Распространенность артериальной гипертонии среди сельского населения Якутии". После окончания университета в 1966 г. в течение 1 года заведовал Балыктахской участковой больницей, а в 1967 г. возглавил хирургическое отделение Мегино-Кангаласского медобъединения с. Майя, за 2-летнюю работу в котором был награжден почетной грамотой.

В 1968 г. В.М.Макаров поступил в клиническую ординатуру Казанского медицинского института на кафедру госпитальной терапии, где учился у проф. *К.А.Маянской*. Он активно участвовал в работе Республиканского научного общества терапевтов, под руководством доцента *Д.А.Валимухаметовой* зани-

мался исследованием функции внешнего дыхания у больных ревматическими пороками сердца. В 1970 г. поступил в целевую очную аспирантуру на кафедру пропедевтики внутренних болезней Томского государственного медицинского института, возглавляемую проф. *Б.М.Шершевским*. В этот период он выступал с докладами в областном научном обществе терапевтов, на клинко-анатомических конференциях и философских чтениях мединститута, проводил занятия со студентами III курса лечебного факультета. Вместе с доцентом *Ф.Ф.Тетеныным* В.М.Макаров выполнил экспериментальную работу "Острый и хронический искусственный застой легких", а в 1973 г. после окончания аспирантуры был принят ассистентом на кафедру терапии медико-лечебного факультета ЯГУ.

В 1974 г. В.М.Макаров защитил кандидатскую диссертацию "Механика дыхания и вентиляционная функция легких у больных с недостаточностью левых отделов сердца", а в 1994 г. — докторскую диссертацию "Эпидемиология хронических обструктивных болезней органов дыхания и их вторичная лекарственная профилактика". С 1995 г. по сентябрь 2005 г. он возглавлял кафедру госпитальной терапии ЯГУ. В 1996 г. ему было присвоено звание профессора. С октября 2005 г. В.М.Макаров работал в клинической интернатуре и ординатуре факультета послевузовского обучения медицинского института ЯГУ.

С 1974 г. он был постоянным научным руководителем пульмонологического, ревматологического, инфарктного, терапевтического отделений Якутской городской клинической больницы. В.М.Макаров организовывал работу лечебно-клинического комплекса Якутской городской клинической больницы и Якутского республиканского центра экстренной медпомощи, проводил клинко-анатомические конференции. Кроме того, он постоянно оказывал консультативную помощь больным реанимационных, хирургических и травматологических отделений, а с 1974 г. был постоянным официальным консультантом терапевтического стационара больницы № 1 МЗ ЯАССР и РС (Я).

В.М.Макаров вел большую научно-исследовательскую, учебно-методическую и клиническую работу. Он руководил научно-технической программой по изучению эпидемиологии, особенностей клинического течения, диагностики неспецифических болезней легких, разработке методики их лечения и вторичной лекарственной профилактики среди населения Якутии. В 1990 г. по его инициативе для тестирования студентов IV курса медицинского фа-

культета ЯГУ начали применяться 18 специальных компьютерных программ.

В 1975–1977 гг. им была впервые внедрена методика функциональных исследований легких в республиканской и Якутской городской больницах. В 1997 г. В.М.Макаров выступил с докладом "Заболеваемость и смертность при хронических обструктивных заболеваний в РС (Я)" на Международной конференции Британского торакального общества. Его научные труды опубликованы в США, Англии, Израиле, Германии, Японии и других странах.

С 1979 по 1994 гг. он исполнял обязанности главного пульмонолога Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия). По инициативе В.М.Макарова в клинической практике начали применяться методы раннего выявления больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких среди сельского населения. По результатам этих исследований были разработаны пульмонологическая карта республики и методика организации и широкого применения ингаляционных β -адреномиметиков, М-холинолитических препаратов, глюкокортикостероидов, "Интала", "Тайледа" во вторичной лекарственной профилактике ХОБЛ в современной пульмонологии, что в значительной степени улучшило качество жизни больных ХОБЛ в республике.

В начале 80-х гг. открылись 4 пульмонологических кабинета в поликлиниках Якутска, по 1 кабинету в Мирном и Нерюнгри и в больнице № 1 Минздрава ЯАССР; для работы в них были подготовлены 6 врачей-пульмонологов. При содействии В.М.Макарова в феврале 2004 г. также открыто пульмонологическое отделение на 35 коек в Якутской городской клинической больнице.

Вместе с главными терапевтами *Р.И.Вепревой* и *Г.В.Сетынь* он организовал научно-практические конференции для врачей-терапевтов республики, выездные сессии НИИ кардиологии (Томск) и НИИ пульмонологии (Москва), выступал с докладами и лекциями на республиканских научно-практических конференциях врачей-терапевтов и хирургов, акушеров-гинекологов, рентгенологов и интернов, на конгрессах по болезням органов дыхания, международных конгрессах по аллергологии. С 1975 по 1992 гг. как начальник и руководитель 35 медико-биологических экспедиций и ответственный руководитель

3 хозяйственных работ В.М.Макаров оказывал консультативную помощь более 20 000 больным.

За годы работы он внес выдающийся вклад в дело развития и совершенствования терапевтической службы республики, подготовки врачебных медицинских кадров для практического здравоохранения, активно внедряя новые современные инновационные методы диагностики и лечения различных нозологических форм патологии внутренних органов и неспецифических заболеваний легких. В 2004 г. при его непосредственном участии были изданы 4 методических пособия для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов, в 2005 г., при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития РФ, – методические пособия по фармакотерапии неспецифических болезней легких и организации астма-школ. В.М.Макаров – автор перевода руководства ВОЗ "Астма: что можете сделать вы и ваша семья" на якутский язык. Он принимал активное участие в работе конгрессов по болезням органов дыхания, международных конгрессов по аллергологии, региональных и зональных симпозиумов, проводимых академиком М.Т.Луценко, директором Благовещенского института физиологии и патологии органов дыхания.

В апреле 1996 г. В.М.Макарову были присвоены почетные звания действительного члена Международной академии Северного форума и отличника Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), а в 1997 г. – заслуженного врача республики и члена-корреспондента Академии наук высшей школы РФ. В 2001 г. он стал почетным гражданином Чурапчинского улуса. В 1991 г. за успехи в лечении острых пневмоний в Якутии В.М.Макаров был награжден мемориальной медалью Всесоюзного научного общества пульмонологов, членом правления которого избирался несколько лет подряд.

В.М.Макаров – автор 111 научных работ, 2 монографий, 11 методических разработок и пособий, 1 учебного пособия и 1 рационализаторского предложения. Под его руководством защищены 2 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Редколлегия журнала «Пульмонология» выражает глубокие соболезнования семье, близким и коллегам В.М.Макарова.

Памяти Николая Васильевича Путова

By the memory of Nikolay V. Putov



Уже более года прошло с того дня, как ушел из жизни выдающийся врач, ученый и педагог, член-корр. РАМН, проф. Николай Васильевич Путов, стоявший у истоков современной отечественной пульмонологии и чрезвычайно много сделавший для ее развития.

Н.В.Путов родился 30 декабря 1922 г. в Житомире. С 1941 г. его жизнь была связана с Военно-медицинской академией в Ленинграде, где он прошел путь от курсанта до начальника кафедры общей хирургии. В 1972 г. Н.В.Путов стал директором Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР и одновременно — заведующим кафедрой госпитальной хирургии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. С этого периода начался новый этап становления и развития пульмонологии в нашей стране. За время работы в должности директора ВНИИ пульмонологии Николай Васильевич проявил блестящие организаторские способности, сумел сплотить коллектив института и направить научные исследования на изучение наиболее актуальных проблем терапевтической и хирургической пульмонологии, организации пульмонологической помощи в стране. Под его руководством ВНИИ пульмонологии успешно выполнял функции головного учреждения страны в этой области, стал одним из ведущих медицинских научно-исследовательских центров Советского Союза. Здесь были разработаны и внед-

рены в практическое здравоохранение современные представления об основных, в особенности хронических, заболеваниях легких, которые ранее объединялись неопределенным термином "хроническая пневмония". Это позволило дифференцированно подходить к лечению таких наиболее часто встречающихся патологий, как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания, хронические нагноительные заболевания легких и др.

Под руководством и при непосредственном участии Н.В.Путова были выполнены первые в стране трансплантации легких и трахеи, комбинированные операции при раке легкого, разработаны принципы лечения острых инфекционных деструкций легких, тромбоэмболии легочной артерии, врожденной патологии органов дыхания, начаты операции уменьшения объема легких при диффузной эмфиземе, хирургические вмешательства на трахее и крупных бронхах и др. Будучи заведующим кафедрой госпитальной хирургии, он руководил исследованиями, посвященными хирургическому лечению пороков сердца, окклюзионных поражений магистральных сосудов, гиперпаратиреоза, заболеваний желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы и др. Н.В.Путов был блестящим поливалентным хирургом и клиницистом, имел опыт более 3 000 оперативных вмешательств по поводу приобретенных и врожденных пороков сердца, одним из первых в нашей стране применил в качестве стандартного правосторонний доступ к митральному клапану, разработал ряд деталей техники операций, уточнил характер патологии при сдавливающем перикардите и предложил оригинальный способ его оперативного лечения.

Проф. Н.В.Путов — автор более 250 научных трудов, в том числе 10 монографий. Под его руководством выполнены 32 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

Н.В.Путов был председателем проблемной комиссии Союзного значения "Болезни органов дыхания", заместителем председателя Научного совета при АМН СССР "Туберкулез и пульмонология", членом Президиума правления Всесоюзного научного общества хирургов, действительным членом Международного общества хирургов, членом Европейского респираторного общества. Неоднократно избирался председателем правления Хирургического общества Пирогова, являлся почетным его председателем. Николай Васильевич Путов награжден целым рядом правительственных наград, 5 орденами и 18 медалями.

В руководимом Н.В.Путовым коллективе всегда царил доброжелательная атмосфера. Демократизм Николая Васильевича был заметной чертой его натуры. Он всячески помогал в работе тем, кто обращался к нему за советом. Не было случая, чтобы кто-либо ушел из его кабинета разочарованным. Его доброта и чуткость всегда вдохновляли. Особую гордость испытывали его ученики и коллеги, когда их фамилия стояла в списке авторов научных работ рядом с именем Николая Васильевича Путова. Его знали и ценили не только в России, но и за рубежом.

Н.В.Путов обладал незаурядным даром педагога. Его лекции для студентов и врачей, клинические разборы отличались высоким профессионализмом, эрудицией и нравственностью. Страстная любовь к своему делу, необыкновенная требовательность к себе и другим в сочетании с личным обаянием и добротой всегда привлекали к нему людей. В своей книге "О России. О демократии. О медицине вообще и хирургии в частности", изданной в 2006 г., Николай Васильевич логически обосновывает не "истины в последней инстанции", а суждения, возникшие у деятельного и неустанного участника исторического процесса на протяжении одного из самых сложных периодов истории нашей страны. Автор осторожно заглянул в будущее России, сделал попытку уточнить связи практической медицины с фундаментальной наукой. Читатель для Н.В.Путова — не объект наставлений и поучений, а равный собеседник, с которым он делится своими мыслями. К мыслям этим мы относимся с особенным вниманием и доверием, т. к. в каждой фразе, в каждом слове отразились обаяние и ум этого необыкновенного человека.

Конечно, с некоторыми идеями Николая Васильевича можно поспорить. Он и сам всегда был открыт для дискуссий и обсуждений. Не избегал Николай Васильевич сложных вопросов медицинской этики, в частности оплаты труда медицинского персонала, осведомленности онкологического больного о характере и прогнозе его заболевания, членстве в РАМН, качестве и целесообразности диссертационных работ. По его мнению, способы выяснения правды в клинической медицине очень несовершенны, а статистические сопоставления не всегда корректны. Существенным фактором прогресса клинической медицины является возрастающий практический опыт. А его труд "Советы авторам-клиницистам, приступа-

ющим к написанию текста диссертации" можно рекомендовать всем аспирантам и их руководителям.

Тем, кто работал с Николаем Васильевичем, известно, что путь его в медицину сопровождался целым рядом случайностей и совпадений. По-видимому, призвание быть врачом оказалось сильнее многих обстоятельств. Любимый учитель Н.В.Путова акад. *С.С.Гирголав* когда-то подарил ему свою книгу с надписью "С пожеланием широкой дороги и удачи". Именно с везением, а не с личными качествами связывал Николай Васильевич свои профессиональные достижения, в чем, несомненно, проявилась особая скромность его натуры. Счастливым стечением обстоятельств считал он поездку в Северную Корею в 1951 г., что позволило ему в возрасте 32 лет защитить докторскую диссертацию. Еще одна, по мнению Николая Васильевича, удача — назначение его в 1972 г. на освободившуюся должность директора ВНИИ пульмонологии. Сам он недоумевал, как в Минздраве вообще узнали о его существовании — ведь он работал в Военно-медицинской академии, подчиненной Министерству обороны.

Особенным везением Николай Васильевич считал то, что прожил более 50 лет со своей единственной женой. Как он писал, "это удается очень немногим".

Нельзя не отметить, что весьма скромными были и жизненные потребности у Николая Васильевича. У него никогда не было собственной машины, он любил старые, привычные вещи, был непритязательным в быту.

Человек энциклопедических знаний, Николай Васильевич великолепно разбирался в вопросах общечеловеческой культуры. Одним из его любимых литературных произведений был "Фауст", отрывки из которого он мог цитировать как на русском языке, так и на языке оригинала. Вот его собственный, непоэтический перевод слов Мефистофеля о смысле медицины: "Дух медицины понять легко. Она изучает макро- и микромир для того, чтобы в итоге получилось так, как угодно Богу". Несмотря на это, жажда познания у самого Н.В.Путова была огромной и неутолимой. Научный поиск правды в медицине он понимал, в первую очередь, как свободную работу мысли.

К большой удаче нашей жизни относим мы то, что знали его, учились у него, работали с ним.

М.М.Илькович, А.Л.Акопов

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2008 году

Передовая статья

Авдеев С.Н.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких6, 5

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е.

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации1, 5

Баймаканова Г.Е. см. Авдеев С.Н.

Колбанов К.И. см. Трахтенберг А.Х.

Мишин В.Ю.

Химиотерапия туберкулеза легких3, 5

Самсонова М.В.

Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности5, 5

Седых С.А. см. Трахтенберг А.Х.

Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А.

Особенности диагностики и лечения рака легкого ...4, 5

Чучалин А.Г.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания2, 5

Оригинальные исследования

Monici Preti P. см. Капранов Н.И.

Varoli G. см. Капранов Н.И.

Абдрахманова Л.М. см. Фархутдинов У.Р.

Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Гайдар Е.Н., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Чучалин А.Г.

Эффективность и безопасность гемифлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких: открытое проспективное мультицентровое исследование6, 39

Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Чучалин А.Г.

Эффективность терапии препаратами инпротропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий1, 62

Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г., Поливанова А.Э., Николаев Г.В., Перепечин В.И., Поливанов Г.Э., Двораковская И.В.

Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ3, 48

Агеева В.А. см. Мокина Н.А.

Алгазин А.И. см. Титова Е.А.

Алдашев А.А. см. Исакова Ж.Т.

Амелина Е.Л. см. Капранов Н.И.

Амелина С.Е. см. Новоселов В.И.

Андронов С.В. см. Лобанов А.А.

Андрушкевич В.В. см. Козина О.В.

Антонова Е.А. см. Сорока Н.Д.

Ахмадишина Л.З. см. Корытина Г.Ф.

Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В., Мингазова С.Р., Бакиров А.Б., Викторова Т.В.

Профессиональный хронический бронхит: роль полиморфных вариантов генов ферментов-антиоксидантов в формировании предрасположенности к заболеванию2, 68

Бабанов С.А. см. Жестков А.В.

Бабанов С.А. см. Косарев В.В.

Бабенко И.В. см. Иванова Л.А.

Баймаканова Г.Е. см. Авдеев С.Н.

Баймаканова Г.Е. см. Чучалин А.Г.

Бакиров А.Б. см. Ахмадишина Л.З.

Балаганская М.А., Волкова Л.И., Польща Н.Г., Чиган А.В., Цзин Н.В., Барановская С.В.

Распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения г. Томска2, 34

Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И.

Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой2, 20

Барановская С.В. см. Балаганская М.А.

Безрукавникова Л.М. см. Соркина Н.С.

Белевский А.С. см. Чикина С.Ю.

Белевский А.С. см. Шмелева Н.М.

Бердышева С.М. см. Сорока Н.Д.

Бикмаева А.Р. см. Юнусбаева М.М.

Борута С.А., Шахнис Е.Р., Омеляненко М.Г.

Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой2, 38

Бочкарев А.П. см. Шойхет Я.Н.

Бродская Т.А. см. Гельцер Б.И.

Бродская Т.А. см. Гельцер Б.И.

Бродская Т.А. см. Гельцер Б.И.

Бурмистрова Т.Б. см. Плюхин А.Е.

Бурмистрова Т.Б. см. Соркина Н.С.

Бяхова М.М. см. Сычева Л.П.

Вавилова Т.В. см. Привалова Е.В.

Васильев Е.П. см. Миронова Г.Е.

Васильева О.С., Кравченко Е.С., Лебедин Ю.С., Кулемина Е.А.

Условия труда и развитие легочной патологии у работников мясокомбината4, 36

Величковский Б.Т. см. Вознесенский Н.К.

Величковский Б.Т. см. Кругликов Г.Г.

Величковский Б.Т. см. Миронова Г.Е.

Визель А.А. см. Визель И.Ю.

Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А.

Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения4, 41

Викторова Т.В. см. Ахмадишина Л.З.

Викторова Т.В. см. Корытина Г.Ф.

- Власова Т.Г. см. Сорока Н.Д.**
- Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т.**
Аэрозоли конденсации оксидов низкоцитотоксичных металлов как этиологический фактор профессиональных кардиомиопатий 4, 47
- Волкова Л.И. см. Балаганская М.А.**
- Волкова Л.И., Капитанова Д.В.**
Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида в лечении обострения бронхиальной астмы 2, 25
- Вологжанина Г.М. см. Иванова Л.А.**
- Габбасова Л.А. см. Игнатова Г.Л.**
- Гайдар Е.Н. см. Авдеев С.Н.**
- Гарифуллин З.Р. см. Юнусбаева М.М.**
- Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А.**
Использование функциональных проб в оценке артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой 2, 42
- Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А.**
Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких 3, 38
- Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Моткина Е.В.**
Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой 3, 15
- Гембицкая Т.Е. см. Капранов Н.И.**
- Гепте Н.А., Селиверстова Н.А., Мальшев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В.**
Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста 3, 38
- Гнатюк О.П. см. Добрых В.А.**
- Голубева Л.И. см. Кононец А.С.**
- Гомозова С.П. см. Сорока Н.Д.**
- Гончарова З.К. см. Исакова Ж.Т.**
- Горизонтова М.Н. см. Иванова Л.А.**
- Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В.**
Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола 2, 15
- Гучев И.А., Козлов Р.С.**
Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование 2, 73
- Давыдова Е.В.**
Расстройства регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца при кардиопатиях на фоне пневмокониозов 5, 51
- Данилов Л.Н. см. Новикова Л.Н.**
- Двораковская И.В. см. Аверьянов А.В.**
- Двораковская И.В. см. Новикова Л.Н.**
- Демидов Ю.И. см. Соколов Е.И.**
- Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н., Чучалин А.Г.**
Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения 4, 67
- Добрых В.А., Мун И.Е., Гнатюк О.П.**
Диагностическое значение исследования экспирации эндогенных нелетучих веществ 2, 86
- Дуева Л.А. см. Соркина Н.С.**
- Егоров В.А. см. Козина О.В.**
- Жестков А.В. см. Косарев В.В.**
- Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Косов А.И.**
Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита 4, 31
- Загидуллин Ш.З. см. Корытина Г.Ф.**
- Задорожная М.П. см. Разумов В.В.**
- Заколдаева Т.В. см. Новикова Л.Н.**
- Залогина Н.Г., Сухова Е.В.**
Взаимозависимость между объективными и субъективными показателями качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 6, 34
- Захарова Н.Б. см. Шеметова Г.Н.**
- Захарова Э.В.**
Клинико-функциональная характеристика респираторного теплообмена и холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом 6, 59
- Земляная Г.М. см. Сычева Л.П.**
- Зубаирова П.А. см. Чучалин А.Г.**
- Иванова Л.А., Горизонтова М.Н., Стаценко Ю.В., Бабенко И.В., Вологжанина Г.М., Крупенина О.В.**
Комплексные лабораторные исследования при профессиональных заболеваниях органов дыхания 4, 26
- Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И.**
Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых 6, 53
- Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.**
- Игнатова Г.Л., Габбасова Л.А., Янина Л.И., Шуховцев М.И.**
Фармакоэкономический анализ эффективности лечения бронхиальной астмы тяжелой степени комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами 1, 81
- Игнатова Г.Л., Степанищева Л.А., Печенкина Ю.О.**
Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии 3, 42
- Ильина И.В. см. Сорока Н.Д.**
- Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Алдашев А.А.**
Биологические микрочипы в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью у больных туберкулезом в Республике Кыргызстан 3, 64
- Кабанова Т.Г. см. Любченко П.Н.**
- Кадыралиев Ж.К. см. Сооронбаев Т.М.**
- Капитанова Д.В. см. Волкова Л.И.**
- Капишиников П.А. см. Мокина Н.А.**
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Радионович А.М., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Орлов А.В., Varoli G., Monici Preti P.**
Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом 3, 20
- Карунас А.С. см. Юнусбаева М.М.**
- Каширская Н.Ю. см. Капранов Н.И.**
- Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А.**
Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких 5, 71
- Киселева О.М. см. Сорока Н.Д.**
- Клестер Е.Б. см. Шойхет Я.Н.**
- Коблов В.М. см. Шеметова Г.Н.**

- Коваленко М.А. см. Сычева Л.П.**
- Козина О.В., Андрушкевич В.В., Сазонов А.Э., Петрова И.В., Егоров В.А., Комякова Е.В., Чусова Н.Н., Юсубов М.С., Огородова Л.М.**
Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме 2, 52
- Козлов Р.С см. Гучев И.А.**
- Козлов С.Н. см. Демко И.В.**
- Козлов С.Н. см. Иванчик Н.В.**
- Колосов А.В. см. Приходько А.Г.**
- Колосов В.П. см. Смирнова Т.В.**
- Комарова С.Г. см. Соркина Н.С.**
- Комякова Е.В. см. Козина О.В.**
- Кондрашова Е.А. см. Киняйкин М.Ф.**
- Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В., Хорошилова Н.Е., Голубева Л.И., Мишин В.Ю.**
Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России 3, 67
- Корнилова Т.А. см. Титова Е.А.**
- Корытина Г.Ф. см. Ахмадишина Л.З.**
- Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Ямбаева Д.Г., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В.**
Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матриксных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких 1, 33
- Косарев В.В. см. Жестков А.В.**
- Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И.**
Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей 4, 56
- Косов А.И. см. Жестков А.В.**
- Косов А.И. см. Косарев В.В.**
- Косякова Н.И. см. Тихонова И.В.**
- Кочетова О.В. см. Ахмадишина Л.З.**
- Кочкин Р.А. см. Лобанов А.А.**
- Кравченко Е.С. см. Васильева О.С.**
- Кречикова О.И. см. Иванчик Н.В.**
- Кречмар Е.А. см. Сорока Н.Д.**
- Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т.**
Ультраструктурные особенности аэрогенатического барьера при развитии пневмокониозов 6, 77
- Крупенина О.В. см. Иванова Л.А.**
- Кузубова Н.А. см. Привалова Е.В.**
- Кузьмина Л.П. см. Соркина Н.С.**
- Кулемина Е.А. см. Васильева О.С.**
- Курбанова Ш.Г. см. Минкайлов К.-М.О.**
- Лебедева Е.С. см. Новикова Л.Н.**
- Лебедин Ю.С. см. Васильева О.С.**
- Лепилов А.В. см. Шойхет Я.Н.**
- Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.**
- Литвинова И.В. см. Овчаренко С.И.**
- Лобанов А.А., Кочкин Р.А., Андронов С.В.**
Профилактика обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра у рабочих промышленных предприятий Ямала 4, 52
- Лобанов А.А., Шустиков И.А.**
Эффективность небулизаций электролизного раствора серебра у больных ХОБЛ 2, 58
- Любимов Г.А., Скобелева И.М., Сахарова Г.М., Суворов А.В.**
К вопросу об информативности кривой "поток-объем" форсированного выдоха 2, 91
- Любченко П.Н., Стоцкая Т.В., Кабанова Т.Г.**
Профессиональная бронхиальная астма в постконтактном периоде: возможности контроля .. 2, 47
- Маколкин В.И. см. Овчаренко С.И.**
- Мальшев В.С. см. Генпе Н.А.**
- Мещерякова Н.Н. см. Чикина С.Ю.**
- Мингазова С.Р. см. Ахмадишина Л.З.**
- Минкайлов К.-М.О., Минкайлов Э.К., Курбанова Ш.Г.**
Особенности клинического течения бронхиальной астмы, развившейся на фоне хронической обструктивной болезни легких 3, 35
- Минкайлов Э.К. см. Минкайлов К.-М.О.**
- Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т.**
Антиокислительная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера 1, 39
- Миррахимов М.М. см. Сооронбаев Т.М.**
- Мишин В.Ю. см. Кононец А.С.**
- Моисеева О.В.**
Влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков ... 6, 71
- Мокина Н.А., Агеева В.А., Капишиников П.А.**
Пути оптимизации диагностических подходов при хронической обструктивной болезни легких профессиональной природы 4, 62
- Мотин Ю.Г. см. Шойхет Я.Н.**
- Моткина Е.В. см. Гельцер Б.И.**
- Мубаракшина Э.К. Новоселов В.И.**
- Мун И.Е. см. Добрых В.А.**
- Мырзаахматова А.К. см. Сооронбаев Т.М.**
- Невзорова В.А. см. Гельцер Б.И.**
- Невзорова В.А. см. Гельцер Б.И.**
- Невзорова В.А. см. Гельцер Б.И.**
- Ненашева Н.М. см. Горячкина Л.А.**
- Николаев Г.В. см. Аверьянов А.В.**
- Новикова Л.Н., Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Заколдаева Т.В., Данилов Л.Н.**
Оценка влияния антибиотиков на развитие экспериментального блеомицинового пневмофиброза 2, 82
- Новоселов В.И., Мубаракшина Э.К., Янин В.А., Амелина С.Е., Фесенко Е.Е.**
Роль антиоксидантных систем в регенерации эпителия трахеи после термического ожога верхних дыхательных путей 80
- Нуралиева Г.С. см. Авдеев С.Н.**
- Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.**
Селективные β -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертонией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности .. 3, 28
- Огородова Л.М. см. Козина О.В.**
- Озерская И.В. см. Генпе Н.А.**
- Омельяненко М.Г. см. Борута С.А.**
- Орлов А.В. см. Капранов Н.И.**

- Перельман Ю.М. см. Смирнова Т.В.*
Перепечин В.И. см. Аверьянов А.В.
Петаева Е.М. см. Титова Е.А.
Петрова И.В. см. Козина О.В.
Печенкина Ю.О. см. Игнатова Г.Л.
Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б.
 Профессиональная бронхолегочная патология, развившаяся под воздействием хризотилового асбеста4, 73
- Поливанов Г.Э. см. Аверьянов А.В.*
Поливанова А.Э. см. Аверьянов А.В.
Польща Н.Г. см. Балаганская М.А.
Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А.
 Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких6, 48
- Приходько А.Г., Колосов А.В.**
 Особенности холодовой реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания1, 69
- Радионович А.М. см. Капранов Н.И.*
Разумов В.В., Шацких Н.А., Задорожная М.П.
 Пылевая патология органов дыхания и легочная гипертензия4, 77
- Рассулова М.А.**
 Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких3, 54
- Рачина С.А. см. Иванчик Н.В.*
Реуцкая Е.М. см. Титова Е.А.
Румянцева О.И. см. Соркина Н.С.
Сазонов А.Э. см. Козина О.В.
Самсонова М.В. см. Аверьянов А.В.
Сафонова С.Г. см. Кононец А.С.
Сахарова Г.М. см. Любимов Г.А.
Селиверстова Н.А. см. Геппе Н.А.
Сидорова В.П. см. Шмелева Н.М.
Сидорова С.В. см. Кононец А.С.
Скобелева И.М. см. Любимов Г.А.
Смирнова Т.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П.
 Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой6, 63
- Сокол И.П. см. Титова Е.А.*
Соколов Е.И., Демидов Ю.И.
 Система газотранспорта у больных сахарным диабетом I-го типа1, 87
- Сооронбаев Т.М., Учкempiрова Б.К., Шабькеева С.Б., Мырзахматова А.К., Кадыралиев Ж.К., Миррахимов М.М.**
 Распространенность хронической обструктивной болезни легких и ее основных факторов риска среди жителей высокогорья1, 51
- Соркина Н.С., Кузьмина Л.П., Дуева Л.А., Бурмистрова Т.Б., Стасенкова Т.Ю., Стесикова В.А., Румянцева О.И., Комарова С.Г., Хабусова Л.В., Безрукавникова Л.М.*
 Патоморфоз заболеваний бронхолегочной системы у работающих в контакте с аэрозолями цветных металлов4, 81
- Сорока Н.Д., Гомозова С.П., Ильина И.В., Кречмар Е.А., Антонова Е.А., Власова Т.Г., Бердышева С.М., Киселева О.М.**
 Эффективность и безопасность клинического применения сухого экстракта листьев плюща в лечении заболеваний органов дыхания у детей4, 86
- Старостина Л.С. см. Геппе Н.А.*
Стасенкова Т.Ю. см. Соркина Н.С.
Стаценко Ю.В. см. Иванова Л.А.
Степанищева Л.А. см. Игнатова Г.Л.
Стесикова В.А. см. Соркина Н.С.
Стоцкая Т.В. см. Любченко П.Н.
Стребкова В.М. см. Титова Е.А.
Суворов А.В. см. Любимов Г.А.
Суханова Г.И. см. Киняйкин М.Ф.
Сухова Е.В. см. Залогина Н.Г.
Сычева Л.П., Бяхова М.М., Земляная Г.М., Коваленко М.А., Шереметьева С.М.
 Цитогенетические показатели, пролиферация и апоптоз эпителиальных клеток у детей, больных бронхиальной астмой6, 67
- Танканаг А.В. см. Тихонова И.В.*
Титова Е.А., Алгазин А.И., Корнилова Т.А., Сокол И.П., Реуцкая Е.М., Петаева Е.М., Стребкова В.М., Чиркова В.Н., Шульгина Л.Э., Шойхет Я.Н.
 Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом5, 60
- Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косьякова Н.И., Чемерис Н.К.**
 Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких1, 57
- Толкушин А.Г. см. Демко И.В.*
Тотикова М.Ч. см. Горячкина Л.А.
Удовиченко И.А. см. Киняйкин М.Ф.
Утюшева М.Г. см. Геппе Н.А.
Учкempiрова Б.К. см. Сооронбаев Т.М.
Фархутдинов У.Р., Абдрахманова Л.М., Фархутдинов Ш.У.
 Влияние галотерапии на свободнорадикальное окисление у пациентов с заболеваниями легких1, 29
- Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У.**
 Эффективность иммунокорригирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких5, 66
- Фархутдинов Ш.У. см. Фархутдинов У.Р.*
Фархутдинов Ш.У. см. Фархутдинов У.Р.
Фесенко Е.Е. см. Новоселов В.И.
Хабусова Л.В. см. Соркина Н.С.
Харитонов М.А. см. Баранов В.Л.
Хорошилова Н.Е. см. Кононец А.С.
Хрусталева М.И. см. Баранов В.Л.
Хуснутдинова Э.К. см. Юнусбаева М.М.
Царева Н.А. см. Чучалин А.Г.
Цзин Н.В. см. Балаганская М.А.
Чемерис Н.К. см. Тихонова И.В.
Черменский А.Г. см. Капранов Н.И.
Черняев А.Л. см. Аверьянов А.В.
Черняк А.В. см. Чикина С.Ю.
Чиган А.В. см. Балаганская М.А.
Чикина С.Ю., Мещерякова Н.Н., Черняк А.В., Белевский А.С., Чучалин А.Г.
 Влияние физической реабилитации на переносимость физической нагрузки у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с хронической бронхолегочной патологией4, 19
- Чиркова В.Н. см. Титова Е.А.*
Чусова Н.Н. см. Козина О.В.

Чучалин А.Г. см. Капранов Н.И.
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Аверьянов А.В.
 Чучалин А.Г. см. Демко И.В.
 Чучалин А.Г. см. Чикина С.Ю.
 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Баймаканова Г.Е.,
 Зубаирова П.А.
 Исследование терапевтической эквивалентности
 дженерического препарата левофлоксацина при
 инфекционных заболеваниях нижних
 дыхательных путей1, 93

Шабыкеева С.Б. см. Сооронбаев Т.М.
 Шахнис Е.Р. см. Борута С.А.
 Шацких Н.А. см. Разумов В.В.
 Шеметова Г.Н., Коблов В.М., Захарова Н.Б.
 Изменение показателей клеточной и гуморальной
 регуляции системы иммунитета у пациентов
 с бронхиальной астмой при применении индуктора
 интерферонов тилорона5,56

Шереметьева С.М. см. Сычева Л.П.
 Шмелев Е.И. см. Визель И.Ю.
 Шмелев Е.И. см. Шмелева Н.М.
 Шмелева Н.В. см. Горячкина Л.А.
 Шмелева Н.М., Сидорова В.П., Белевский А.С., Шмелев Е.И.
 Хроническая обструктивная болезнь легких
 в амбулаторной практике6, 29

Шойхет Я.Н. см. Титова Е.А.
 Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б.
 Клинико-функциональные нарушения сердечно-
 сосудистой системы у пациентов с хронической
 обструктивной болезнью легких при наличии
 хронической сердечной недостаточности2, 62

Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Бочкарев А.П.
 Морфоструктурные варианты клеточно-стромальных
 взаимодействий в очаге деструкции при острых
 абсцессах и гангрене легкого в связи с процессами
 фибринообразования и фибриностабилизации1, 75

Шульгина Л.Э. см. Титова Е.А.
 Шустиков И.А. см. Лобанов А.А.
 Шуховцев М.И. см. Игнатова Г.Л.
 Юнусбаева М.М. см. Юнусбаева М.М.
 Юнусбаева М.М., Карунас А.С., Бикмаева А.Р.,
 Гарифуллин З.Р., Хуснутдинова Э.К.
 Исследование полиморфных локусов ряда генов
 цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации
 ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1)
 у больных инфильтративным туберкулезом легких ...3, 59

Юсубов М.С. см. Козина О.В.
 Янбаева Д.Г. см. Корытина Г.Ф.
 Янин В.А. см. Новоселов В.И.
 Янина Л.И. см. Игнатова Г.Л.

Клинические рекомендации

Бланко И. см. Видаль Р.
 Видаль Р., Бланко И., Касас Ф., Жарди Р., Миравитлес М.,
 Национальный регистрационный комитет дефицита
 α_1 -антитрипсина
 Рекомендации по диагностике и ведению больных
 с дефицитом α_1 -антитрипсина Испанского общества
 пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)1, 14

Жарди Р. см. Видаль Р.
 Касас Ф. см. Видаль Р.
 Миравитлес М. см. Видаль Р.
 Молинс Лопес-Родо Л. см. Ривас де Андрес Х.
 Перес Труллен А. см. Ривас де Андрес Х.
 Ривас де Андрес Х., Хименес Лопес М., Молинс Лопес-Родо Л.,
 Перес Труллен А., Торрес Ланзас Х.
 Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса:
 клинические рекомендации Испанского общества
 пульмологов и торакальных хирургов (SEPAR)6, 15

Синопальников А.И., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г.
 Внебольничная пневмония у взрослых: современные
 подходы к диагностике, антибактериальной терапии
 и профилактике (по материалам согласительных
 рекомендаций Американского общества
 инфекционистов / Американского
 торакального общества, 2007)5, 15

Торрес Ланзас Х. см. Ривас де Андрес Х.
 Хименес Лопес М. см. Ривас де Андрес Х.
 Чикина С.Ю. см. Синопальников А.И.
 Чучалин А.Г. см. Синопальников А.И.

Обзоры

Авдеев С.Н.
 Комбинированная терапия ипратропиумом
 и β_2 -агонистами при обострении хронической
 обструктивной болезни легких5, 101

Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю.
 Эффекты фиксированных комбинаций ингаляционных
 кортикостероидов и длительнодействующих
 β_2 -агонистов при хронической обструктивной
 болезни легких6, 101

Архипов В.В. см. Лазарева Н.Б.
 Байгозина Е.А., Совадкин В.И.
 Функциональный полиморфизм генов регуляторных
 молекул и цитокинов при нозокомиальной
 пневмонии1, 116

Величковский Б.Т.
 Патогенетическая классификация профессиональных
 заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием
 фиброгенной пыли4, 93

Гавриш И.В. см. Гавриш Т.В.
 Гавриш Т.В., Гавриш И.В.
 Провокационные бронхотесты
 в функциональной оценке состояния
 респираторной системы квалифицированных
 спортсменов2, 98

Горбунов Н.А., Лаптев В.Я.
 Комплексная лучевая диагностика хронической
 обструктивной болезни легких6, 95

Гринберг Л.М. см. Филатова А.С.
 Гуцин И.С.
 Обоснование многообразия противоаллергического
 действия обратных агонистов H_1 -рецепторов6, 84

Дубина М.В. см. Трофимов В.И.
 Калманова Е.Н. см. Айсанов З.Р.
 Карлов А.И. см. Лазарева Н.Б.
 Лазарева Н.Б. см. Цой А.Н.
 Лазарева Н.Б., Карлов А.И., Архипов В.В.
 Существует ли альтернатива применению высоких
 доз ингаляционных ГКС для достижения контроля
 над бронхиальной астмой?4, 102

- Лаптев В.Я. см. Горбунов Н.А.**
- Лещенко И.В.**
К вопросу о применении небулайзерных ингаляций суспензии будесонида при обострении хронической обструктивной болезни легких5, 94
- Лещенко И.В.**
Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких3, 73
- Лещенко И.В., Пономарева Н.Д.**
Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой1, 101
- Миронова Ж.А. см. Трофимов В.И.**
- Ненашева Н.М.**
Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения3, 91
- Огородова Л.М. см. Петровский Ф.И.**
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И.**
Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL2, 105
- Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.**
- Петровский Ф.И., Огородова Л.М.**
Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы3, 84
- Пономарева Н.Д. см. Лещенко И.В.**
- Ровкина Е.И. см. Федосеев Г.Б.**
- Совалкин В.И. см. Байгозина Е.А.**
- Степанян И.Э.**
Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT6, 90
- Стулова О.Ю. см. Айсанов З.Р.**
- Трофимов В.И. см. Федосеев Г.Б.**
- Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д., Дубина М.В.**
Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы2, 111
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Ровкина Е.И., Яковлева В.К.**
Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения5, 86
- Филатова А.С., Гринберг Л.М.**
Эмфизема и воздушные кисты легких5, 80
- Хаптахеева Г.Э., Чучалин А.Г.**
Респираторная инфекция и бронхиальная астма5, 75
- Цой А.Н., Лазарева Н.Б.**
Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких1, 110
- Чучалин А.Г. см. Хаптахеева Г.Э.**
- Шмелев Е.И.**
Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: эволюция взглядов5, 108
- Яковлева В.К. см. Федосеев Г.Б.**
- Янчина Е.Д. см. Трофимов В.И.**
- Вовк Е.И. см. Верткин А.Л.**
- Зайратьянц О.В. см. Верткин А.Л.**
- Келер Д.**
Клиническое значение и оценка содержания кислорода в органах дыхания3, 102
- Кузьмина Л.П.**
Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии4, 107
- Кузьмина Н.В. см. Мусатова Н.В.**
- Лощилев Ю.А.**
Особенности формирования гипертензии в малом круге кровообращения при пневмокониозах4, 111
- Лукашов М.И. см. Верткин А.Л.**
- Мусатова Н.В., Кузьмина Н.В.**
Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких3, 98
- Фролова Ю.В. см. Верткин А.Л.**
- Ходош Э.М.**
Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм5, 114
- Заметки из практики**
- Акопов А.Л., Семенов Д.В., Карев А.В., Филиппов Д.И., Трубкин В.Е.**
Хроническая ишемия почек как причина плеврального выпота2, 126
- Андреев В.Г. см. Чернеховская Н.Е.**
- Бурова С.А. см. Чернеховская Н.Е.**
- Буянова О.Е. см. Цветкова О.А.**
- Васильева О.С., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Кулемина Е.А.**
Гиперчувствительный пневмонит, вызванный воздействием металлов-аллергенов4, 116
- Власова А.В., Ильина Н.А., Попов С.Д., Чуприн А.Г.**
Нетипичная локализация нейробластомы средостения у ребенка раннего возраста4, 123
- Гуревич Л.Е. см. Любченко П.Н.**
- Дубова Е.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г.**
Обыгнывающаяся фиброзная опухоль средостения5, 119
- Ершова К.И. см. Любченко П.Н.**
- Ильина Н.А. см. Власова А.В.**
- Кабанова Т.Г. см. Любченко П.Н.**
- Карев А.В. см. Акопов А.Л.**
- Кармазановский Г.Г. см. Дубова Е.А.**
- Князев А.И. см. Цветкова О.А.**
- Коваленко В.Л., Швец С.И., Янчук В.П., Коган Е.А.**
Клинико-морфогенетические особенности 14-летнего наблюдения бронхоаллергического рака легкого6, 109
- Коган Е.А. см. Коваленко В.Л.**
- Коржева И.Ю. см. Чернеховская Н.Е.**
- Кузьмичев В.А. см. Любченко П.Н.**
- Кулемина Е.А. см. Васильева О.С.**
- Любченко П.Н., Стоцкая Т.В., Кузьмичев В.А., Кabanova Т.Г., Ершова К.И.**
Значение видеоторакоскопии в диагностике сложных случаев профессиональных болезней легких4, 119

Лекции

- Аристархова О.Ю. см. Верткин А.Л.**
- Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Фролова Ю.В., Аристархова О.Ю., Лукашов М.И.**
Клинико-морфологические сопоставления как компонент совершенствования врачебного мастерства2, 117

Любченко П.Н., Широкова Е.Б., Гуревич Л.Е., Кабанова Т.Г.
Осложнение силикогуберкулеза амилоидозом
внутренних органов4, 113

Макарова Г.В. см. Чернеховская Н.Е.

Поваляев А.В. см. Чернеховская Н.Е.

Поваляев А.В. см. Чернеховская Н.Е.

Попов С.Д. см. Власова А.В.

Самсонова М.В. см. Васильева О.С.

Свиштунов Б.Д. см. Чернеховская Н.Е.

Свиштунова А.С. см. Чернеховская Н.Е.

Семенов Д.В. см. Акопов А.Л.

Стоцкая Т.В. см. Любченко П.Н.

Трубкин В.Е. см. Акопов А.Л.

Филиппов Д.И. см. Акопов А.Л.

Цветкова О.А., Князев А.И., Буянова О.Е.
Несахарный диабет как проявление саркоидоза6, 112

Чернеховская Н.Е., Бурова С.А., Поваляев А.В.
Акτιномикоз бронхов и легких3, 107

*Чернеховская Н.Е., Свиштунова А.С., Свиштунов Б.Д.,
Поваляев А.В., Андреев В.Г., Коржева И.Ю., Макарова Г.В.*
Применение оксида азота в бронхоскопии6, 116

Черняев А.Л. см. Васильева О.С.

Чуприн А.Г. см. Власова А.В.

Чучалин А.Г. см. Васильева О.С.

Швец С.И. см. Коваленко В.Л.

Широкова Е.Б. см. Любченко П.Н.

Щеголев А.И. см. Дубова Е.А.

Янчук В.П. см. Коваленко В.Л.

Организационные вопросы здравоохранения

Марченков Я.В.
Особенности работы отделения лучевой диагностики
Университетской клиники Гроссхалерн в Мюнхене
(Германия, Университет Людвиг Максимилиана) ..6, 120

Чучалин А.Г.
Модель подготовки врача респираторной
медицины3, 110

Юбилейные даты

Величковский Борис Тихонович.
К 85-летию со дня рождения5, 124

Горячкина Людмила Александровна.
К 70-летию со дня рождения5, 122

Гущин Игорь Сергеевич.
К 70-летию со дня рождения3, 126

Колосов Виктор Павлович.
К 55-летию со дня рождения1, 121

Ландышев Юрий Сергеевич.
К 80-летию со дня рождения5, 123

Измеров Николай Федотович.
К 80-летию со дня рождения4, 126

Некролог

Памяти Мирсаида Мирхамидовича Миррахимова ..6, 123

Новости ERS ...1, 127; 2, 128; 3, 128; 4, 128; 5, 128; 6, 128

Информация для авторов6, 125

Пульмикорт®

ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии



Суспензия

(БУДЕСОНИД)



Вдохните жизнь!

- УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹
- ЭФФЕКТИВНАЯ И НАДЁЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СИСТЕМНЫМ ГКС ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БА И ХОБЛ^{2,3,4}
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ГКС, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ И У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН^{5,6}



ПХ 2228

1. Astele M, Wilton LV, Lewis J (1998) JAMA 279: 1077-1080. 2. F. G. M. Verbeek, P. G. van't Hof, H. J. van't Hof-Aben, J. S. Tetter, W. G. Koopmans, 1999, pp. 49-53. 3. GINA (2006) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: www.ginasthma.com. 4. Global Burden of Disease, Disability, and Incapacity, WHO, Geneva, 1998. 5. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2004) ESHRE Guidelines for the Management of Female Infertility, pp. 119-121.

Краткая инструкция по применению препарата

Состав: 1 мл препарата содержит в качестве активного вещества будесонид 0,25 мг или 0,5 мг. Вспомогательные вещества: бензоат натрия, гидроксиэтилцеллюлоза, трибутиловый фосфат, гидроксипропилбета-CD и натрия хлорид. Пульмикорт суспензия для ингаляций предназначена для лечения детей и взрослых. Рекомендуется применять препарат для ингаляций с помощью небулайзера. Пульмикорт суспензия для ингаляций предназначена для лечения детей и взрослых. Рекомендуется применять препарат для ингаляций с помощью небулайзера. Пульмикорт суспензия для ингаляций предназначена для лечения детей и взрослых. Рекомендуется применять препарат для ингаляций с помощью небулайзера. Пульмикорт суспензия для ингаляций предназначена для лечения детей и взрослых. Рекомендуется применять препарат для ингаляций с помощью небулайзера.



Внимание ERS привлекло исследование, посвященное эпидемиологии ХОБЛ в Китае. В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной мировой проблемой. В одних странах ее распространенность очень высока (до 16 % в Чили), в других – ниже (около 6 % в Мексике). Такая вариабельность обусловлена образом жизни людей, их поведением, контактированием с различными повреждающими агентами. Безусловно, главным фактором риска развития ХОБЛ считается курение. Однако, по данным работы *Y.Zhou et al.*, опубликованной в мартовском номере *European Respiratory Journal*, в Китае среди всех больных ХОБЛ более $\frac{1}{3}$ всех пациентов (38,6 %) никогда не курили.

Целью данного исследования, проведенного сотрудниками университетского госпиталя Гуанчжоу, явилось изучение распространенности ХОБЛ среди курящих и некурящих жителей Китая. За период 2002–2004 гг. в нем приняли участие респонденты из 7 провинций страны, общая численность населения в которых составляет ~ 230 млн человек. Всего в исследовательскую когорту, названную CESCOPD, вошли 20 245 человек старше 40 лет, которые заполнили специальный респираторный опросник и прошли тестирование функции внешнего дыхания. Были проанализированы данные 12 471 некурящих и 1 024 курящих больных ХОБЛ. У всех пациентов была собрана информация о статусе курения, истории респираторных заболеваний в семье, респираторных жалобах, а также об особенностях образа жизни, особенно о контакте

с дымом при сжигании твердого топлива (дров, угля, травы, навоза) во время обогрева жилья и приготовления пищи.

В ходе данного исследования были выявлены новые особенности ХОБЛ в некоторых развивающихся странах. Как уже говорилось, среди больных 38,6 % никогда не курили, а среди некурящих ХОБЛ была обнаружена в 5,2 % случаев. Течение ХОБЛ зависело от статуса курения. Авторы исследования подтвердили, что экспозиция к дыму, образующемуся в результате сжигания биомасс и угля, приводит к развитию ХОБЛ у некурящих. В ее формировании играют роль такие факторы, как неадекватная вентиляция кухонь, а также пассивное курение. Среди некурящих 44,6 % пациентов имели в анамнезе экспозицию к дыму от сжигания биомасс в течение как минимум 1 года, и большинство (73,2 %) больных контактировали с дымом от сжигания угля. Плохая вентиляция кухонь в 4 из 10 случаев являлась аггравирующим фактором, действию которого подверглись не только женщины, но и мужчины. Более того, авторы исследования показали, что большинство некурящих жителей Китая (78,2 %) постоянно живут в табачном дыме, т. е. являются пассивными курильщиками. Таким образом, уже известный факт, что у детей курящих родителей высок риск развития в последующем респираторных заболеваний, был подтвержден в Китае, где распространенность табакокурения очень высока (этой привычке подвержено ~ 40 % взрослого населения).

В ходе этого исследования были выявлены несколько важных факторов. ХОБЛ наиболее распространена среди пожилых людей с низким уровнем образования, имеющих личный или семейный анамнез респираторных заболеваний. Невысокий индекс массы тела также связан с ХОБЛ. Однако профессиональный контакт с пылью или парами среди некурящих не является фактором риска развития данной патологии.

Y.Zhou et al. предполагают, что "результаты могут быть справедливы и для других развивающихся стран, таких как Индия или Непал, в которых имеются сходные проблемы с загрязнением жилищ". Возможно, адекватные меры по санитарному образованию, сокращению курения и улучшению вентиляции кухонь позволят снизить уровень заболеваемости ХОБЛ. Авторы заключают, что "в настоящее время проводится исследование по изучению влияния данных мероприятий на развитие заболевания".