Редакционная колонка

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

Уважаемые читатели, вы держите в руках 3-й номер журнала "Пульмонология" за 2008 год. Значительная часть материалов этого выпуска посвящена актуальной проблеме – различным аспектам диагностики и лечения туберкулеза легких.

Номер открывает передовая статья проф. *В.Ю.Мишина* "Химиотерапия туберкулеза легких", в которой подчеркивается, что за 50-летний период применения противотуберкулезных препаратов появились лекарственно устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ), в том числе с тотальной резистентностью ко всем известным препаратам (*extremely drug-resistance*). Это создает высокий уровень риска первичного заражения туберкулезом здоровых людей и развития заболевания, вызванного уже исходно лекарственно устойчивыми штаммами МБТ. В первом десятилетии XXI столетия отмечается неуклонный рост уровня первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ и как следствие этого – снижение эффективности химиотерапии. Создавшиеся эпидемиологические условия диктуют необходимость пересмотра стандартных режимов химиотерапии.

В номере также представлены материалы по изучению генетических основ лекарственной устойчивости МБТ в Республике Кыргызстан с использованием технологии биологических микрочипов (работа *Ж.Т.Исаковой и соавт.*), позволяющей определить устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду по мутациям в генах rpoB, katG, inhA и ahpC в течение 3 дней. Установлен высокий уровень туберкулезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью как среди впервые выявленных (30,3 %), так и среди больных, ранее получавших лечение (75 %).

В оригинальном исследовании *М.М.Юнусбаевой и соавт.* "Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) у больных инфильтративным туберкулезом легких" установлена ассоциация полиморфного локуса 308G>A гена TNFA с инфильтративным туберкулезом легких в Башкортостане (отношение рисков – 2,5).

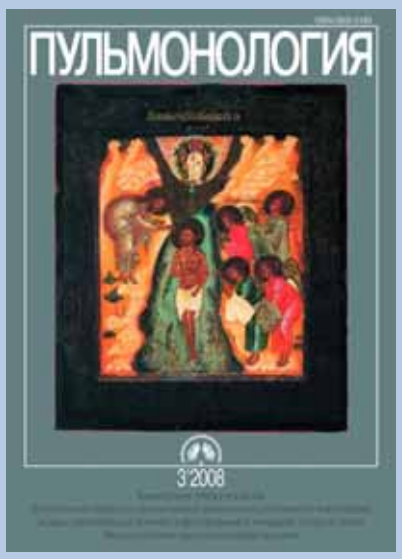
Работа *А.С.Кононца и соавт.* посвящена изучению эффективности терапии больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в учреждениях ФСИН России.

Вопросы дифференциальной диагностики милиарного туберкулеза легких рассматриваются в обзорной статье *Н.В.Мусатовой* и *Н.В.Кузьминой*.

Особенно хотелось бы привлечь внимание к публикации *А.Г.Чучалина* в рубрике "Организационные вопросы здравоохранения", содержащей современные требования, предъявляемые к подготовке врача респираторной медицины.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"

Н.А.Дидковский



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

На обложке
Крещение (Богоявление). Конец XVI в. – начало XVII в.

Икона посвящена одному из самых почитаемых праздников, который приходится на 19 января. Обряд крещения восходит к древнееврейскому обычаю очищения водой.
В 30-летнем возрасте Иисус был крещен в водах Иордана пророком Иоанном. Иоанн Креститель называется также Предтечей, так как предшествовал в земной жизни Христу и предрекал его появление.
В момент крещения отверзлись небеса, явился Дух Божий в виде голубя, а с небес раздался голос: "Сей есть Сын Мой Возлюбленный, в котором Мое благоволение". Поэтому праздник называется также Богоявлением. Он знаменует начало служения Христа во имя спасения человечества и первое явление его как Сына Божьего.
Публикуемая икона, посвященная этому сюжету, небольшая, предназначена для близкого рассмотрения. Она написана в манере, напоминающей миниатюру, тщательно, подробно. Темное обрамление подчеркивает драгоценное свечение красок и блеск позолоты. Такие изящного вида иконы писались мастерами Строгановской школы в XVI–XVII веках.
Богатый род купцов и промышленников Строгановых происходил из поморских крестьян. Нажив состояние на торговле солью, Строгановы снабжали деньгами походы Ивана Грозного в Сибирь. Главной их вотчиной был город Сольвычегодск, откуда они управляли своей торговой империей, раскинувшейся до Урала и Северного моря.
Имена многих мастеров Строгановской школы известны. Эта работа подписана Михаилом. Есть сведения, что и члены рода Строгановых сами писали иконы.
На иконе изображен Христос, стоящий в водах Иордана, к нему склоняется Иоанн Предтеча. На другом берегу четыре ангела, держащие пелены, исполняют роль служителей при Крещении. Трое из них благоговейно склонились перед Христом, а четвертый обратил лицо вверх. Там в сфере, окруженный серафимами, сидит на престоле Бог-Отец, и от него исходит луч с голубем, символом Святого Духа, направленный на Христа. В воде у ног Христа рыбы и две фигурки – персонификации моря и реки Иордан.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Мишин В.Ю.
Химиотерапия туберкулеза легких 5

Оригинальные исследования

Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Моткина Е.В.
Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой 15

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 20

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 28

Минкаилов К.-М.О., Минкаилов Э.К., Курбанова Ш.Г.
Особенности клинического течения бронхиальной астмы, развившейся на фоне хронической обструктивной болезни легких 35

Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г., Старостина Л.С., Озерская И.В.
Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста 38

Игнатова Г.Л., Степанищева Л.А., Печенкина Ю.О.
Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии 42

Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г., Поливанова А.Э., Николаев Г.В., Перепечин В.И., Поливанов Г.Э., Дворакowская И.В.
Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ 48

Рассулова М.А.
Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 54

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 59

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 64

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 67

Обзоры

Лещенко И.В.
Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких 73

Петровский Ф.И., Огородова Л.М.
Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы 84

Ненашева Н.М.
Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения 91

Лекции

Мусатова Н.В., Кузьмина Н.В.
Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких 98

Келер Д.
Клиническое значение и оценка содержания кислорода в органах дыхания . .102

Заметки из практики

Чернеховская Н.Е., Бурова С.А., Поваляев А.В.
Актиномикоз бронхов и легких 107

Организационные вопросы здравоохранения

Чучалин А.Г.
Модель подготовки врача респираторной медицины 110

Юбилейные даты

Гущин Игорь Сергеевич. К 70-летию со дня рождения 126

Новости ERS 128

Contents

Editorial

Mishin V.Yu.
Chemotherapy of pulmonary tuberculosis 5

Original studies

Geltser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Motkina E.V.
Evaluation of the central arterial pressure in patients with bronchial asthma 15

Kapranov N.I., N.Kashirskaya Yu.,Radionovich A.M., Amelina E.L., Chuchalin A.G., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Orlov A.V.,Varoli G., Monici Preti P.
Clinical importance of special aerosol formulation of tobramycin for treatment of chronic pulmonary disease in patients with cystic fibrosis 20

Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I.
Selective β-blockers (nebivolol and metoprolol hemisuccinate) in therapy of patients with hypertension and / or ischaemic heart disease and concomitant bronchoobstructive syndrome: evaluation of efficacy and safety 28

Minkailov K.-M.O., Minkailov E.K., Kurbanova Sh.Gh.
Particularities of asthma occurring in patients with COPD 35

Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S., Utyusheva M.G., Starostina L.S., Ozerskaya I.V.
Pulmonary bronchophonography in early-aged patients with bronchial asthma 38

Редакционная коллегия журнала

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

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

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань), Визель А.А. (Казань), Кириллов М.М. (Саратов), Лещенко И.В. (Екатеринбург), Луценко М.Т. (Благовещенск), Мавраев Д.Э. (Махачкала), Путов Н.В. (Санкт-Петербург), Сидорова Л.Д. (Новосибирск), Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург), Суханова Г.И. (Владивосток), Трубников Г.В. (Барнаул), Усенко Ю.Д. (Киев), Шойхет Я.Н. (Барнаул), Voisin C. (Франция), Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в г. Москве

ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" (Россия)

Представительство компании AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32
НИИ пульмонологии Росздрава,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http:// www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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

Подписано в печать 17.07.2008. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ №
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"

© Пульмонология, 2008

Ignatova G.L., Stepanishcheva L.A., Pechenkina Yu.O.
Effects of fenspirid on some parameters of mucosal immunity in patients with early-stage chronic obstructive pulmonary disease . . .42

Averyanov A.V., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Chuchalin A.G., Polivanova A.E., Nikolaev G.V., Perepechin V.I., Polivanov G.E., Dvorakovskaya I.V.
Some pathogenic aspects of pulmonary emphysema in COPD patients 48

Rassulova M.A.
Methods of rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease 54

Yunusbaeva M.M., Karunas A.S., Bikmaeva A.R., Garifullin Z.R., Khusnutdinova E.K.
Genetic analysis of polymorphic loci of cytokine genes (TNFA, IL1B, IL1RA) and genes of detoxification (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis 59

Isakova J.T., Goncharova Z.K., Aldashev A.A.
Biological microchips for detection of multiple drug resistant M. tuberculosis strains isolated in Kyrgyz Republic 64

Kononets A.S., Safonova S.G., Sidorova S.V., Khoroshilova N.E., Golubeva L.I., Mishin V.Yu.
Clinical features and therapeutic efficacy in patients with pulmonary multidrug-resistant cavitary tuberculosis at Russian penitentiary system 67

Reviews

Leshchenko I.V.
Drug therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease 73

Petrovsky F.I., Ogorodova L.M.
Choice of pharmacotherapy in severe asthma 84

Nenasheva N.M.
Control of asthma and its achievement 91

Lections

Musatova N.V., Kuzmina N.V.
Diagnosis and differential of miliary lung tuberculosis 98

Köhler D.
Clinical relevance of oxygen supply 102

Practical notes

Chernekhovskaya N.E., Burova S.A., Povalyaev A.V.
Actinomycosis of the lungs and bronchi 107

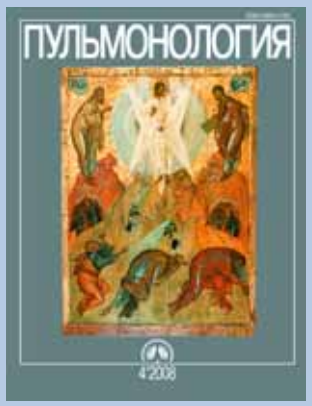
Healthcare organizational points

Chuchalin A.G.
An educational model of respiratory physicians 110

Anniversaries

Igor S. Gushchin. To the 70th birthday 126

ERS news 128



Читайте в следующем номере:

Особенности диагностики и лечения рака легкого
Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А.

Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли
Величковский Б.Т.

Осложнение силикотуберкулеза амилоидозом внутренних органов
Любченко П.Н., Широкова Е.Б., Гуревич Л.Е., Кабанова Т.Г.

В.Ю.Мишин

Химиотерапия туберкулеза легких

Кафедра фтизиопульмонологии МГМСУ, Москва

V.Yu.Mishin

Chemotherapy of pulmonary tuberculosis

Химиотерапия уже более 60 лет, бесспорно, занимает ведущее место в лечении больных туберкулезом в качестве этиотропного метода, сущность которого заключается в уничтожении или подавлении размножения микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме больного [1, 2]. Однако в настоящее время ее эффективность снижается, что объясняется длительным применением противотуберкулезных препаратов (ПТП) и ростом лекарственной устойчивости МБТ, причем не только к отдельным лекарствам, но и их сочетанию в режимах лечения больных туберкулезом легких. Немаловажным фактором также является отсутствие новых классов ПТП.

С момента появления первых ПТП в 50-х гг. XX в. и по настоящее время среди них выделяют основные и резервные. К основным ПТП относятся изонизид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин – это наиболее эффективные и бактерицидно действующие на МБТ лекарства с наименьшей частотой нежелательных эффектов. Именно они используются для лечения впервые выявленных больных туберкулезом. Группу резервных ПТП составляют канамицин (амикацин), капреомицин, протионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК) и фторхинолоны – менее эффективные лекарственные средства, обладающие бактериостатическим действием, которые являются заменой основным ПТП в случаях выявления лекарственной устойчивости МБТ к ним или в случаях возникновения неустранимых побочных реакций [3].

В нашей стране для лечения туберкулеза изониазид, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, капреомицин, протионамид, циклосерин и ПАСК применяются с 50-х гг. [4], рифампицин и этамбутол – с 70-х гг. [5] и только фторхинолоны – с конца 90-х гг. XX в. [6].

Естественно, более чем за 30–50-летний период применения ПТП появились лекарственно устойчивые штаммы МБТ, которые, циркулируя в популяции, способствуют повышению числа больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно устойчивые МБТ. Этим обусловлены высокий уровень риска первичного заражения и высокая частота заболеваемости [7].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. различают следующие виды лекарственной устойчивости МБТ: монорезистентность (устойчивость к одному ПТП), полирезистентность (устойчивость к ≥ 2 ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина) и множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), т. е. устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим ПТП [8, 9].

В 2006 г. эксперты ВОЗ выделили так называемую *extensively drug-resistance* (XDR), включающую в себя отдельно МЛУ МБТ в сочетании с фторхинолонами или с одним из 3 инъекционных ПТП – канамицином, амикацином или капреомицином [10]. В 2007 г. в понятие XDR добавилась МЛУ в сочетании с тиамидами, циклосерином и ПАСК, кроме того, отдельную группу составили больные, выделяющие *extremely drug-resistance* (XXDR) МБТ с тотальной лекарственной устойчивостью ко всем известным ПТП [11].

Для клинициста данная классификация носит довольно расплывчатый характер, при этом особый акцент делается только на МЛУ МБТ, а полирезистентности МБТ совершенно не уделяется внимания. Однако к пациентам с полирезистентностью с позиций эпидемиологической опасности, тяжести клинических проявлений и степени эффективности должны применяться такие же противоэпидемические, лечебные и профилактические мероприятия, как и к больным с МЛУ [7].

В 2001 г. *В.Ю.Мишин* на основании контролируемых клинических исследований доказал, что полирезистентность и МЛУ МБТ может сочетаться не только с другими основными (стрептомицином, пиразинамидом и этамбутолом), но и резервными ПТП (протионамидом, канамицином, амикацином, капреомицином, циклосерином, ПАСК и фторхинолонами) [12.]. Была предложена клиническая классификация лекарственной устойчивости и выделены 2 группы больных: 1-я группа – больные, выделяющие МБТ, устойчивые к основным ПТП (в том числе к сочетанию изониазида и / или рифампицина с другими основными препаратами), 2-я группа –

пациенты, выделяющие МБТ, устойчивые к сочетанию основных и резервных ПТП (в том числе к сочетанию изониазида и / или рифампицина с резервными препаратами). При этом было установлено, что выявление лекарственной устойчивости МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП определяет новое качественное состояние больных как в плане течения и прогноза заболевания, так и в плане проведения химиотерапии и всей дальнейшей терапии. У больных 1-й группы резервные ПТП могут оказывать бактериостатическое действие на МБТ. В то же время у пациентов 2-й группы эффективность химиотерапии резервными препаратами снижается, а при тотальной лекарственной устойчивости ко всем известным ПТП лечение бывает полностью неэффективным и больные остаются постоянными бактериовыделителями [13, 14].

Практическая значимость данной классификации заключается еще и в том, что больные с полирезистентностью ни по клиническим, ни по эпидемиологическим параметрам не отличаются от пациентов с МЛУ МБТ и требуют совершенно одинаковых лечебных и противоэпидемических мероприятий. Однако до сих пор в официальной статистике эта категория больных не учитывается, в отличие от пациентов с МЛУ.

Для терапии туберкулеза легких используются стандартные и индивидуализированные режимы химиотерапии, определенные Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. (табл. 1) [15]. Стандартный или эмпирический режим химиотерапии назначается впервые выявленным больным и пациентам с рецидивами туберкулеза легких, поскольку микробиологические данные исследования лекарственной чувствительности МБТ по непрямому методу абсолютных концентраций становятся известными только через 2,5-3 месяца. После определения лекарственной устойчивости МБТ производится коррекция режима химиотерапии и назначается индивидуализированное лечение. К стандартным режимам химиотерапии относятся I, IIa, IIб и III режим химиотерапии, к индивидуализированному – IV.

I и III стандартные режимы химиотерапии назначаются впервые выявленным больным туберкулезом легких, при этом различия в конкретном назначении режима лечения и его длительности дифференцируются по группе пациентов, которым этот режим показан. I режим химиотерапии показан впервые выявленным больным туберкулезом легких с выделением МБТ, обнаруженных при микроскопии мокроты, и впервые выявленным больным распространенными (более 2 сегментов) формами туберкулеза легких (диссеминированный туберкулез, обширный экссудативный или двухсторонний плеврит), но при отрицательных данных микроскопии мокроты. III режим химиотерапии получают больные с впервые выявленными малыми формами туберкулеза легких (протяженностью до 2 сегментов) с отсутствием выделения МБТ при микроскопии мокроты или иного диагностического материала. В основном, это больные с очаговым, ограниченным инфильтративным туберкулезом и туберкуломой.

Стандартные режимы химиотерапии для лечения впервые выявленных больных были разработаны после исследований *G.Canetti, N.Rist, J.Grosset* в 60-х гг. XX в., при этом авторы исходили из предположения, что у данных пациентов МБТ в зоне поражения легких чувствительны ко всем ПТП. Было показано, что в большой и активно размножающейся микобактериальной популяции, развивающейся из лекарственно чувствительных МБТ, всегда имеется небольшое количество лекарственно устойчивых спонтанных мутантов (до 5 %). Соотношение 1 клетка-мутант на 10^{-8} указывает на резистентность к рифампицину, 1 клетка-мутант на 10^{-5-6} – к изониазиду, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и ПАСК, 1 мутант на 10^{-3} – к пиразинамиду, протионамиду (этионамиду), капреомицину и циклосерину. С учетом того, что в каверне величина микобактериальной популяции составляет 10^{-8-11}, там имеются МБТ, устойчивые ко всем противотуберкулезным препаратам, в то время как в очагах находится 10^{-2-5} клеток, устойчивых к противотуберкулезным препаратам [16].

Развитие спонтанных мутаций устойчивости у МБТ сразу к нескольким препаратам практически невозможно, т. к. нет единого гена, кодирующего резистентность сразу к нескольким ПТП, а мутации устойчивости к отдельным препаратам генетически не связаны. Вероятность развития спонтанных мутантов одновременно к изониазиду и рифампицину составляет $2{,}56 \times 10^{-10}$ [17].

Следовательно, для того чтобы подавить размножение лекарственно устойчивых мутантов, необхо-

Таблица 1

Стандартные режимы химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года)

Режим	Интенсивная фаза терапии	Фаза продолжения терапии
I	2 месяца HRZE или HRZS	4 месяца HR или H3R3; 6 месяцев HE
IIa	2 месяца HRZES + 1 месяц HRZE	5 месяцев HRE или 5 месяцев H3R3E3
IIб	3 месяца HRZEK[Cap]Fq[Pt]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от данных лекарственной чувствительности МБТ
III	2 месяца HRZE	4 месяца HR или H3R3; 6 месяцев HE
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ: 6 месяцев ZEPtK/CapFq[Cs][Pas]	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ: 12 месяцев EPtFq[Cs][Pas]

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капреомицин, Fq – фторхинолон, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – ПАСК; в квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных лекарственной чувствительности МБТ, выявляемой в процессе химиотерапии; H3R3 и H3R3E3 – прием препаратов 3 раза в неделю интермиттирующим методом (здесь и в табл. 2 и 3).

димо применение не менее 4 основных ПТП одновременно. Это послужило основой программы DOTS (*Directly Observed Treatment, Short-course*), предложенной экспертами ВОЗ в 1994 г., что означает лечение коротким курсом под прямым наблюдением, или контролируемое лечение коротким курсом. Рекомендуемая DOTS химиотерапия больных туберкулезом легких проводится коротким курсом и включает 4 препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин), назначаемых на 2 месяца, с последующим использованием изониазида и рифампицина в течение 4 месяцев или изониазида и этамбутола в течение 6 месяцев [18–20].

Однако группа впервые выявленных больных крайне неоднородна по клиническим формам туберкулеза легких, распространенности процесса, наличию каверн в легких, наличию выделения МБТ и характеру лекарственной устойчивости, что ставит под сомнение однотипность режима химиотерапии. По данным *В.Ю.Мишина* [21], среди 480 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте 18–65 лет диссеминированный туберкулез был у 54 (11,3 %), очаговый – у 48 (10 %), инфильтративный – у 247 (51,5 %), казеозная пневмония – у 24 (5 %), туберкулема – у 21 (4,4 %), кавернозный – у 30 (6,2 %), фиброзно-кавернозный – у 34 (7,1 %) и туберкулезный плеврит – у 12 (2,5 %) человек. Из 480 больных у 115 (24 %) процесс в легких был ограниченным (до 2 сегментов) без выделения МБТ, все они были выявлены при профилактических медицинских осмотрах методом флюорографии. В то же время у 365 (76 %) пациентов процесс был распространенным (> 2 сегментов) с наличием каверн в легких; туберкулез легких у них был диагностирован при обращении в лечебные учреждения общей медицинской сети с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания. Естественно, эффективность лечения этих групп будет различной.

Еще в 1965 г. *G.Canetti* [22] показал, что в очаге туберкулезного воспаления до 2 см в диаметре без деструкции легочной ткани содержатся от 100 до 1 000 МТБ, при этом имеются всего 2-3 спонтанных мутанта, устойчивых к 1 ПТП. Клинического значения эти мутанты не имеют, химиотерапия 4 основными ПТП ведет к успешному излечению с полным рассасыванием специфических изменений или формированием минимальных остаточных изменений, что снижает до минимума риск развития рецидива болезни. Это послужило неоспоримым доказательством того, что необходимо проводить регулярные профилактические осмотры здорового населения методом флюорографии органов грудной клетки и выявлять ограниченные поражения легких без выделения МБТ и каверн, т. к. только в этих случаях можно добиться качественного клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких имеющимися ПТП [23]. Если же в очаге воспаления происходит деструкция легочной ткани, то количество МБТ увеличивается в логарифмической прогрессии и составляет более 100 млн. При этом число устойчивых мутантов уже может составлять 20–40 тыс. к ≥ 1 ПТП. Лечение этих больных связано с определенными трудностями, особенно в плане выбора стандартной комбинации ПТП, при этом химиотерапия 4 основными ПТП не всегда бывает эффективной [22].

При обширном лобарном поражении по типу инфильтративного туберкулеза (лобит или казеозная пневмония) с большими и гигантскими кавернами в легких количество МБТ может составлять более 100 млрд. В этих случаях количество устойчивых спонтанных мутантов ко всем известным ПТП может достигать 2–4 млн. Лечение таких больных крайне затруднено, а химиотерапия комбинацией основными ПТП малоэффективна из-за лекарственной резистентности МБТ. Морфологически необратимые поражения в легких и тяжелое течение заболевания делает эту группу больных самой неблагоприятной в клиническом, прогностическом и эпидемиологическом плане [24]. Таким образом, впервые выявленные больные с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития лекарственной устойчивости, обусловленного внутрипопуляционными мутационными изменениями МБТ, и этот риск существенно возрастает в регионах с высоким уровнем первичной лекарственной устойчивости, особенно МЛУ МБТ.

В последние годы неуклонно увеличивается количество впервые выявленных больных с первичной МЛУ МБТ: в 2000 г. их число составило 7,1 %, в 2001 г. – 8,9 %, в 2002 г. – 7,8 %, в 2003 г. – 8,3 %, 2004 г. – 8,1 %, в 2005 г. – 9,5 % и в 2006 г. – 11,4 % [25]. При этом первичная МЛУ МБТ не отражает лекарственную устойчивость МБТ к отдельным ПТП, а тем более полирезистентность, в популяции впервые выявленных больных. Так, по данным отдельных научных исследований, проведенных в Москве, Республике Татарстан, Архангельской, Ивановской, Саратовской и Орловской областях первичная МЛУ установлена в 8,0–17,1 % случаев. Внутри этого показателя резистентность к изониазиду колеблется в пределах 16,6–22,2–37,1 %, к рифампицину – 5,7–15,3 %, к этамбутолу – 14,6–31,6 %, к стрептомицину – 42,6–76,5–90,4 %, канамицину – 12,7–14,5 % [26–31].

Следовательно, высокий уровень МЛУ сочетается с более высоким уровнем полирезистентности МБТ, что уже само по себе является крайне неблагоприятным фактором. При этом, если произошло заражение, например МБТ с исходной устойчивостью к изониазиду, то можно ожидать возникновения резистентности к другим ПТП, например к рифампицину. Таким образом, последовательно может развиться устойчивость и к другим основным ПТП, поэтому применение комбинации изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола или стрептомицина у впервые выявленных больных будет неэффективным [7]. Отметим, что у впервые выявленных больных с остропрогрессирующим туберкулезом легких типа казеозной пневмонии первичная лекарственная устойчивость МБТ выявляется у 66,2 %, в том числе МЛУ – у 17,3 % пациентов. При этом резистентность

к изониазиду определяется в 33,3 %, к рифампицину – в 6,7 %, к пиразинамиду – в 43,7 %, этамбутолу – в 28,4 % и стрептомицину – в 84,1 % случаев [32–34].

Сложившаяся эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ и высокий уровень первичной лекарственной устойчивости МБТ ставят под сомнения эффективность I и III стандартных режимов химиотерапии комбинацией основных ПТП в группе впервые выявленных больных. Согласно официальным статистическим данным эффективность терапии таких пациентов в РФ за период 2001–2005 гг. по показателю негативации мокроты через 4 месяца составляет соответственно 63,6; 64,8; 63,9 и 62,3 %. За этот же период прекращение бактериовыделения после окончания основного курса химиотерапии составляло соответственно 73,4; 74,2; 73,5 и 73,5 %, а закрытие каверн в легких – 62,6; 62,8; 62,4 и 63,0 % [35]. Клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2006 г. наступало всего в 50,3 % случаев, а летальность при этом достигала 7,4 %. Среди пациентов с выделением МБТ и кавернами в легких клиническое излечение составляло 31,5 % и летальность 14,4 %, у больных без МБТ, но с кавернами в легких – 40,4 и 10,4 % соответственно, у пациентов с выделением МБТ, но без каверн в легких – 54,5 и 4,6 %, при отсутствии выделения МБТ и каверн в легких – 68,2 и 1,2 %, а у больных с МЛУ МБТ – 13,2 и 18,8 %. При этом частота ранних рецидивов после основного курса лечения достигает 31,5 %, а число больных с вновь сформировавшимся фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в течение года – 62 % [25].

Намного более острой является проблема терапии рецидивов туберкулеза легких, т. к. IIа режим химиотерапии для данной группы больных включает комбинацию тех же основных ПТП изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола с добавлением стрептомицина – притом, что эти пациенты уже получали данные препараты на предыдущем этапе. Данные официальной статистики свидетельствуют, что вторичная МЛУ в 2000 г. составляла 11,5 %, в 2001 г. – 14,4 %, в 2002 г. – 14,5 %, в 2003 г. – 16,2 %, в 2004 г. – 16,5 %, в 2005 г. – 18,7 % и в 2006 г. – уже 20,3 % [25]. По данным научных исследований, проведенных в различных регионах РФ, вторичная МЛУ диагностируется у 28,3–58,7 % больных туберкулезом легких, при этом лекарственная устойчивость к изониазиду достигает 53,7–100 %, к рифампицину – 41,4–95,7 %, к этамбутолу – 34,2–100 % и к стрептомицину – 56,2–100 % [28, 29, 36–39].

Доля клинически излеченных пациентов с рецидивом туберкулеза легких в 2006 г. составляла всего 31 %, а летальность при этом достигала 12,6 %. Из них у пациентов с выделением МБТ и кавернами в легких клиническое излечение составляло 18,5 % и летальность 19,6 %, при отсутствии МБТ, но наличии каверн в легких – 26,7 и 15,1 % соответственно, у больных с выделением МБТ, но без каверн в легких – 32,6 и 7,7 %, у пациентов с отсутствием выделения МБТ и каверн в легких – 48,3 и 4,4 %, а при МЛУ МБТ – 9,3 и 17,7 % [25].

Лечение больных туберкулезом легких в соответствии с I, IIа и III режимами химиотерапии существенно осложняется феноменом "индукции нарастающей поливалентной лекарственной устойчивости МБТ", описанным *В.Ю.Мишиным* в 1999 г. [40]. Он проявляется у больных с исходной лекарственной устойчивостью МБТ, которая при непрямом микробиологическом методе исследования констатируется через 2,5-3 месяца. В этих случаях терапия по I, IIа и III стандартным режимам химиотерапии индуцирует (усиливает) формирование устойчивости МБТ к большему числу ПТП. Этот процесс индукции обычно является тем механизмом, который определяет неэффективность проводимой химиотерапии и прогрессирование туберкулеза. Следует подчеркнуть, что наибольший риск развития индуцированной лекарственной устойчивости возникает в интенсивной фазе химиотерапии, когда еще велика бактериальная популяция, размножение ее не подавлено и не исключается появление новых устойчивых МБТ [40, 41]. С позиций доказательной медицины высокая эффективность стандартных режимов химиотерапии основными ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин) при впервые выявленном туберкулезе и его рецидивах возможна только у пациентов, выделяющих чувствительные к этим препаратам МБТ или же в случаях, когда уровень региональной первичной МЛУ не превышает 5 %, а вторичной – 15 % [17, 42, 43].

Таким образом, приведенные данные литературы свидетельствуют о крайне низкой результативности лечения впервые выявленных больных и больных рецидивами туберкулеза легких. При этом основными факторами, влияющими на эффективность химиотерапии являются: высокий уровень первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ, распространенные деструктивные формы туберкулеза легких и, в виду этого, неадекватность существующих I, IIа, и III стандартных режимов химиотерапии.

Стандартный режим химиотерапии IIб, разработанный отечественными фтизиатрами, применяют у больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. В первую очередь, его применение обосновывается частотой и характером первичной и вторичной региональной лекарственной устойчивости МБТ, особенно в регионах, где уровень первичной МЛУ МБТ превышает 5 %, а вторичной – 15 %. При этом также учитываются такие факторы, как наличие контакта с больными, выделяющими устойчивые к ПТП МБТ, клинические проявления заболевания, тяжесть течения болезни, осложнения и сопутствующие заболевания [15].

У таких больных в интенсивной фазе, до получения микробиологических данных непрямым методом определения лекарственной чувствительности МБТ, в течение 3 месяцев применяют стандартный режим химиотерапии, изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин (амикацин), фторхинолон и / или протионамид.

Необходимо подчеркнуть значение в этом режиме химиотерапии фторхинолонов, которые являются новыми препаратами для лечения туберкулеза и действуют на МБТ по особому механизму. Фторхинолоны стали использоваться для лечения туберкулеза с 90-х гг. [44]. Отличаясь оптимальной фармакокинетикой (включая высокие внутриклеточные концентрации), хорошей переносимостью при длительном применении, они могут эффективно применяться в терапии туберкулеза в комбинации с другими ПТП. Особенно важно, что воздействие фторхинолонов на микобактериальную клетку принципиально отлично от других известных противотуберкулезных препаратов, что обеспечивает их бактерицидный эффект в отношении чувствительных и устойчивых к ПТП МБТ [45–49].

Отмечено, что фторхинолоны обладают хорошей противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo*, не имея активности, перекрестной с другими ПТП. При этом у данных препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин) установлен синергидный или аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом [47]. Кроме высокой бактерицидной активности в отношении МБТ и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фтохинолонов в тканях и жидкостях легких и в клетках фагоцитарной системы, они вызывают нежелательные реакции в небольшом числе случаев, что существенно при проведении длительных курсов комбинированной химиотерапии [50, 51–53].

Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам развивается не часто и довольно медленно. Ведущим механизмом устойчивости является модификация мишени – 2 бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Частота возникновение мутаций мало зависит от воздействия фторхинолонов, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препарата. Доказано, что спонтанные мутанты с устойчивостью к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) появляются с частотой от 10^{-7} до 10^{-8} при концентрациях 2 мкг/мл. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных [47]. Первичная лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам, по данным отдельных исследований, не превышает 1-2 % [54–57].

Предлагаемый набор ПТП во IIб режиме химиотерапии, как правило, обеспечивает бактерицидный эффект, т. к. рифампицин, изониазид и этамбутол подавляют размножение чувствительных к ним микобактерий туберкулеза, пиразинамид воздействует на МБТ, находящиеся в участках казеоза, а фторхинолон и канамицин обеспечивают эффект при наличии лекарственной устойчивости к изониазиду и / или рифампицину. При полирезистентности и МЛУ бактерицидный эффект обеспечивается также фторхинолоном, канамицином, пиразинамидом и этамбутолом, при этом данные препараты тормозят развитие индукции (усиления) резистентности к другим ПТП [3, 58].

Необходимо отметить, что длительность лечения фторхинолонами туберкулеза в РФ ограничена 3 месяцами [59]. Данный срок является оптимальным для терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии [15, 58]. В нашей стране фторхинолон (офлоксацин) в комбинации с основными ПТП для лечения впервые выявленных больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких был применен *А.Г.Хоменко, В.Ю.Мишиным и др.* в 1995 г. Было установлено, что добавление его к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и стрептомицину через 3 месяца лечения позволяет добиться прекращения бактериовыделения у 76,9 % больных с казеозной пневмонией, а при лечении без применения офлоксацина – только в 28,1 % случаев, при этом частота неустранимых нежелательных реакций при комбинации офлоксацина с основными ПТП составляла 1,5 % [6, 60].

Проведенные в последнее время многоцентровые контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность IIб режима химиотерапии терапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с использованием в интенсивной фазе лечения изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона и канамицина. Полученные данные свидетельствуют, что в течение 3 месяцев лечения удается добиться прекращения бактериовыделения практически в 100 % случаев. При этом использование IIб режима химиотерапии позволяло преодолевать полирезистентность МБТ к изониазиду в сочетании с другими ПТП в 100 %, полирезистентность к рифампицину в сочетании с другими ПТП – в 95 % и МЛУ – в 45 % случаев. Частота неустранимых побочных реакций не превышала 2 % [61–65]. При этом все авторы отмечают, кроме высокой бактерицидной активности в отношении МБТ и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и жидкостях легких и в клетках фагоцитарной системы, отсутствие гепатотоксичности и низкую частоту побочных действий, что важно при длительных курсах комбинированной химиотерапии.

Следовательно, фторхинолоны отвечают всем требованиям, предъявляемым к основным ПТП, как в отношении низкой частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ, так и высокой эффективности и небольшого числа побочных реакций и должны занять достойное место в стандартном режиме химиотерапии впервые выявленных больных и при рецидивах туберкулеза легких.

Показателен исторический опыт использования рифампицина в терапии пациентов с туберкулезом. Этот препарат был синтезирован *Maggi et al.* в 1965 г. и стал применяться в клинической практике с 70-х гг. XX в. Ведущий эксперт ВОЗ, *W.Fox*, рекомендовал

применять его только при хронических формах туберкулеза легких, придерживаясь мнения, что вначале надо исчерпать эффективность режима химиотерапии, включающего изониазид, стрептомицин и ПАСК, – стандартного в то время для впервые выявленных пациентов. И только после развития устойчивости МБТ к этим ПТП он предлагал задействовать рифампицин [66]. В нашей стране после клинических исследований, проведенных в 70-х гг. XX в. *А.Е.Рабухиным, А.Г.Хоменко* и *В.И.Чукановым* [2, 67–69], рифампицин в сочетании с изониазидом изначально был рекомендован в режимах химиотерапии для лечения впервые выявленных пациентов, что было закреплено в 1983 г. в Методических рекомендациях МЗ СССР, задолго до того как этот режим был рекомендован в 1998 г. экспертами ВОЗ в рамках стратегии DOTS [5].

В отношении фторхинолонов история вновь повторяется, и вновь экспертами ВОЗ новый эффективный препарат рекомендован для лечения хронических форм туберкулеза легких с МЛУ МБТ [8]. Необходимо отметить, что в показанных случаях фторхинолоны могут быть использованы в терапии этого контингента больных, но приоритет должен отдаваться их применению в стандартном режиме химиотерапии у впервые выявленных больных и при рецидивах туберкулеза легких. Фторхинолоны также могут быть включены в индивидуальные режимы химиотерапии у пациентов с туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, когда некоторые основные ПТП не показаны. Так, например, при патологии печени в остром периоде заболевания нельзя применять рифампицин, тогда как фторхинолоны не имеют противопоказаний. Это касается также больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы, наркоманией и алкоголизмом и пациентов пожилого и старческого возраста, у которых изониазид вызывает большое число нежелательных реакций [58].

При проведении IIб режима химиотерапии обосновано использование отечественных комбинированных противотуберкулезных препаратов ломекомба (ломефлоксацин, изониазид, пиразинамид, этамбутол и пиридоксина гидрохлорид) и протиокомба (протионамид, ломефлоксацин, пиразинамид, этамбутол и пиридоксин гидлохлорид). Их преимущества заключаются в оптимальном взаимодействии лекарств, предотвращении лекарственной устойчивости в результате монотерапии, снижении риска некорректного дозирования, упрощении практики лекарственного снабжения и оптимизации прямого и строго соблюдаемого контролируемого лечения. Проведенные в последнее время многоцентровые контролируемые клинические исследования в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и Кемерово доказали высокую эффективность этих препаратов во IIб режиме химиотерапии: прекращение бактериовыделения через 3 месяца интенсивной фазы лечения составляло 94–100 %, а закрытие каверн в легких – 55–60 % случаев [54–57, 70–72].

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях при значительном росте первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ и утяжелении клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких IIб режим химиотерапии должен быть основным стандартным для впервые выявленных больных и пациентов с рецидивом. Данные рекомендации изложены в Национальном руководстве по фтизиатрии 2007 г., где предлагается выделить всего 2 стандартных режима химиотерапии для данных категорий больных [58].

Режим химиотерапии I должен применяется для лечения больных с низким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. Это впервые выявленные пациенты с ограниченными (до 2 сегментов) процессами без деструкции легочной ткани и без бактериовыделения из регионов, где уровень первичной МЛУ не превышает 5 %. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация ПТП состоит из изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола.

Режим химиотерапии II показан больным с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. Это впервые выявленные больные и пациенты с рецидивами туберкулеза легких, проживающие в регионах, где уровень первичной МЛУ МБТ превышает 5 %. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация ПТП состоит из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина (амикацина), фторхинолона и / или протионамида.

В случаях деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов и при рецидивах туберкулеза в целях максимального достижения клинического излечения необходимо обязательное, по показаниям, использование методов коллапсотерапии и более широкое применение хирургических вмешательств.

Режим химиотерапии IV, включающий комбинации резервных ПТП, назначают больным с выделением МЛУ МБТ, определяемых классическим непрямым микробиологическим методом абсолютных концентраций, а также при использовании системы BACTEC или методов биочипов. В основном это больные различными формами деструктивного туберкулеза легких, ранее неэффективно леченные по I, IIa и III режимам химиотерапии, а также пациенты с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [15, 58].

Состав категории больных с МЛУ МБТ довольно неоднороден, однако среди них можно выделить 2 основные группы пациентов: с МЛУ МБТ в сочетании с другими основным ПТП (этамбутол и пиразинамид) и с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов [12, 13].

В.Ю.Мишин и др. в 2002 г. показали, что при МЛУ МБТ в сочетании с основным ПТП применение резервных ПТП позволяет абациллировать от 92 % больных. При наличии МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП химиотерапия с учетом количества резервных ПТП, к которым сохранилась чувстви-

тельность МБТ, оказалась неэффективной, и через 9 месяцев лечения было абациллировано только 8,6–12,9 % пациентов [13].

Обособление только больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в отдельную группу, на наш взгляд, не совсем обосновано, т. к. при этом не уделяется внимание пациентам с полирезистентностью МБТ, которые также эпидемиологически опасны и нуждаются в тех же мероприятиях инфекционного контроля. По данным ЦНИИТ РАМН, при микробиологическом исследовании ранее неэффективно леченных 130 больных деструктивным туберкулезом легких с продолжающимся бактериовыделением в возрасте 20–60 лет полирезистентность была установлена в 43,8 % случаев, а МЛУ – в 56,2 %. В 1-ю группу вошли 20 больных с полирезистентностью и 16 пациентов с МЛУ к другим основным ПТП (этамбутол, пиразинамид, стрептомицин). Вторую группу составили 37 больных с полирезистентностью и 57 пациентов с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. Эффективность химиотерапии резервными ПТП у больных 1-й группы с полирезистентностью и МЛУ находилась на уровне 98 и 82 %, в то время как у больных 2-й группы эти показатели составили соответственно 14,1 и 9,9 %. Следовательно, больные деструктивным туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ, относящиеся к 1-й группе, имели более оптимистичный клинический прогноз, потому что у них могут применяться комбинации резервных ПТП. У больных деструктивным туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ во 2-й группе клинический прогноз был неблагоприятным, и их лечение вызывало определенные трудности, т. к. использование полного набора резервных ПТП у них невозможно.

Таким образом, индивидуализированный режим химиотерапии должен применяться не только по отношению к больным с МЛУ, но и к пациентам с полирезистентностью с учетом всех параметров инфекционного контроля, как то изоляции в специализированных боксированных отделениях противотуберкулезных диспансеров на весь период сохраняющегося бактериовыделения и лечения. Лечение проводится согласно данным о лекарственной чувствительности МБТ и должно осуществляться в специализированных противотуберкулезных учреждениях, где проводится централизованный контроль качества микробиологических исследований и имеется необходимый набор резервных противотуберкулезных препаратов, таких как канамицин (амикацин), капреомицин, протионамид, фторхинолоны, циклосерин, ПАСК [15].

Варианты индивидуализированного режима химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих полирезистентные и МЛУ МБТ к основным ПТП, представлены в табл. 2.

Негативное воздействие полирезистентности и МЛУ МБТ к 2 основным ПТП – изониазиду и рифампицину – на эффективность лечения можно считать доказанным. Однако имеющиеся факты не позволяют согласиться с тем, что результаты химиотерапии даже при правильной методике лечения зависят исключительно от чувствительности МБТ к ПТП. При хроническом туберкулезном процессе с развитием фиброзных изменений в легочной ткани нарушаются кровоснабжение и лимфообращение в зоне поражения, что значительно замедляет диффузию лекарственных средств. Это приводит к тому, что даже изониазид, обладающий бактерицидным действием и высокой проницаемостью, находится в стенке и содержимом фиброзной каверны в более, по сравнению с сывороткой крови, низкой концентрации, которая не способна быстро подняться до оптимального уровня – пика. В то же время при наличии устойчивости МБТ к ПТП снижается эффективность лечения даже в тех случаях, когда применяются ПТП, к которым чувствительность сохранена. Это может быть обусловлено их перекрестными взаимоотношениями, а также изменениями метаболизма устойчивой бактериальной клетки [2, 3, 7].

Таблица 2
Режимы химиотерапии больных туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ МБТ к основным ПТП

Характер лекарственной устойчивости МБТ	Варианты режима химиотерапии
HS	RZEFqK
HZS	REFqKPt
HES	RZFqKPt
HZES	RFqKPtCs(Pas)
RS	HZEFqK
RZS	HEFqKPt
RES	HZFqKPt
RZES	H FqKPtCs(Pas)
HRS	ZEFqKPt
HRZS	EFqKPtCs(Pas)
HRES	ZFqKPtCs(Pas)
HRZES	EFqKPtCs{Pas}
HRZES	FqK(Cap)PtCsPas

Морфологические исследования легких пациентов, длительно лечившихся резервными противотуберкулезными препаратами, также подтверждают отсутствие заживления при обширных казеозных очагах и фиброзно-кавернозном процессе. Это ставит вопрос об обязательном применении хирургических методов лечении этой группы больных, которые всегда являлись приоритетом отечественной фтизиатрии [73, 74]. Оперативное вмешательство необходимо осуществлять до развития осложнений и состояний, которые могут ему воспрепятствовать. Роль ПТП при терапии пациентов с такими формами туберкулеза переоценена. Поэтому при развитии хронического деструктивного процесса с выделением МЛУ МБТ, если не удается добиться стабилизации заболевания и прекращения бактериовыделения с помощью ПТП, в том числе и резервных, необходимо оперативное вмешательство. Если не выполнить операцию вовремя, приходится выполнять

обширные вмешательства, которые приводят к выраженным анатомическим дефектам и функциональным нарушениям, – это менее совершенный тип заживления, который способен нанести здоровью пациента значительный ущерб. Поэтому задача фтизиатра при лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ – своевременно определить необходимость оперативного вмешательства. При этом следует подчеркнуть, что после операции курс химиотерапии должен занимать не менее 8–10 месяцев [58].

Общая длительность лечения определяется исходным характером и распространенностью специфического процесса в легких, характером лекарственной устойчивости МБТ, темпами и сроками рассасывания патологических изменений и закрытия каверн в легких, прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания, а также возможностью применения коллапсотерапии и хирургического лечения. Из-за большой опасности низкой эффективности комбинации резервных ПТП, а также рецидивов туберкулеза, вызванного множественно устойчивым возбудителем, химиотерапия проводится не менее 12–18 месяцев [58].

Выявление МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов крайне осложняет для врача возможности проведения химиотерапии. Порой сохраняется чувствительность к отдельным резервным ПТП. При этом режим химиотерапии носит вынужденный характер и может включать их комбинацию с некоторыми основными, такими как пиразинамид и этамбутол. Лекарственная устойчивость к ним и ПАСК развивается довольно медленно, в то же время в какой-то степени предупреждается резистентность к другим ПТП. Комбинация пиразинамида, этамбутола, фторхинолона и капреомицина проявляет активность и против штаммов с МЛУ МБТ, но, к сожалению, не достигает уровня эффективности комбинации изониазида, рифампицина и пиразинамида в отношении чувствительного возбудителя [21]. Вынужденные режимы химиотерапии особенно важны при подготовке больных к оперативным вмешательствам и в послеоперационном периоде (табл. 3) [58].

Таблица 3
Вынужденные режимы химиотерапии при МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов

Характер МЛУ МБТ	Варианты режимов химиотерапии
HRSZEKPt	EPasCapCsFq
HRSZEKCs	EPasCapPtFq
HRSZEKPas	E(Z)CapPtCsFq
HRSZEKCap	E(Z)PasCapPt(Cs)Fq
HRSZEKFq	E(Z)PasCapPtCs
HRSZEKPtCs	E(Z)PasCapFq
HRSZEKPtCsPas	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasCap	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasCapFq	EZPasCap

Таким образом, в первом десятилетии XXI в. отмечается снижение эффективности химиотерапии, что связано с неуклонным нарастанием уровня первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ. Создавшиеся эпидемиологические условия диктуют необходимость пересмотреть, в первую очередь, существующие стандартные режимы химиотерапии, что позволит добиться клинического излечения у большего числа пациентов и тем самым предотвратить формирование неизлечимых хронических форм туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ, а, следовательно, выполнить основную задачу химиотерапии – предотвратить распространение заразных форм заболевания.

Литература

1. *Рабухин А.Е.* Химиотерапия больных туберкулезом легких. М.; 1970.
2. *Хоменко А.Г.* Химиотерапия туберкулеза легких. М.; 1980.
3. *Мишин В.Ю.* Лечение больных туберкулезом легких: Учеб.-метод. пособие для врачей. М: МГМСУ; 2006.
4. Химиотерапия при туберкулезе легких: Методические указания МЗ СССР. М.; 1963.
5. Химиотерапия больных туберкулезом легких: Методические рекомендации МЗ СССР. М.; 1983.
6. *Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Мишин В.Ю. и др.* Эффективность применения офлоксацина в комплексном лечении больных туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхолегочной инфекцией. Новые лекарств. препараты 1995; 11: 13–20.
7. *Мишин В.Ю.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: Учеб. пособие для врачей. М: МГМСУ; 2005.
8. Guidelines for the management of drug-resistant TB. Jeneva: WHO; 1997.
9. Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects. For the management of multidrag-resistant tuberculosis (MDR-TB). Jeneva: WHO; 1997.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world-wide. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 55: 301–305.
11. *Migliori G.B., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M.C.* 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? Eur. Respir J. 2007; 29 (3): 423–427.
12. *Мишин В.Ю.* Лекрственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Пульмонология 2001; 4: 40–46.
13. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А.* Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18–23.
14. *Mishin V.Y.* Chemotherapy efficacy in TB patients resistant to major and reserve drugs. In: Abstracts 15th ERS annual congress. Copenhagen; 2005.
15. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской федерации". М.; 2003.
16. *Canettl G., Rist N., Grosset J.* Primary drug resistance in tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis. 1964; 90 (2): 792–799.
17. *Бастиан И., Портале Ф.* (ред.). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. М.; 2003.

18. *Grosset J.* Basis for short-course chemotherapy. Chest 1981; 80: 719–720.
19. *Fox W.* Whither short-course chemotherapy. Br. J. Dis. Chest. 1981; 75 (4): 331–357.
20. Guidelines for national programmers. Treatment of tuberculosis. Jeneva: WHO; 1997.
21. *Мишин В.Ю.* Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.; 2007.
22. *Canetti G.* The J.Burns Ambtrson lecture: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1965; 92: 687–703.
23. *Мишин В.Ю., Стрелис А.К., Чуканов В.И. и др.* Лекции по фтизиопульмонологии. М.; 2006.
24. *Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И.* Казеозная пневмония (патологическая анатомия, патогенез, диагностика, клиника и лечение). М.; 2005.
25. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж; 2007.
26. *Вылегжанин С.В.* Инволюция туберкулеза при контролируемой химиотерапии укороченной длительности у впервые выявленных больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
27. *Казенный Б.Я.* Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
28. *Тунгусова О.С.* Молекулярно-генетические аспекты развития лекарственной устойчивости в условиях угрозы развития эпидемии туберкулеза в Архангельской области: Автореф. дис. ... докт. мед наук. Архангельск; 2004.
29. *Филатова М.С.* Особенности течения и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед наук. М.; 2004.
30. *Данилова Е.В.* Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2005.
31. *Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е.* Характеристика больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. В кн.: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. М.; 2006. 117–118.
32. *Мишин В.Ю.* Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл. туб. 2001; 3: 22–29.
33. *Макиева В.Г.* Течение и эффективность комплексного лечения больных остропрогрессирующим туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
34. *Кибрик Б.С., Челнокова О.Г.* Остропрогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. Ярославль; 2005.
35. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2005 году. Воронеж; 2006.
36. *Жестовских С.В.* Диагностика и течение рецидивов туберкулеза органов дыхания в период напряженной эпидемической ситуации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
37. *Мишин В.Ю., Жестовских С.Н.* Рецидивы туберкулеза органов дыхания. Пробл. туб. и болезни легких 2004; 4: 11–13.
38. *Мишин В.Ю., Комисарова О.Г.* Эффективность IIб режима химиотерапии при лечении больных с рецидивами туберкулеза легких. В кн.: Сборник трудов международной науч.-практич. конференции Сибирского государственного медицинского университета. Томск; 2004: 115–116.
39. *Комиссарова О.Г.* Особенности течения процесса и эффективность лечения рецидивов туберкулеза легких у больных с различным уровнем генерации оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
40. *Мишин В.Ю.* Казеозная пневмония: современные аспекты патогенеза, клиники и лечения. В кн.: IV Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тезисы докладов. Йошкар-Ола; 1999. 71.
41. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И.* Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн.: X Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб. 2000. 293.
42. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (4): 603–662.
43. *Frieden T.,* ed. Toma's Tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring – questions and answers. Jeneva: WHO; 2004.
44. *Hooper D.C., Wolfson J.F.* Fluoroquinolone antimicrobial agents. N. Engl. J. Med. 1991; 324 (6): 384–394.
45. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.; 1998.
46. *Yew W.W., Chan C.K., Chau C.H. et al.* Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest 2000; 117 (3): 744–751.
47. *Berning S.* The role of fluorquinolones in tuberculosis today. Drugs 2001; 61 (1): 9–18.
48. *Решетняк В.И., Соколова Г.Б.* Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза. Антибиотики и химиотер. 2003; 3: 5–11.
49. *Падейская Е.Н.* Таваник – возможности в терапии туберкулеза. Качеств. клин. практика 2003; 1: 4–12.
50. *Casal M., Rodrigues I., Guttierrez J. et al.* In vitro activity of antimicrobial against mycobacterium. Drugs Exp. Clin. Res. 1988; 24: 741–745.
51. *Leysen D.S., Haemers A., Parryn S.A.* Micobacteria and new quinolones. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33 (1): 26–31.
52. *Chun H., Shon, J., Yoon Y. et al.* Pharmacokinetics of ofloxacin in patients with multi-drug resistant tuberculosis. Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 71 (2): 85.
53. *Zhanel G.C., Ennis k., Vercaigne L. et al.* A critical review of fluoroquinolones. Focus on respiratory tract infections. Drugs 2002; 62 (1): 13–59.
54. *Мишин В.Ю., Комисарова О.Г., Багдасарян Т.Р., Мохирева Л.В.* Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 230.
55. *Краснов В.А., Свистельник А.В., Степанов Д.В., Мохирева Л.В.* Эффективность и безопасность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и высоким риском развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. А кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 181–182.

56. *Левашов Ю.Н., Елькин А.В., Скворцова Л.А. и др.* Оценка эффективности и безопасности комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 196.
57. *Смердин А.В., Чернов М.Т., Иванова О.В. и др.* Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. В кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 305.
58. *Перельман М.И.* (ред.). Фтизиатрия: Национальное руководство. М.; 2007.
59. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2007. 1037–1039.
60. *Мишин В.Ю., Корнеев А.А., Иониади-Кизнер. А.И. и др.* Таривид в комплексном лечении больных туберкулезом легких в сочетании с неспецифической бронхолегочной инфекцией. В кн.: II Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 1995. 249.
61. *Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др.* Эффективность нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов в лечении больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. В кн.: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. М.; 2006. 109–110.
62. *Мишин В.Ю., Кононец А.С., Комиссарова О.Г. и др.* // Эффективность IIб стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник науч. трудов. Казань; 2007. 169.
63. *Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И.* Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Рус. мед. журн. 2007; 15 [18 (299)]: 1302–1305.
64. *Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е., Амирова З.Р.* Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза. В кн.: XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник науч. трудов. Казань; 2007. 190.
65. *Мишин В.Ю., Комисарова О.Г., Голубева Л.И., Мохирева Л.В.* Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 230–231.
66. *Fox W.* Advances in the treatment of respiratory tuberculosis. Practitioner 1970; 205: 502.
67. *Рабухин А.Е., Гольдштейн В.Д., Прохоров Е.П. и др.* Опыт применения рифампицина при туберкулезе легких. В кн.: Вопросы химиотерапии туберкулеза. М.; 1972. 7–19.
68. *Хоменко А.Г.* Рифампицин в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1978; 6: 114–120.
69. *Чуканов В.И.* Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с использованием рифампицина и индивидуализацией длительности лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М.; 1983.
70. *Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др.* Эффективность комбинированного препаратам ЛОМЕКОМБ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов. М.; 2006. 190.
71. *Келасова Н., Аксенова В.* Эффективность лечения препаратом "Ломекомб" молодых больных туберкулезом легких. Врач 2007; 8: 32–34.
72. *Мишин В.Ю., Комисарова О.Г., Голубева Л.И., Мохирева Л.В.* Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулеза легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. М.; 2008. 230–231.
73. *Богуш Л.К.* Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.; 1979.
74. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких: Метод. рекомендации / Перельман М.И., Наумов В.Н., Стрельцов В.П. и др. М.; 2000.

Поступила 28.04.08
© Мишин В.Ю., 2008
УДК 616.24-002.5-085.2/.3

Б.И.Гельцер, Т.А.Бродская, В.А.Невзорова, Е.В.Моткина

Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

B.I.Geltser, T.A.Brodskaya, V.A.Nevzorova, E.V.Motkina

Evaluation of the central arterial pressure in patients with bronchial asthma

Summary

The purpose of this work was to study the central arterial pressure (CAP) and its correlation with peripheral arterial pressure (PAP) and aortic stiffness in patients with bronchial asthma (BA). We examined 45 asthmatic patients and 25 healthy volunteers using noninvasive arteriography (TensioClinic TL1 arteriograph, TensioMed, Hungary). Aortic stiffness parameters and aortic systolic arterial pressure (SAP) were measured. We estimated a difference between the central SAP and the peripheral SAP (ΔSAP) and calculated index of CAP to PAP conformity (IC). According to the indirect arteriography, the central (aortic) SAP was 20 to 40 % higher in majority of patients with exacerbation of severe and moderate BA compared to the normal level. During BA exacerbation, ΔSAP was significantly decreased and IC was increased in comparison with the healthy persons in whom ΔSAP was 10.2 ± 2.1 mm Hg. This indicates abnormal CAP/PAP ratio in BA exacerbation. In stable BA, CAP, PAP, ΔSAP, and IC did not differ from control values; this assumes transitory character of hemodynamic disorders in BA exacerbation. The degree of increase in aortic SAP during BA exacerbation is thought to be closely connected with abnormal mechanical properties of the arterial walls. This was confirmed by significant correlations between aortic SAP and hypoxemia, systemic inflammation, oxidative stress, and hyponitrooxidemia. These factors could play an important role in the pathogenesis of growth in aortic SAP in BA patients.

Резюме

Целью работы было исследование центрального артериального давления (ЦАД), его взаимосвязи с периферическим артериальным давлением (ПАД) и показателями жесткости аорты у больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 45 больных БА и 25 здоровых добровольцев соответствующего возраста методом неинвазивной артериографии (артериограф *TensioClinic TL1, TensioMed*, Венгрия) с определением показателей жесткости аорты и аортального систолического артериального давления (САД). Оценивали разницу между центральным и периферическим САД (ΔСАД). Рассчитывали индекс соответствия ЦАД и ПАД (ИС). По данным непрямой артериографии, у большинства больных среднетяжелой и тяжелой БА в периоде обострения повышено центральное (аортальное) САД на 20–40 % от нормы. В период обострения БА показатель взаимоотношения между центральным и периферическим САД (ΔСАД) резко снижен и повышен ИС, по сравнению со здоровыми лицами, у которых ΔСАД составляет 10,2 ± 2,1 мм рт. ст. Это указывает на диспропорцию соотношений ЦАД и ПАД при обострении БА. В период ремиссии показатели ЦАД, ПАД, ΔСАД и ИС не отличаются от контрольных значений, что свидетельствует о транзиторном характере нарушений гемодинамики в период обострения БА. Выраженность повышения аортального САД при обострении БА тесно связана с нарушением механических свойств артериального русла, о чем свидетельствуют достоверные корреляции ЦАД с показателями жесткости аорты. В ходе корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между показателями аортального САД и уровнями гипоксемии, системного воспаления, оксидативного стресса и гипонитрооксидемии, что может свидетельствовать о важной роли перечисленных факторов в патогенезе повышения аортального САД у больных БА.

В настоящее время известно, что артериальное давление (АД), измеренное только на плечевой артерии, не может рассматриваться в качестве универсального критерия оценки гемодинамического статуса. Все чаще появляются публикации о том, что показатели центрального артериального давления (ЦАД) имеют существенно большую ценность в отношении неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, чем периферическое артериальное давление (ПАД) [1–4]. По данным крупных эпидемиологических исследований (COMPILOR, ASCOT-CAFE, *Strong Heart Study* и др.), ЦАД более прочно связано с гипертрофией сосудистой стенки, выраженностью атеросклеротического поражения артерий и частотой сердечно-сосудистых осложнений, чем ПАД и некоторые другие классические факторы риска [1–4]. В качестве целевого критерия эффективности сосудотропной терапии рекомендуется использовать именно ЦАД, а не ПАД [1, 5, 6].

Сегодня известно, что величина АД не является постоянной на протяжении всего артериального русла и ее изменения определяются, прежде всего, различием в уровнях жесткости артериальной системы, что обусловлено снижением количества эластических элементов в сосудистой стенке от проксимальных до периферических артерий [1, 5]. Это в свою очередь связано с генетически детерминированной гетерогенностью различных артериальных участков. Большое значение имеет также феномен отражения пульсовой волны. Падающая волна давления, распространяясь от сердца по артериальной системе, заметно усиливается в направлении периферических артерий [5–7]. Таким образом, амплитуда волны давления в периферических артериях нарастает и становится выше, чем в центральных. В норме различия в жесткости сосудов, силе и скорости отражения пульсовой волны по ходу артериального русла приводят к отрицательной разнице

между систолическим АД (САД) в аорте и плечевой артерии. Данные механизмы лежат в основе феномена амплификации. Так, у здоровых молодых людей САД в плечевой артерии выше, чем в аорте на 10–20 мм рт. ст. [1, 3, 5, 8].

В патологических условиях соотношение между ЦАД и ПАД может нарушаться вплоть до их инверсии, что является одним из показателей транзиторного или стабильного нарушения механических свойств артериального русла [5]. Эти изменения имеют важное клиническое значение, поскольку именно ЦАД, а не ПАД определяет постнагрузку на левый желудочек сердца (ЛЖ) и наиболее тесно коррелирует с его массой и жесткостью аорты – независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 9, 10]. Таким образом, изучение аортального АД и его соотношения с ПАД может дать более ценную информацию о состоянии центральной гемодинамики, чем оценка только брахиального АД.

Известно, что в период обострения БА резко возрастает кардиоваскулярный риск в связи с такими патофизиологическими проявлениями заболевания, как гипоксемия, нейрогуморальная активация, системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, кардиотоксические эффекты симпатомиметиков и др. [11–13]. В единичных исследованиях зарегистрировано транзиторное повышение жесткости аорты при обострении БА [14], однако в литературе отсутствуют сведения о состоянии ЦАД у данной категории больных.

Цель настоящей работы состояла в оценке ЦАД, его взаимосвязи с ПАД и показателями жесткости аорты у пациентов с БА.

Материалы и методы

Обследованы 45 больных БА, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Городской клинической больницы № 1 г. Владивостока. Средний возраст больных составил 46,0 ± 3,5 года, среди них мужчин было 21 (44,4 %), женщин – 24 (56,6 %). Диагноз БА устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA. Были выделены группы пациентов со среднетяжелым – 1-я группа (26 человек) и тяжелым – 2-я группа (19 человек) течением БА. Данные обследованных пациентов представлены в табл. 1. Все они получали стандартную терапию, соответствующую степени тяжести заболевания. В исследование не включали пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Больные БА были обследованы дважды: при поступлении в стационар на фоне обострения и в фазе ремиссии. Контрольную группу составили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Обследование проводилось в одно и то же время суток, после 20-минутного отдыха, в положении сидя. Накануне, минимум за 2 ч, был исключен прием всех препаратов, кофе, курение.

Таблица 1
Характеристика обследованных больных БА

Показатель	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
Количество пациентов	26	19
Женщины	15	9
Мужчины	11	10
Возраст	45,80 ± 3,50	48,40 ± 4,10
Курение, %	31,27	39,14
активные курильщики, %	22,50	10,27
бывшие курильщики, %	77,50	89,73
Длительность курения, лет	17,94 ± 2,20	20,42 ± 1,30
Индекс курения, усл. ед.	156,21 ± 12,50	204,00 ± 15,20
Длительность кашля, лет	17,68 ± 2,0	20,12 ± 2,30
Длительность одышки и / или приступов удушья, лет	10,47 ± 0,60	18,25 ± 1,80
Эмфизема легких, %	69,44	100
Повышение гематокрита, %	36,72	52,23
Повышение СОЭ, %	39,23	47,05
Эозинофилия, %	41,20	56,76
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	67,23 ± 2,12	56,40 ± 1,61

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия), в котором используется высокочувствительный осциллометрический пьезорезистивный датчик с частотой дискретизации сигнала 200 Гц, производилась регистрация колебаний плечевой артерии и аорты. Соответствующие сигналы визуализировались в виде графического изображения пульсовых волн. Оценке подлежала форма пульсовой кривой, ее амплитуда, длительность периода изгнания ЛЖ (ПИЛЖ), время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, величины АД в плечевой артерии, пульсового давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

На основании контурного анализа аортальной и брахиальной пульсовых волн определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА, м/с) и индекс аугментации (ИА, %) [5, 15]. Центральное (аортальное) САД (мм рт. ст.) рассчитывалось автоматически с учетом разницы между брахиальным и аортальным ИА, скоростными показателями распространения пульсовых волн в аорте и плечевой артерии и корригирующих коэффициентов, полученных на основании инвазивных артериографических исследований [15, 16].

Разницу между САД, определенным в аорте и в плечевой артерии (ΔСАД), находили простым вычитанием по формуле [17]:

ΔСАД (мм рт. ст.) = САД в аорте – САД в плечевой артерии.

Вычисляли индекс соответствия (ИС) центрального САД периферическому по формуле:

ИС (у. е.) = (САД в аорте / САД в плечевой артерии) × 100.

Сатурацию кислорода крови (SaO_2) измеряли пальцевым пульсоксиметром 9500 ONYX (*Nonin*

Medical, США). Содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) в плазме крови изучали методом *Greiss* на микропланшетном спектрофотометре *Microplate Reader 600* (*Dynatech*, Германия). Уровни цитокинов фактора некроза опухоли α (TNF-α) и интерлейкина-10 (IL-10) в плазме крови определяли методом ИФА на иммуноферментном анализаторе *Multiscan* (Финляндия) с реактивами *R&D Diagnostics Inc.* (США). Рассчитывали соотношение TNF-α / IL-10, или цитокиновый индекс (ЦИ), как показатель системного воспаления. Общую оксидантную (ООА) и общую антиоксидантную (ОАА) активность в плазме крови исследовали спектрофотометрическим методом (по *П.А.Лукьянову* [18–20]). Баланс между ними оценивали по оксидативному индексу (ООА / ОАА).

Результаты обрабатывали с использованием программы *Statistica 6.0*. Значения представлены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение от средней ($M \pm \sigma$). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в период обострения у всех больных среднетяжелой и тяжелой БА аортальное АД было достоверно выше, чем у здоровых лиц (табл. 2, рисунок). Причем увеличение ЦАД коррелировало со степенью тяжести заболевания, и в группе пациентов с обострением тяжелой БА его значение превосходило контрольный уровень на 40 %. Несмотря на значительное повышение ЦАД при обострении, в период ремиссии у подавляющего большинства пациентов уровень аортального САД приближался к нормальному и достоверно не различался между I и II группами, что свидетельствует о транзиторном характере систолической аортальной гипертензии.

В то же время САД, измеренное на плечевой артерии, повышалось только у пациентов с обострением тяжелой БА, а при среднетяжелой форме заболевания наблюдалась лишь тенденция к его росту. В период ремиссии в обеих группах пациентов фиксировались значения брахиального АД, соответствующие контрольному уровню.

В фазе обострения БА показатель ΔСАД, отражающий разницу между ЦАД и ПАД, в целом среди больных был достоверно ниже, чем в группе контроля, а у пациентов с тяжелой БА физиологические различия между этими параметрами практически нивелировались (рисунок). Более того, в 22 % случаев величина ЦАД превосходила уровень ПАД. При этом прослеживалась отчетливая тенденция к нарастанию значения ИС, что отражало диспропорцию соотношения центрального и периферического АД в период обострения заболевания. В фазе ремиссии улучшение клинического состояния больных сопровождалось нормализацией не только ЦАД, но и индексов его соответствия периферическому АД.

Известно, что величина аортального САД может значительно варьировать в зависимости от силы и объема сердечного выброса, длительности ПИЛЖ, степени периферического сосудистого сопротивления, амплитуды отраженной волны, ЧСС и др. [12, 20]. Основное значение в ряду этих факторов принадлежит жесткости артерий. Нами установлено, что у больных БА в период обострения жесткость аорты была достоверно большей, чем у здоровых лиц (табл. 2). Это выражалось в увеличении СПВА и ИА как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении заболевания ($p < 0{,}001$). При этом СПВА у пациентов с тяжелой БА почти в 2 раза превосходила СПВА у здоровых лиц. Независимо от уровня повышения ригидности артериального русла при обострении, в период ремиссии СПВА и ИА приближались к контрольным величинам. Результаты корреляционного анализа показали, что при БА степень роста САД в аорте была тесно взаимосвязана с основными показателями ее жесткости (табл. 3). Сильная прямая

Таблица 2

Параметры непрямой артериографии и иммунобиохимические показатели у больных БА

Показатели	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА	Контроль
САД в аорте, мм рт. ст.	136,2 ± 7,6* 117,8 ± 7,1**	156,6 ± 10,9* 118,1 ± 4,8**	112,5 ± 6,4
САД в плечевой артерии, мм рт. ст.	139,8 ± 11,4 125,6 ± 6,7	155,6 ± 13,5* 127,2 ± 3,8**	123,7 ± 7,8
ΔСАД, мм рт. ст.	–4,5 ± 2,7* –7,2 ± 3,6	+0,6 ± 2,8* –8,3 ± 2,1**	–10,2 ± 4,1
ИС, у. е.	96,9 ± 2,4* 94,3 ± 2,1	101 ± 1,5* 92,3 ± 1,8**	91,4 ± 2,8
СПВА, м/с	7,47 ± 1,2* 6,3 ± 1,2*	10,5 ± 1,3* 6,1 ± 1,05**	6,2 ± 1,1
ИА, %	–25,1 ± 8,2* –38,6 ± 6,7**	14,4 ± 5,8* –54,3 ± 7,8*, **	–40,9 ± 8,1
SaO_2, %	91,4 ± 2,1* 95,8 ± 1,9	82,7 ± 2,5* 92,6 ± 1,388	96,3 ± 2,6
NOn^-, ммоль/л	12,0 ± 0,88* 16,2 ± 1,1	6,25 ± 0,5* 7,8 ± 0,38*	18,6 ± 0,96
ЦИ, у. е.	84,5 ± 5,2* 3,8 ± 0,26*, **	112,1 ± 7,3* 8,2 ± 0,9*, **	0,42 ± 0,029
ООА / ОАА, у. е.	0,71 ± 0,02* 0,62 ± 0,01	0,97 ± 0,03* 0,88 ± 0,03*	0,58 ± 0,02

Примечание: вверху представлены показатели в период обострения БА, внизу – в период ремиссии. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных БА и контролем; ** – между периодом обострения и ремиссии; $p < 0{,}05$.

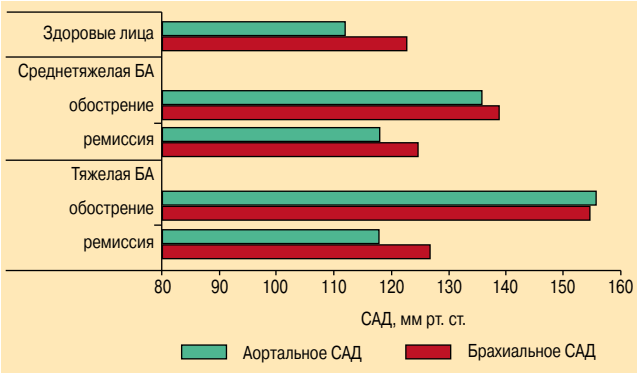


Рисунок. Соотношение центрального и периферического систолического артериального давления у здоровых лиц и больных БА

Таблица 3

Значения коэффициента корреляции (r) между параметрами непрямой артериографии и некоторыми клинико-лабораторными показателями у больных БА

Показатели	Тяжесть БА	Длительность	NOn^-	SaO_2	ЦИ	ООА / ОАА
САД в аорте	0,59**	0,31*	–0,48**	–0,84***	0,86***	0,49**
САД в плечевой артерии	0,63**	0,36*	–0,49**	–0,86***	0,86***	0,54**
ΔСАД	0,54**	0,27	–0,38**	–0,83***	0,84***	0,44**
ИС	0,43**	0,13	–0,36*	–0,77***	0,85***	0,42**
СПВА	0,61**	0,28	–0,43**	–0,84***	0,80***	0,49**
ИА	0,47**	0,11	–0,29	–0,79***	0,78***	0,31*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

корреляция имела место между уровнем ЦАД и СПВА – прямым маркером жесткости ($r = 0,88$; $p < 0,001$), а также ЦАД и ИА – количественным выражением взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Кроме того, индексы ΔСАД и ИС, характеризующие взаимосвязь ЦАД и ПАД, в значительной мере зависели от СПВА и ИА ($r = 0,85$ и $r = 0,89$ соответственно; $p < 0,001$). Таким образом, у больных БА избыточная жесткость сосудов является ключевым фактором, влияющим на формирование систолической аортальной гипертензии.

По данным нашего исследования, при обострении БА на фоне гипоксемии наблюдались резкий дисбаланс в пулах цитокинов с преобладанием провоспалительной фракции, выраженный оксидативный дисбаланс, нарушение нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия (табл. 2). Причем все эти нарушения были тесно связаны с тяжестью заболевания и отчетливо изменялись от стадии обострения к ремиссии. В частности, значение ЦИ, характеризующего баланс про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови, при обострении тяжелой БА превышало контрольный уровень более чем в 100 раз и в 15 раз – в период ремиссии. Оценка оксидативного стресса выявила преобладание прооксидантных процессов у всех пациентов в период обострения с максимальной выраженностью при тяжелом течении БА. Суммарный уровень метаболитов NO в крови был снижен у всех обследованных в период обострения и наиболее существенно – при обострении тяжелой БА. Обращает на себя внимание факт, что у большинства пациентов с тяжелым течением БА в период ремиссии показатели SaO_2, ЦИ, NOn^- и ООА / ОАА не достигали контрольного уровня, что может свидетельствовать о сохраняющихся нарушениях метаболического статуса у таких пациентов.

Корреляционный анализ позволил выявить достоверные взаимосвязи показателей ЦАД с уровнем гипоксемии, концентрацией в крови продуктов оксидативного стресса, системного воспаления, метаболитов NO (табл. 3). При этом корреляция максимальной интенсивности имела место между ЦАД и SaO_2, ЦАД и ЦИ. Таким образом, можно предположить, что транзиторное повышение аортального САД в период обострения БА обусловлено и реализацией патобиохимических процессов, связанных с активацией известных факторов агрессии БА. Важно отметить, что вслед за ослаблением влияния этих факторов в период ремиссии состояние центральной гемодинамики у пациентов нормализуется, что свидетельствует, прежде всего, о функциональном характере систолической аортальной гипертензии при обострении БА и отсутствии выраженных анатомоморфологических изменений в крупных артериях.

Заключение

1. По данным непрямой артериографии, в период обострения среднетяжелой и тяжелой БА центральное (аортальное) САД увеличивается на 20–40 % от нормы, резко снижается ΔСАД и повышается ИС, что указывает на диспропорцию соотношений ЦАД и ПАД. Нормализация этих показателей в фазе ремиссии свидетельствует о транзиторном характере систолической аортальной гипертензии.
2. Избыточная артериальная ригидность и ускоренное отражение пульсовой волны (увеличение СПВА и ИА), развивающиеся в период обострения БА, оказывают существенное влияние на уровень повышения ЦАД.
3. По данным корреляционного анализа, у большинства больных БА выявлены взаимосвязи между показателями ЦАД, ΔСАД, ИС и уровнями гипоксемии, системного воспаления, оксидативного стресса и гипонитрооксидемии, что свидетельствует о важной роли этих факторов в патогенезе транзиторной систолической аортальной гипертензии.

Литература

1. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. Hypertension 2007; 50: 197.
2. *Лопатин Ю.М.* Значение измерения центрального артериального давления при артериальной гипертонии. Кардиология 2006; 12: 48–52.
3. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.

4. *Бойцов С.А.* Исследование ASCOT как аргумент в борьбе "нового" со "старым" и шаг к переоценке "системы ценностей". Consilium Medicum. Артер. гипертенз. 2006; 8 (11): 42–47.
5. *Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.* The European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur. Heart J. 2006; 27 (21): 2588–2605.
6. *Mitchell G.F., Guo C.-Y., Kathiresan S. et al.* Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: The Framingham Heart Study. Hypertension 2007; 49: 1285–1290.
7. *Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L. et al.* The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. J. Physiol. 2000; 525; 1: 263–270.
8. *Wilkinson I.B., Franklin S.S., Hall I.R. et al.* Fourth Workshop on Structure and Function of Large Arteries: Part III: Pressure amplification explains. Why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. Hypertension 2001; 38: 1461–1466.
9. *Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al.* Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation 2004; 109: 184–189.
10. *Зусманович Ф.Н.* Генез артериального давления с позиций биоинформатики. Вестн. новых мед. технол. 2002; 9 (2): 15–21.
11. *Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D.* Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? Int. J. Epidemiol. 2004; 33 (4): 743–748.
12. *Лышова О.В., Провоторов В.М.* Сердечные аритмии у больных обструктивными заболеваниями дыхательной системы и гипертензией малого круга кровообращения. Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья 2006; 12: 21–25.
13. *Бобров Л.Л., Обрезан А. Г., Середа В.П.* Состояние диастолической функции левого желудочка у больных бронхиальной астмой. Клинич. медицина 2003; 81 (5): 35–40.
14. *Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В.* Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме. Клин. мед. 2007; 6: 17–23.
15. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. http://www.tensiomed.com/eng/tclin.
16. *Lannert A.,* ed. The importance of arterial stiffness measurement. TensioMed Arteriograph. Hungarian Arterial Stiffness Society; 2007.
17. *O'Rourke M.F., Nichols W.W., Safar M.E.* Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. J. Hypertens. 2004; 22: 1633–1634.
18. *Гельцер Б.И., Бродская Т.А.* Состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией. Клин. мед. 2005; 7: 17–23.
19. *Моткина Е.В.* Состояние функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой тяжелого течения: дис.... канд. мед. наук. Владивосток; 2006.
20. *Лупач Н.М., Потапов В.Н., Хлудеева Е.А. и др.* Оксидантный статус и эндотелиальная дисфункция у больных стабильной стенокардией. Бюлл. Физиол. Патол. Дыхания 2007; 25: 51–54.
21. *Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В.* Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Тер. Арх. 2007; 3: 76–84.
22. *Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A.* Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 5 (25): 932–943.
23. *Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотникова И.В.* Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 4: 24–28.
24. *Kass D.A.* Ventricular arterial stiffening. Integrating the pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. Hypertension 2005; 46: 185–192.
25. *Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др.* Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология 2002; 11: 73–84.

Поступила 09.10.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-07:616.12-008.331-073

Н.И.Капранов[1], Н.Ю.Каширская[1], А.М.Радионович[1], Е.Л.Амелина[2], А.Г.Чучалин[2], Т.Е.Гембицкая[3], А.Г.Черменский[3], А.В.Орлов[4], G.Varoli[5], P.Monici Preti[5]

Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом

1 – ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН", Москва, РФ;
2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, РФ;
3 – НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, РФ;
4 – Городская детская больница Св. Ольги, Санкт-Петербург, РФ;
5 – Medical Department Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy

N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya, A.M.Radionovich, E.L.Amelina, A.G.Chuchalin, T.E.Gembitskaya, A.G.Chermenskiy, A.V.Orlov, G.Varoli, P.Monici Preti

Clinical importance of special aerosol formulation of tobramycin for treatment of chronic pulmonary disease in patients with cystic fibrosis

Summary

The aim of this study was to evaluate clinical efficacy and safety of highly concentrated inhaled solution of tobramycin (Bramitob®, Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy) in patients with cystic fibrosis (CF). This was 24-wk multicenter international double-blind placebo-controlled randomized trial in parallel groups. In this study, 247 patients aged 6–45 yrs with Pseudomonas aeruginosa yielded in sputum and FEV_1 40 % to 80 % pred. were randomized in 2 groups: those inhaling aerosol tobramycin (161 patients, mean age, 14.8 ± 5.7 yrs) or placebo (84 patients, mean age, 14.7 ± 6.6 yrs). Tobramycin 300 mg b.i.d. was given at the time of basic and antipseudomonal therapy. Efficacy criteria were as follows: lung ventilation parameters, sputum culture and yielding P. aeruginosa, rate of exacerbations of pulmonary disease, rate of hospitalisations, number of work-off or school-off days, number of courses of parenteral tobramycin and other antipseudomonal antibiotics, nutritional status (weight, BMI). Safety profile included serum creatinine level, audiometric test, vital signs (heart rate, blood pressure) and adverse events. To the end of the study, FEV_1 improved by 7 % in the tobramycin group and by 1 % in the placebo group ($p < 0.001$), FVC improved by 5.7 and 1.3 %, respectively ($p = 0.002$), and $FEF_{25–75}$ improved by 8.8 % and 0.7 %, respectively ($p = 0.001$). Frequency of P. aeruginosa eradication differed significantly between the groups to the end of 4th and 20th weeks of the study (30.8 % vs. 14.3 %; $p = 0.011$, and 33.3 % vs. 16.5 %; $p = 0.024$, respectively). Exacerbations of pulmonary disease occurred in 39.8 % of tobramycin patients and in 51.2 % of placebo patients (p = 0.09). Hospital admission was required in 18.6 % and 36.9 % of patients, respectively ($p = 0.002$). Parenteral tobramycin was administered to 6.2 % and 16.7 % of patients, respectively ($p = 0.009$), other antipseudomonals were given in 55.9 % and 70.2 % of the patients, respectively ($p = 0.029$). Number of patients with missing work/school days due to exacerbation of pulmonary disease was 32.3 % in tobramycin group and 57.1 % in placebo group ($p < 0.001$). Serious adverse events related to treatment with tobramycin were not noted. In conclusion, long-term intermittent treatment with inhaled solution of tobramycin additionally to basic and antipseudomonal therapy in CF patients significantly improved lung ventilation and eradication of P. aeruginosa, decreased the rate of exacerbations of pulmonary disease, rate of hospitalisations, and numbers of antipseudomonal courses and missing work days. The treatment was well tolerated and could be recommended for CF patients with P. aeruginosa in culture.

Резюме

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности высококонцентрированного раствора тобрамицина для ингаляций (Брамитоб®, *Chiesi Farmaceutici S.p.A.*, Италия) у больных муковисцидозом (МВ) в 24-недельном мультицентровом, международном, двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами. 247 пациентов (6–45 лет), с высевом *Pseudomonas aeruginosa* и объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) 40–80 $\%_{долж.}$, были разделены на 2 группы – приема аэрозольной формы тобрамицина и солевого раствора плацебо: 161 пациент (средний возраст – 14,8 ± 5,7 года) и 84 пациента (средний возраст – 14,7 ± 6,6 года) соответственно. Тобрамицин (300 мг 2 раза в день) назначали дополнительно к базовой и другой антисинегнойной терапии. Критерии эффективности: $ОФВ_1$ ($\%_{долж.}$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$), средняя объемная скорость потока на участке между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$), динамика показателей микроэкологического статуса (высев из мокроты и обсемененность *P. aeruginosa*), частота обострений бронхолегочного процесса, госпитализаций, количество пропущенных дней учебы / работы, парентеральных курсов тобрамицина и других антисинегнойных препаратов, динамика нутритивного статуса (вес, индекс массы тела). Профиль безопасности включал показатель сывороточного креатинина, аудиометрический тест, показатели витальных функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление), а также побочные эффекты. К концу исследования прирост параметров функции внешнего дыхания (ФВД) в группе тобрамицина по сравнению с таковыми в группе плацебо составил: $ОФВ_1$ – 7 и 1 % ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – 5,7 и 1,3 % ($p = 0,002$), $СОС_{25–75}$ – 8,8 и 0,7 % ($p = 0,001$). Различия в частоте эрадикации *P. aeruginosa* между группами тобрамицина и плацебо отмечались дважды – в конце 4-й и 20-й недель исследования: 30,8 и 14,3 % ($p = 0,011$), 33,3 и 16,5 % ($p = 0,024$). Обострения бронхолегочного процесса отмечались у 39,8 и 51,2 % пациентов в группах тобрамицина и плацебо ($p = 0,09$). В госпитализации нуждались 18,6 и 36,9 % пациентов ($p = 0,002$), в парентеральных курсах тобрамицина – 6,2 и 16,7 % пациентов ($p = 0,009$), других антисинегнойных антибиотиков – 55,9 и 70,2 % больных ($p = 0,029$). Количество пациентов, вынужденных не посещать место учебы / работы из-за обострения заболевания в группе приема тобрамицина составило 32,3 и 57,1 % ($p < 0,001$). Серьезные побочные эффекты, связанные с тобрамицином, не отмечались. Длительное интермиттирующее применение раствора тобрамицина для ингаляций в качестве дополнительной к базисной и другой

противосинегнойной терапии у больных МВ способствует достоверному улучшению параметров ФВД, уменьшению частоты высева *P. aeruginosa*, снижению числа госпитализаций и курсов антисинегнойной терапии, пропущенных рабочих дней. Терапия хорошо переносится и может быть рекомендована больным МВ с высевом *P. aeruginosa*.

Муковисцидоз (МВ) – наиболее распространенное аутосомно-рецессивное потенциально летальное наследственное заболевание у лиц белой расы. Прогноз заболевания в значительной степени зависит от хронической инфекции и воспаления дыхательных путей, являющегося ключевым признаком МВ. Причиной более 90 % летальных исходов при МВ является дыхательная недостаточность как следствие неуклонного ухудшения функции легких и хронической инфекции дыхательных путей. Сегодня среди возбудителей подобных инфекций у пациентов с МВ доминирует *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающая наибольшее поражение тканей и инактивирующая антипротеазы макроорганизма. Хроническая синегнойная инфекция добавляет к ежегодному снижению легочной функции 2 % и существенно снижает качество и продолжительность жизни данного контингента [1]. В течение последнего десятилетия разработаны консенсусы по лечебно-реабилитационным режимам, включая рациональную антибиотикотерапию, которые определенно улучшают течение и прогноз заболевания. Медиана продолжительности жизни больных МВ в развитых странах увеличилась с 14 лет в 1969 г. до > 32 лет в 2003 г. По данным *E.Kerem,* вероятность дожить до 40 лет у новорожденных с муковисцидозом в настоящее время составляет более 80 % [2].

Изначально дыхательные пути колонизирует *P. aeruginosa*, представленная немукоидной формой и в целом чувствительная к специфичным антибиотикам, при этом формирование пробок в бронхиальном дереве и, следовательно, продукция мокроты часто минимальны. Соответственно ранняя терапия *P. aeruginosa* (сразу после ее колонизации) может способствовать длительному сохранению функцию легких, но, к сожалению, редко ведет к ее эрадикации [3, 4]. Как подчеркнул *S.Elborn*, главной задачей в настоящий момент является не эрадикация патогена, а улучшение или, по крайней мере, стабилизация функции внешнего дыхания [5].

Безусловно, в выборе антибиотика необходимо ориентироваться, в первую очередь, на чувствительность высеваемых штаммов. Но именно в таком подходе, по мнению *J. Govan* [6], скрываются проблемы идентификации и определения чувствительности множества штаммов, растущих в одной агарной среде и в одной и той же чашке. Идентичные по морфологии и даже обладающие одинаковым генотипом штаммы могут представлять собой результат различных мутаций мукоидных и немукоидных штаммов, а, следовательно, обладать различной чувствительностью к антибиотикам. Кроме того, ситуации различны: рост патогена может происходить в агарной среде в достаточной концентрации антибиотика или же в составе биофильма (при высокой плотности бактерий – > 100 млн на 1 мл мокроты), нивелирующего действие антибиотиков и защитных сил макроорганизма. Поэтому подход к антибактериальной терапии при МВ должен быть ориентирован не только и не столько на чувствительность к антибиотику *in vivo*, сколько на клиническую эффективность. Это диктует необходимость создания максимально возможной концентрации антибиотика в месте инфекции, что невозможно при парентеральном введении, но осуществимо при ингаляционном применении [7].

В 1998 г. в ходе плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования ингаляционного тобрамицина [8] было установлено достоверное сокращение периода от манифестации инфекции *P. aeruginosa* до конверсии в негативную респираторную культуру *P. aeruginosa*. Авторы полагают, что раннее назначение ингаляций тобрамицина может предотвратить развитие ее хронической формы. В ряде стран сочетание ингаляций тобрамицина с пероральным приемом ципрофлоксацина входит в стандарт лечения начальной или интермиттирующей колонизации, а также в поддерживающую терапию больных МВ с хроническим высевом *P. aeruginosa*. Обычно при первом высеве *P. aeruginosa* тобрамицин в ингаляциях в сочетании с фторхинолонами назначается на период длительностью от 3 недель до 3 месяцев [9–11]. В США в 2001 г. поддерживающую терапию ингаляционным тобрамицином получали более 60 % больных МВ, у которых высевалась *P. aeruginosa*.

Ингаляционный путь введения обеспечивает доставку антибиотика в адекватной концентрации прямо в место инфекции и позволяет достигнуть бактерицидного эффекта, снижая до минимума токсическое действие антибиотика при системном применении. *Chiesi Farmaceutici S.p.A* разработана новая

Таблица 1
Расписание исследования

	Период включения	1-й цикл		2-й цикл		3-й цикл	
	(1–8-й дни)	прием препарата	без препарата	прием препарата	без препарата	прием препарата	без препарата
Недели	**1-я**	**0, 2, 4-я (последняя неделя приема препарата 1-го цикла)**	**8-я (последняя неделя без препарата 1-го цикла)**	**12-я**	**16-я**	**20-я**	**24-я**
Визиты	**1-й**	**2, 3, 4-й**	**5-й**	**6-й**	**7-й**	**8-й**	**9-й**

бесконсервантная высококонцентрированная форма раствора тобрамицина для ингаляций Брамитоб®, которая позволяет уменьшить время ингаляции и улучшить комплаенс больных благодаря небольшому количеству вещества.

Целью нашего мультицентрового исследования было изучение эффективности и безопасности нового высококонцентрированного раствора тобрамицина для ингаляций (300 мг в 4 мл 0,45%-ного раствора NaCl) у больных с МВ разных возрастных групп и инфекцией *P. aeruginosa*. В исследовании принимал участие 21 научно-исследовательский центр, включая Россию (4 центра), Венгрию (8 центров), Польшу (9 центров) и Италию.

Материалы и методы

По дизайну исследование было международным, мультицентровым, рандомизированным двойным слепым, плацебо-контролируемым, открытым с параллельными группами (табл. 1).

Исследование длительностью 24 недели состояло из 3 циклов по 8 недель: первые 4 недели (28 дней) каждого цикла – прием препарата и сопутствующая терапия, вторые 4 недели (28 дней) – только сопутствующая терапия. Подобный режим дозирования предполагает медленное развитие резистентности [4].

Кроме того, что в исследовании участвовали пациенты с верифицированным диагнозом МВ [12], к обязательным критериям включения относились: высев *P. aeruginosa*, возраст > 6 лет (включительно), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) ≥ 40 $\%_{долж.}$ или ≤ 80 $\%_{долж.}$; способность адекватно выполнять маневры при измерении ФВД и умение правильно пользоваться ингалятором.

Из исследования исключались больные с признаками нарушения функции почек (уровень креатинина в сыворотке – > 1,5 мг/дл), нарушением слуха (аудиометрия любого слухового прохода – > 20 дБ на частоте 25–8 000 Гц) и высевом из мокроты *Burkholderia cepacia*.

Родители больных детей и взрослые пациенты перед участием в исследовании подписывали информированное письменное согласие.

Все больные пользовались ингаляторами *Pari LC* и компрессорами *Pari-Boy* (*Pari, Starnberg*, Германия).

Во время исследования разрешался прием следующих препаратов: муколитиков, если они использовались в постоянной дозе в течение 4 недель до исследования и их прием в прежней дозе сохранялся на протяжении всего исследования; противовоспалительных средств (стероидных и нестероидных) при регулярном использовании (в режиме приема, указанного выше); ингаляционных агонистов β_2-адренорецепторов и метилксантинов при регулярном использовании (в режиме приема, указанном выше); короткие курсы (7–14 дней) парентерального (внутривенного или внутримышечного) приема тобрамицина в случае бронхолегочного обострения; противосинегнойные антибиотики, исключая аминогликозиды (АМГ), – по усмотрению исследователя; непротивосинегнойные антибиотики в случае высева других патогенов, требующих специфического лечения (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*).

Дизайн исследования не допускал применения более 2 курсов в 8-недельном периоде (длительностью 7–14 дней каждый) парентерального (внутривенного или внутримышечного) тобрамицина, АМГ в добавление к вышеперечисленному, любых антибиотиков для ингаляций.

В проведенном исследовании объективными показателями эффективности являлись: $ОФВ_1$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), средняя объемная скорость потока на участке 25–75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$), динамика микробиологических показателей – обсемененность (выраженная десятичным логарифмом суммы колониеобразующих единиц (КОЕ) *P. aeruginosa* на 1 г мокроты), $МПК_{90}$ (патоген считался резистентным при $МПК_{90}$ ≥ 16 мкг/мл), эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция *P. aeruginosa*, а также число госпитализаций за период исследования, количество обострений хронического бронхолегочного процесса, пропущенных рабочих дней в связи с обострением хронического бронхолегочного процесса, количество пациентов, нуждавшихся в парентеральных курсах тобрамицина, показатели нутритивного статуса – вес, индекс массы тела (ИМТ), клиническая симптоматика – выраженность одышки, кашля.

С целью изучения безопасности тобрамицина был исследован уровень сывороточного креатинина для оценки нефротоксичности, проводилась аудиометрия (метод двусторонней аудиометрии на частоте 250 и 8 000 Гц) в динамике. ЧСС, АД и возможные побочные реакции оценивали при каждом визите.

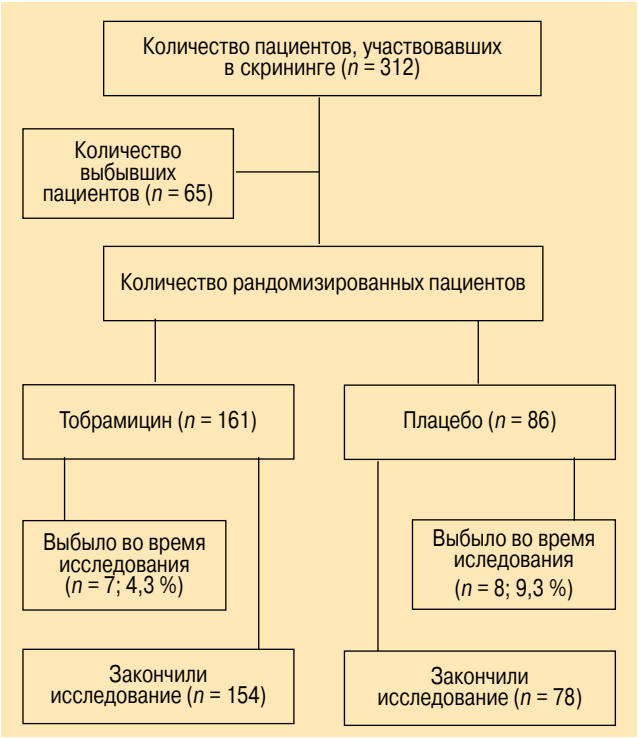


Рис. 1. Схема рандомизации пациентов

Таблица 2
Характеристика наблюдавшихся больных

Основные показатели	Тобрамицин (161 пациент)	Плацебо (84 пациента)
Мужчины, *n* (%)	89 (55,3)	46 (54,8)
Женщины, *n* (%)	72 (44,7)	38 (45,2)
Возраст, годы, среднее ± СО (минимальное – максимальное)	14,8 ± 5,7 (6,0–31,0)	14,7 ± 6,6 (6,0–45,0)
Вес, кг (среднее ± СО)	40,7 ± 14,8 (16,0–84,0)	39,9 ± 15,2 (15,2–72,0)
Рост, см (среднее ± СО)	151,7 ± 19,6 (107,0–188,0)	150,9 ± 19,4 (115,0–191,0)
ИМТ, кг/м² (среднее ± СО)	16,9 ± 2,8 (11,8–24,3)	16,8 ± 2,9 (11,7–24,9)
Возраст установления диагноза, годы (среднее ± СО)	12,1 ± 5,6 (1,0–27,0)	11,8 ± 5,8 (1,0–27,0)
Вид колонизации *P. aeruginosa*		
хроническая, *n* (%)	145 (90,1)	68 (81,0)
первый высев или интермиттирующая, *n* (%)	16 (9,9)	16 (19,0)
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$ (среднее ± СО)	60,7 ± 14,8 (31,4–95,1)	63,6 ± 15,0 (34,1–104,1)
Процент пациентов с недавним обострением, *n* (%)	11 (6,8)	5 (6,0)

Статистическая обработка данных

Показатели ФВД, число колониеобразующих единиц *P. aeruginosa* и минимальная ингибирующая концентрация для 90 % штаммов *P. aeruginosa*, клинические симптомы (одышка и кашель), уровень сывороточного креатинина рассчитывались в виде средних значений ± стандартное отклонение (СО) на каждой точке посещения при помощи стандартной описательной статистики как в группе приема тобрамицина, так и в группе плацебо. Разница между средними показателями каждой группы вычислялась с помощью t-критерия Стьюдента. Для выявления различий между группами тобрамицина и плацебо использовался метод ANCOVA, сравнивающий исходные данные групп (2-й визит) приема препарата и плацебо (в качестве ковариантов) с полученными данными во время каждого последующего визита. Ведущим показателем эффективности являлась разница между достигнутыми к 8-му визиту значениями $ОФВ_1$ в обеих группах. Разница между группами считалась достоверной при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) с соответствующим односторонним уровнем значимости *p*.

Тест χ^2 или точный тест Фишера использовались для сравнения в обеих группах числа госпитализированных больных и пациентов, нуждавшихся в парентеральных курсах тобрамицина и других антисинегнойных антибиотиков, а также больных с обострениями хронического бронхолегочного процесса, вынужденных пропустить рабочие и учебные дни по этой причине.

Качественные показатели микробиологических тестов (эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция) сравнивались между группами приема тобрамицина и плацебо с помощью χ^2 или точного теста Фишера в каждой точке.

В общей сложности было рандомизировано 247 пациентов (рис. 1).

Но из окончательной статистической обработки были исключены 2 больных в группе плацебо: 1 пациент отказался от участия в исследования до приема препарата, другой – выбыл из проекта во время 3-го визита из-за побочного действия препарата.

Общая клинико-функциональная характеристика всех рандомизированных пациентов, получивших не менее 1 дозы препарата, представлена в табл. 2.

Средняя продолжительность приема препарата в группе тобрамицина составила 168,5 ± 16,2 дня (32–192) и 166,4 ± 23,3 дня (35–206) в группе плацебо.

Результаты и обсуждение

Динамика $ОФВ_1$ в группе тобрамицина и плацебо приведена в табл. 3 и 4. В группе приема тобрамицина увеличение $ОФВ_1$ наблюдалось в первые 2 недели

Таблица 3
Показатели эффективности $ОФВ_1$ в изучаемых группах

	$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	
	Тобрамицин	Плацебо
Исходное значение (0-я неделя, 2-й визит) – среднее (СО)	60,7 (14,8)	63,6 (15,0)
Конечная точка (8-й визит, 20-я неделя)– среднее (СО)	67,5 (21,0)	64,4 (20,5)
	Анализ ковариантов	
Скорректированное среднее	68,5 (1,03)	62,27 (1,42)
Разница	6,38	
Односторонний 95%-ный ДИ	[3,48; +∞]	
Уровень значимости	$p < 0,001$	

Таблица 4
Динамика показателя $ОФВ_1$ в изучаемых группах, %

Неделя лечения	Тобрамицин (*n* = 161)	Плацебо (*n* = 84)	*p*
0-я неделя, среднее (СО)	60,7 (14,8)	63,6 (15,0)	*
2-я неделя	68,7 (18,3)	65,4 (17,8)	< 0,001
4-я неделя	68,5 (18,9)	64,1 (17,8)	< 0,001
8-я неделя	65,2 (19,9)	65,5 (18,9)	0,08
12-я неделя	67,6 (20,4)	66,0 (20,9)	0,003
16-я неделя	66,7 (21,1)	64,9 (20,5)	0,002
20-я неделя	67,7 (20,8)	65,1 (20,7)	< 0,001
24-я неделя	66,2 (20,7)	63,0 (20,5)	< 0,001

Примечание: межгрупповое сравнение проводилось по ANCOVA; * – статистическая значимость не выявлена.

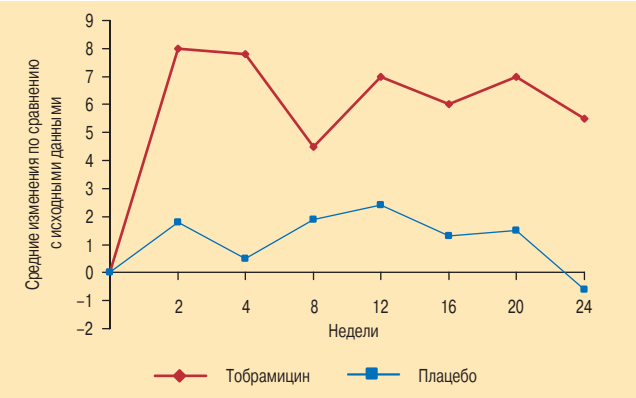


Рис. 2. Динамика $ОФВ_1$ в процессе наблюдения в группах тобрамицина и плацебо, $\%_{долж.}$

терапии и сохранялось выше исходных значений на протяжении всего исследования, включая периоды без приема препарата. Среднее повышение $ОФВ_1$ на 20-й неделе (8-й визит) по сравнению с $ОФВ_1$ на 0-й неделе (2-й визит) составило 7 %, что статистически значимо ($p < 0,001$) отличалось от группы плацебо (1 %). В каждой точке исследования показатель $ОФВ_1$ в группе тобрамицина, за исключением 8-го визита, был выше, чем в группе плацебо (рис. 2).

Что касается показателя ФЖЕЛ ($\%_{долж.}$) в основной группе, то, согласно полученным во время 8-го визита (20-я неделя) данным, он вырос на 5,9 % от исходного значения в отличие от группы плацебо, где увеличение составило лишь 1,3 % ($p = 0,022$) (табл. 5).

Динамика показателя $СОС_{25–75\%}$ была аналогичной: его прирост составил 8,8 % в основной группе и 0,7 % в группе сравнения ($p = 0,001$), как представлено в табл. 6.

Таблица 5
Динамика показателя ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$ (среднее ± СО)

Точка оценки	Тобрамицин ($n = 161$)	Плацебо ($n = 84$)
Исходное значение (2-й визит, 0-я неделя)	70,8 ± 13,8	73,6 ± 13,1
Заключительные данные (8-й визит, 20-я неделя)	76,7 ± 18,8*	74,9 ± 18,9
Изменения от исходного значения	5,9 ± 14,2	1,3 ± 13,3
95%-ный ДИ	3,7; 8,1	–1,6; 4,2
Пропущенные	0	0

Примечание: * – $p = 0,022$, согласно методу анализа ковариантов (ANCOVA).

Таблица 6
Динамика показателя $СОС_{25–75}$, % (среднее ± СО)

Точка оценки	Тобрамицин ($n = 161$)	Плацебо ($n = 84$)
Исходное значение (2-й визит, 0-я неделя)	41,8 ± 23,7	43,99 ± 25,8
Заключительное значение (8-й визит, 20-я неделя)	50,5 ± 30,2*	44,6 ± 29,0
Изменение от исходного значения	8,8 ± 17,3	0,7 ± 19,0
95%-ный ДИ	6,0; 11,5	–3,6; 4,2
Пропущенные	1	0

Примечание: * – $p = 0,001$, согласно методу анализа ковариантов (ANCOVA).

При микробиологическом исследовании мокроты степень обсемененности, как и $МПК_{90}$, оценивалась с помощью описательной стандартной статистики и анализа ковариантов (ANCOVA). Качественные показатели (эрадикация, персистенция, суперинфекция, реинфекция *P. aeruginosa*) суммировались и сравнивались в группах тобрамицина и плацебо с помощью качественных методов (χ^2 и / или точный тест Фишера). Результаты микробиологического исследования обеих групп представлены в табл. 7.

Через месяц после приема препарата в группе тобрамицина эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута у 30,8 % больных, в то же время низкий процент эрадикации (в 14,3 % случаев) отмечался в группе плацебо ($p = 0,011$ между группами), где сохранялась персистенция синегнойной инфекции у 60,7 % больных и у 25 % пациентов отмечалась суперинфекция. В конце наблюдения была достигнута эрадикация у 33,3 % больных в группе приема тобрамицина (в группе плацебо – 16,5 %; $p = 0,024$).

Исследование динамики микробного пейзажа позволило отметить достоверно более высокую частоту отрицательного высева *P. aeruginosa* в группе приема тобрамицина в сравнении с группой плацебо в конце циклов приема препарата. Кроме того, нами отмечена тенденция к снижению обсемененности *P. aeruginosa,* не достигшая, однако, достоверности.

При анализе частоты обострений хронического бронхолегочного процесса среди пациентов обеих групп достоверные различия не выявлены: 64 (39,8 %) пациента в группе тобрамицина и 43 (51,2 %) больных в группе плацебо; $p = 0,09$ (табл. 8).

Длительное применение ингаляционной формы тобрамицина снижало частоту госпитализаций: количество пациентов, госпитализированных за время исследования хотя бы 1 раз, было достоверно ниже в группе тобрамицина (18,6 % *vs.* 36,9 %; $p = 0,002$), как показано в табл. 8.

Количество пациентов, пропустивших дни учебы / работы из-за обострения хронического бронхолегочного процесса, было достоверно ниже в группе приема тобрамицина, чем в группе плацебо: 32,3 и 57,1 % ($p < 0,001$). Потребность в парентеральных курсах тобрамицина возникла только у 10 (6,2 %) пациентов в группе тобрамицина, в то время как в группе плацебо – у 14 (16,7 %) больных ($p = 0,009$; табл. 8). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении других противосинегнойных антибиотиков (табл. 8).

Клиническую симптоматику (одышка, кашель) оценивали по 4-балльным шкалам. В группе приема тобрамицина во время большинства визитов (за исключением 4, 5 и 9-го) отмечалось достоверно значимое снижение выраженности одышки по сравнению с группой плацебо, так же как и уменьшение кашля.

В процессе наблюдения показатель ИМТ был статистически выше в группе тобрамицина, чем в группе плацебо.

В течение исследования зафиксировано 1 315 побочных явлений у 216 пациентов (перенесших не менее 1 побочного эффекта) в обеих группах, что

Таблица 7
Динамика микробиологических показателей P. aeruginosa в группах тобрамицина и плацебо в течение исследования

Визит	Результаты посева мокроты	Тобрамицин (*n* = 161)	Плацебо (*n* = 84)
4-я неделя (конец приема препарата в 1-м цикле)	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	49 (30,8)	12 (14,3)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	85 (53,5)	51 (60,7)
	Суперинфекция*P. aeruginosa*, *n* (%)	25 (15,7)	21 (25,0)
χ^2-тест		*p* = 0,011	
8-я неделя ("перерыв" в приеме препарата в 1-м цикле)		*n* = 159	*n* = 83
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	23 (14,5)	10 (12,1)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	76 (47,8)	46 (55,4)
	Суперинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	38 (23,9)	22 (26,5)
	Реинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	20 (12,6)	4 (4,8)
	Не сдали посев, *n* (%)	2 (1,3)	1 (1,2)
Точный тест Фишера		*p* = 0,27	
20-я неделя (конец приема препарата в 3-м цикле)		*n* = 156	*n* = 79
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	52 (33,3)	13 (16,5)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	69 (44,2)	41 (51,9)
	Суперинфекция*P. aeruginosa*, *n* (%)	25 (16,0)	21 (26,6)
	Реинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	7 (4,5)	2 (2,5)
	Не сдали посев, *n* (%)	3 (1,9)	2 (2,5)
Точный тест Фишера		*p* = 0,024	
24-я неделя (конец перерыва в приеме препарата в 3-м цикле)		*n* = 153	*n* = 78
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	38 (24,9)	17 (21,8)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	67 (43,8)	42 (53,8)
	Суперинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	27 (11,1)	14 (3,8)
	Не сдали посев, *n* (%)	4 (2,6)	2 (2,6)
Точный тест Фишера		*p* = 0,44	
4-я неделя (конец приема препарата в 1-м цикле)	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	49 (30,8)	12 (14,3)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%).	85 (53,5)	51 (60,7)
	Суперинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	25 (15,7)	21 (25,0)
χ^2-тест		*p* = 0,011	
8-я неделя (конец "перерыва" в приеме препарата в 1-м цикле)		*n* = 159	*n* = 83
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	23 (14,5)	10 (12,1)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	76(47,8)	46 (55,4)
	Суперинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	38 (23,9)	22 (26,5)
	Реинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	20 (12,6)	4 (4,8)
	Не сдали посев, *n*(%)	2 (1,3)	1 (1,2)
Точный тест Фишера		*p* = 0,27	
20-я неделя (конец приема препарата в 3-м цикле)		*n* = 156	*n* = 79
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	52 (33,3)	13 (16,5)
	Персистенция*P. aeruginosa*, *n* (%)	69 (44,2)	41 (51,9)
	Суперинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	25 (16,0)	21 (26,6)
	Реинфекция *P. aeruginosa*, *n* (%)	7 (4,5)	2 (2,5)
	Не сдали посев, *n* (%)	3 (1,9)	2 (2,5)
Точный тест Фишера		*p* = 0,024	
24-я неделя (конец отмывочного периода в 3-м цикле)		*n* = 153	*n* = 78
	Эрадикация *P. aeruginosa*, *n* (%)	38 (24,9)	17 (21,8)
	Персистенция *P. aeruginosa*, *n* (%)	67 (43,8)	42 (53,8)
	Суперинфекция*P. aeruginosa*, *n* (%)	27 (11,1)	14 (3,8)
	Не сдали посев, *n* (%)	4 (2,6)	2 (2,6)
Точный тест Фишера		*p* = 0,44	

Таблица 8
Динамика показателей эффективности

Количество пациентов# (*n*)	Тобрамицин (*n* = 161)	Плацебо (*n* = 84)	*p*
Обострения хронического бронхолегочного процесса, *n* (%)	64 (39,8)	43 (51,2)	0,09*
Госпитализация, *n* (%)	30 (18,6)	31 (36,9)	0,002*
Парентеральные курсы тобрамицина, *n* (%)	10 (6,2)	14 (16,7)	0,009**
Курсы других противосинегнойных антибиотиков, *n* (%)	90 (55,9)	59 (70,2)	0,029**
Пропущенные дни учебы / работы	32,3 %	57,1 %	< 0,001*

Примечание: # – количество пациентов, у которых перечисленные показатели встречались хотя бы 1 раз во время исследования начиная со 2-го визита. * – χ^2-тест; ** – вариационный анализ.

составило 87,8 % от общего количества больных и достоверно различалось между группами: 754 явления у 136 больных (84,5 %) в группе тобрамицина и 561 явление у 80 больных (94,1 %) в группе плацебо (p = 0,028). У 39 пациентов отмечены 47 серьезных побочных эффектов: у 15,9 % пациентов в группе тобрамицина и у 25,9 % – в группе плацебо.

По данным аудиометрии, снизилась костная проводимость билатерального характера у 1 пациента в группе тобрамицина и у 2 больных в группе плацебо.

У большинства пациентов уровень креатинина в сыворотке крови оставался в пределах нормы.

Заключение

Результаты проведенного исследования и клинического наблюдения позволяют сделать следующее заключение: длительное, интермиттирующее назначение тобрамицина в ингаляционной форме больным МВ и инфекцией *P. aeruginosa* способствует:

- быстрому, значительному и статистически значимому улучшению параметров функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $СОС_{25–75}$);
- статистически значимому снижению числа госпитализированных пациентов вследствие обострения хронического бронхолегочного процесса;
- достоверному уменьшению потребности в парентеральных курсах тобрамицина и других противосинегнойных антибиотиков;
- уменьшению в необходимости пропуска рабочих / учебных дней из-за обострений хронического бронхолегочного процесса;
- облегчению клинической симптоматики хронического бронхолегочного процесса в виде достоверного уменьшения интенсивности кашля и одышки;
- улучшению нутритивного статуса в виде повышения веса и ИМТ;
- эрадикации *P. aeruginosa* и существенному снижению плотности ее высева.

Таким образом, специальная аэрозольная форма тобрамицина хорошо переносится, не вызывает нефро- и ототоксичности или каких-либо других серьезных побочных эффектов и может быть рекомендована больным муковисцидозом, инфицированным *P. aeruginosa*.

Выражаем благодарность всем исследователям, принимавшим участие в данном проекте:
Л.А.Шабаловой, А.Ю.Воронковой – ГУ МГНЦ РАМН, Москва;
И.К.Ашеровой – Детская областная клиническая больница, г. Ярославль;
K.Gyurkovics – Pulmonology Hospital, Mosdos, Hungry;
H.Mazurek – Bronchiology and Cystic Fibrosis Department of National Research Institute for Tuderculosis and Lung Disease, Rabka, Poland;
M.Trawinska Bartnicka – Cystic Fibrosis Centre, Specialistic Mother and Child Care Centr, Gdansk, Poland;
D.Sands – Pediatric Department, Cystic Fibrosis Center of Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland.

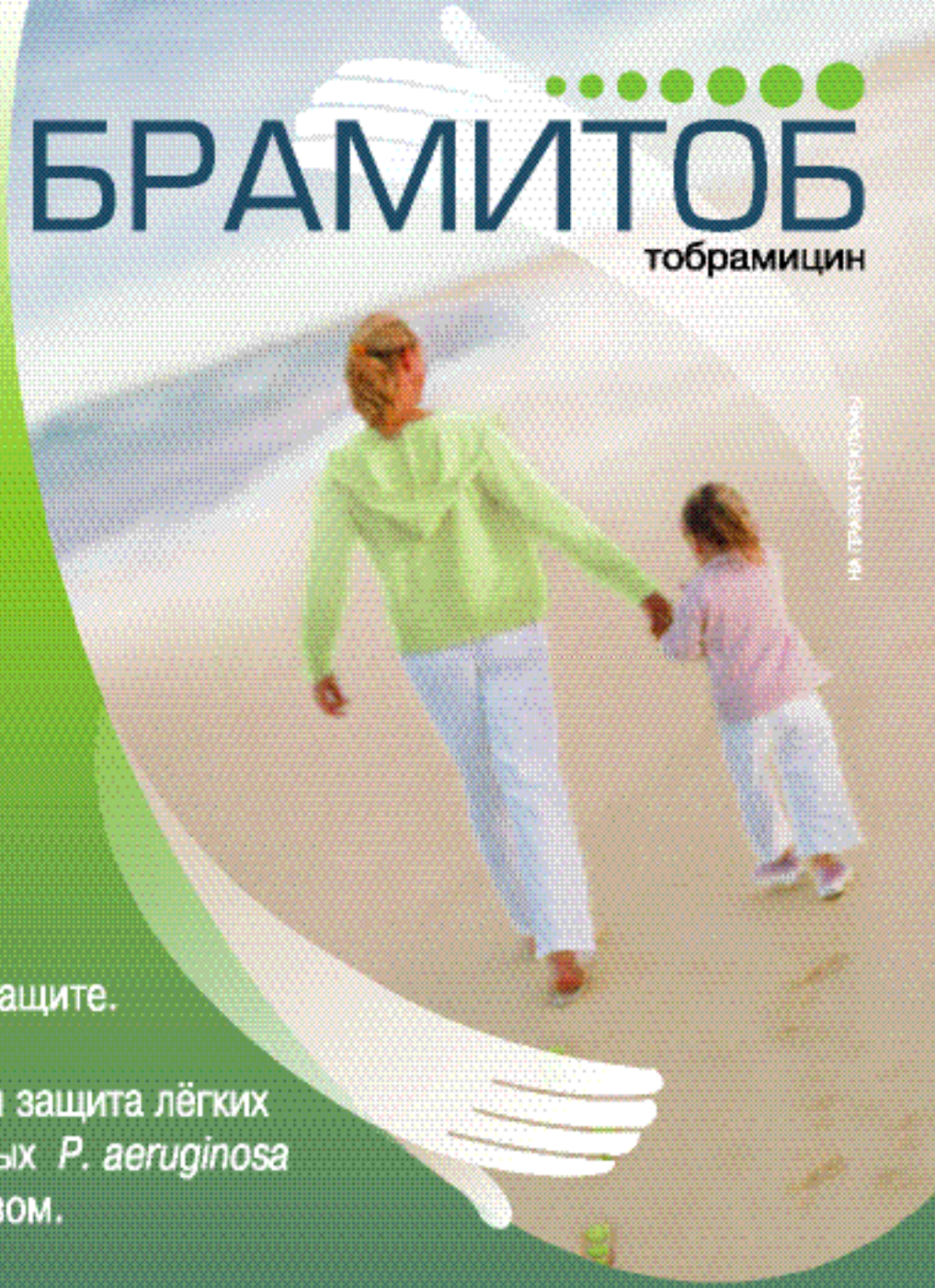
Литература

1. *Hodson M.* Managing P. aeruginosa infection. In: Report of a Symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
2. *Kerem E.* Early intervention in CF: When to start treatment and how to measure response? Cyst. Fibros. Worldwide Newslett. 2006; 8 (2): 10–14.
3. *Gibson R.L., Burns J., Ramsey B.* Pathophysiology & management of pulmonary infections in CF. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 918–951.
4. *Doring G., Hoiby N., Consensus Study Group.* Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J. Cyst. Fibros. 2004; 3 (2): 67–91.
5. *Elborn S.* Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
6. *Govan J.R.W.* Insights into cystic fibrosis microbiology from the Europan tobramycin trial in cystic fibrosis. J. cyst. fibros. 2002; 1 (suppl. 2): S203–S208.
7. *Govan J.R.W.* Microbiological testing in cystic fibrosis: what it can and cannot tell us. In: Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
8. *Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F. et al.* Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 88–92.
9. A comprehensive review of evidence-based approaches cystic fibrosis care. A CME/CE CD-ROM activity divided into 5 modules. Module 3. Release date: july 2005, ex. July 31, 2007. Genentech.
10. *Gartner S.* How to treat a first infection with P. aeruginosa. In: Report of a symposium held at the 28th European cystic fibrosis conference, Crete, 23rd June 2005. Supported by Chiron.
11. *Canton R. et al.* Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11 (9): 690–703
12. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.* (ред.). Муковисцидоз: Современные достижения и актуальные проблемы: Метод. рекомендации. М.; 2005. 12–21.

Поступила 28.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-003.4-07:616.233-036.12-085234.032.23

БРАМИТОБ

тобрамицин



Больные
муковисцидозом
особенно нуждаются
в постоянной заботе и защите.

БРАМИТОБ – надёжная защита лёгких
от инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*
у больных муковисцидозом.

- Быстро и значимо улучшает параметры функции внешнего дыхания[1]
- Позволяет добиться эрадикации *P. aeruginosa* у большего числа пациентов[1]
- Уменьшает необходимость пропуска рабочих/учебных дней из-за обострений хронического бронхо-лёгочного процесса[1]

1. Chuchalin A et al, Pediatr Drugs 2007; 9 Suppl. 1: 21-31

ЛСР-003882/08

БРАМИТОБ – на переднем крае защиты лёгких у больных муковисцидозом

Перед использованием, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата БРАМИТОБ

Chiesi
ЛЮДИ, ИДЕИ, ИННОВАЦИИ

ООО Кьези Фармасьютикалс
Москва, ул. Усиевича, д. 20 стр. 1,
тел.: +7 495 967 1212, факс: +7 495 967 1211,
e-mail: info@chiesirussia.com

С.И.Овчаренко, И.В.Литвинова, В.И.Маколкин

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

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova, V.I.Makolkin

Selective β-blockers (nebivolol and metoprolol hemisuccinate) in therapy of patients with hypertension and / or ischaemic heart disease and concomitant bronchoobstructive syndrome: evaluation of efficacy and safety

Summary

The aim of study was to assess safety and efficacy of cardioselective beta-blockers (nebivolol and metoprolol succinate) in patients with hypertension (H) and/or ischaemic heart disease (IHD) and concomitant bronchoobstructive syndrome. The study involved 50 patients with H and/or IHD and concomitant bronchoobstructive syndrome (as a sign of stable COPD and/or asthma of any severity) and a need in β-blockers. Safety of the treatment was evaluated using respiratory symptoms and bronchial obstruction. Antihypertensive effect of β-blockers was assessed by 24-h blood pressure monitoring, antianginal effect was assessed by clinical signs, dose of nitrates, exercise tolerance (6-minute walking test), and Holter ECG-monitoring. Antiarrhythmic effect of β-blockers was evaluated by ECG monitoring. In patients with COPD or asthma, no deterioration in bronchial obstruction was found during treatment with nebivolol (FEV_1, 71.12 ± 19.95 % at the baseline and 73.19 ± 21.70 % at the end of the study) or metoprolol succinate (FEV_1, 81.08 ± 22.57 % and 84.58 ± 23.72 %, respectively). High antihypertensive efficacy of β-blockers was seen during the therapy while being a part of combined antihypertensive therapy or as a single-drug therapy. Both drugs significantly decreased systolic and diastolic blood pressure and reduced frequency and severity of angina attacks. Need in nitrates greatly decreased and exercise tolerance significantly increased in the patients. Antiarrhythmic effect of β-blockers was good. Both nebivolol and metoprolol succinate significantly decreased the heart rate. Thus, the study demonstrated safety of nebivolol and metoprolol succinate in patients with H and/or IHD and concomitant bronchoobstructive syndrome needed in administration of β-blockers. The drugs were also safe in patients with severe COPD or asthma and in exacerbations of the diseases not caused by β-blockers.

Резюме

Проведено исследование безопасности и эффективности применения селективных β-адреноблокаторов (небиволола и метопролола сукцината) у больных с артериальной гипертонией (АГ) и / или ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с бронхообструктивным синдромом. В исследовании участвовали 50 пациентов, страдающих АГ и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и / или бронхиальной астмы (БА) любой степени тяжести в состоянии ремиссии и нуждающихся в применении β-адреноблокаторов. Безопасность применения β-адреноблокаторов оценивалась по динамике респираторных симптомов и изменению бронхиальной проходимости (данные клинического и инструментального обследования), антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов – по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), антиангинальный – по динамике клинических проявлений, количеству принимаемых нитратов и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), ЭКГ-мониторированию по Холтеру (по его результатам оценивался также антиаритмический эффект β-адреноблокаторов). В результате проведенного исследования не отмечено ухудшение бронхиальной проходимости вследствие приема небиволола (исходно объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) – 71,12 ± 19,95 %, в конце периода наблюдения $ОФВ_1$ – 73,19 ± 21,70 %) и метопролола сукцината (исходно $ОФВ_1$ – 81,08 ± 22,57 %, в конце периода наблюдения $ОФВ_1$ – 84,58 ± 23,72 %) у пациентов с ХОБЛ и / или БА. Отмечена хорошая антигипертензивная эффективность небиволола и метопролола сукцината в составе комплексной антигипертензивной терапии и в качестве монотерапии: препараты достоверно снижали систолическое и диастолическое АД. Существенно снизились частота и выраженность приступов стенокардии, потребность в приеме нитратов. Достоверно увеличилась переносимость физической нагрузки. Отмечена хорошая урежающая и антиаритмическая эффективность небиволола и метопролола сукцината. Таким образом, проведенное исследование показало безопасность применения небиволола и метопролола сукцината у пациентов с бронхообструктивным синдромом и АГ и / или ИБС при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, а также возможность применения этих препаратов у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА и в период обострения данных заболеваний, не связанный с применением β-адреноблокатора.

В настоящее время β-адреноблокаторы находятся в первых рядах лекарственных средств, применяемых в терапии пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), нарушениями ритма и хронической сердечной недостаточностью. Их эффективность и положительное влияние на прогноз заболеваний не вызывает сомнений. В наступившую эпоху доказательной медицины этому получены подтверждения в многоцентровых международных исследованиях. Несмотря на это

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту, полу, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, ИКЧ

Характеристика пациентов по возрасту, полу, диагнозу, ИКЧ	Группа Н	Группа МС	*p*
средний возраст, лет	63,50 ± 8,69	60,92 ± 11,01	> 0,05
мужчины, *n* (%)	9 (34,6)	13 (54,2)	> 0,05
женщины, *n* (%)	17 (65,4)	11 (45,8)	
ХОБЛ, *n* (%)	7 (27,0)	10 (41,7)	> 0,05
БА, *n* (%)	14 (54,0)	9 (37,5)	
ХОБЛ + БА, *n* (%)	5 (19,0)	5 (20,8)	
АГ + ИБС, *n* (%)	15 (57,7)	14 (58,3)	> 0,05
АГ, *n* (%)	10 (38,5)	9 (37,5)	
ИБС, *n* (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	
ИКЧ, пачек / лет	32,23 ± 28,17	39,08 ± 21,89	> 0,05

β-адреноблокаторы назначаются менее чем половине пациентов, которым они показаны [1]. Считается, что это связано со сложившимся многолетним предубеждением против β-адреноблокаторов из-за возможности развития различных побочных эффектов. Первой по частоте причиной "неназначения" β-адреноблокаторов является наличие сопутствующего бронхообструктивного синдрома. Учитывая то, что в последние годы отмечается неуклонный рост числа пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивных заболеваний, данная проблема становится все более актуальной. Так, сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ИБС составляет около 62 % в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний – более 50 % [2]. Частота встречаемости системной артериальной гипертонии (АГ) у хронических пульмонологических больных колеблется от 4 до 50 % [3–6]. По данным ряда авторов, у больных с ХОБЛ выявляется высокая частота нарушений ритма сердца (от 89 до 92 %) [5, 7, 8], особенно если ХОБЛ сочетается с ИБС (от 80,1 до 96,7 %) [9].

Помимо ХОБЛ, широкой распространенностью также отличается бронхиальная астма (БА) [10], которая в пожилом возрасте часто сочетается с АГ и ИБС. У 19–32 % больных БА имеется сопутствующая АГ или ИБС [11, 12]. По результатам нескольких исследований, сочетание БА и ИБС в старших возрастных группах выявляется в 48–61,7 % случаев [13–15].

Таким образом, возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения β-адреноблокаторов и риском развития (либо усугубления) бронхообструкции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным заболеванием. Появление новых, более эффективных и безопасных блокаторов β-адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к β_1-рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения этой категории больных. В доступной современной литературе имеется ряд работ по изучению действия селективных β-адреноблокаторов в терапии таких пациентов, но их результаты весьма противоречивы [16–28].

Цель настоящей работы – изучить применение селективных β-адреноблокаторов у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом в рамках ХОБЛ и / или БА любой степени тяжести в состоянии ремиссии.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 50 пациентов. Все они случайным методом разделялись на 2 группы в зависимости от применения конкретного β-адреноблокатора: группа небиволола (Н) и группа метопролола сукцината (МС).

Распределение пациентов по возрасту, полу, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, индексу курящего человека (ИКЧ) представлено в табл. 1. В обеих группах больные были сопоставимы по возрасту, полу, характеру сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии и их сочетанию, ИКЧ. В группу Н вошли 26 человек, в группу МС – 24 человека. После клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентам группы Н назначался небиволол от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе 4,23 ± 1,18 мг), пациентам группы МС – метопролола сукцинат от 25,0 до 150 мг в сутки (в средней суточной дозе 62,50 ± 33,58 мг). Практически у всех пациентов препарат добавлялся к комплексной антиангинальной и / или антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы Са-каналов, диуретики и нитраты). В качестве монотерапии небиволол использовался у 7 больных, метопролола сукцинат – у 4 пациентов.

Диагнозы и степень тяжести ХОБЛ и БА соответствовали международным критериям GOLD (*Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2003 г.) и GINA (*Global Initiative for Asthma*, 2002 г.). Диагноз ИБС устанавливался с учетом данных опроса и результатов инструментальных методов: пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, ЭКГ-мониторирования по Холтеру (ХМ-ЭКГ). Диагноз АГ (эссенциальной) верифицировался данными суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с учетом анамнеза и объективного обследования. Стадия болезни и степень повышения артериального давления (АД) основывались на общепринятых

критериях (ВОЗ / МАГ, 1999 г.; ЕОК / ЕОГ, 2003 г.; отечественные рекомендации 2004 г.).

Все пациенты, страдающие БА, получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) с предшествующим использованием бронхолитических препаратов (β-адреномиметики и / или М-холинолитики) или принимали комбинированные препараты (сальметерол / флутиказон или формотерол / будесонид).

Пациенты с ХОБЛ получали стандартную бронхолитическую терапию: ипратропиума бромид либо фенотерол / ипратропиума бромид, либо тиотропия бромид. При тяжелой и крайне тяжелой стадии ХОБЛ добавлялись иГКС; кроме того, пациенты этой категории принимали бронхолитические препараты через небулайзер.

Состояние пациентов (оценка жалоб, физикальное обследование, измерение уровня АД, частоты сердечных сокращений – ЧСС) оценивалось во время ежемесячных визитов в клинику. Кроме того, сами больные регистрировали свое состояние ежедневно в дневниках самонаблюдения, в которые вносили результаты утреннего и вечернего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) до и после ингаляции бронхолитика, значений АД, ЧСС. Пациенты также отмечали изменения в своем самочувствии. Оценка безопасности применения β-адреноблокаторов проводилась по динамике респираторных симптомов (кашля, мокроты, одышки). Для этого использовались опросники со специальными шкалами, позволяющими перевести качественные характеристики в их количественные аналоги. Оценка жалоб (кашель, продукция мокроты, одышка), предъявляемых пациентом, в зависимости от выраженности, проводилась в баллах, где 0 – отсутствие признака, а 3 балла (при оценке выраженности одышки 5 баллов) – максимальная выраженность симптома. Безопасность также оценивалась по изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, пикфлоуметрии, спирографии, бодиплетизмографии). Исследование ФВД проводилось исходно, через сутки, затем ежемесячно в течение 4 месяцев. Определялись следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), отношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$), максимальные объемные скорости потоков после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Показатели рассчитывались в процентах к должному значению. В динамике оценивались постбронходилатационные значения спирографии. При проведении бодиплетизмографии определялись следующие показатели: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), ООЛ / ОЕЛ, общее бронхиальное сопротивление (Raw). Исследование (бодиплетизмография) проводилось исходно и в конце периода наблюдения.

Антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов оценивался на основании данных СМАД, антиангинальный эффект – по динамике клинических проявлений, количественному приему нитратов и толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест – 6-МШТ). У части больных (14 пациентов в группе Н и 11 больных в группе МС) проводилась ХМ-ЭКГ, по ее результатам оценивался также антиаритмический эффект β-адреноблокаторов.

В группе Н сочетание БА и АГ было у 7 пациентов (26,9 %), ХОБЛ + БА и АГ – у 3 человек (11,5 %), ХОБЛ + БА и ИБС – у 1 человека (3,8 %), ХОБЛ и АГ + ИБС – у 7 пациентов (26,9 %), БА и АГ + ИБС – у 7 больных (26,9 %), ХОБЛ + БА и АГ + ИБС – у 1 человека (3,8 %). В группе МС сочетанием ХОБЛ и АГ страдал 1 пациент (4,2 %), БА и АГ – 5 человек (20,8 %), ХОБЛ + БА и АГ – 3 пациента (12,5 %), ХОБЛ и ИБС – 1 человек (4,2 %), ХОБЛ и АГ + ИБС – 8 пациентов (33,3 %), БА и АГ + ИБС – 4 человека (16,7 %), ХОБЛ + БА и АГ + ИБС – 2 пациента (8,3 %). Анализ тяжести ХОБЛ и БА показал (на уровне тенденции; $p = 0,061$) некоторое различие в группах: так, в группе Н преобладали пациенты с более тяжелыми формами ХОБЛ и БА.

В группе Н средняя длительность ХОБЛ составила 8,38 ± 6,85 года, БА – 11,53 ± 9,94 года, АГ – 14,30 ± 9,60 года, ИБС – 7,31 ± 8,15 года. В группе МС средняя длительность ХОБЛ составила 5,87 ± 3,09 года, БА – 5,21 ± 4,12 года, АГ – 12,91 ± 9,29 года, ИБС – 7,20 ± 5,88 года.

В группе Н из 16 пациентов с ИБС у 8 человек имелась стенокардия II функционального класса (ФК), из них у 2 больных был инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и экстрасистолия, у 1 пациента – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (п/ф ФП) и экстрасистолия, и у 3 – экстрасистолия. У 2 человек была стенокардия III ФК (из них у 1 больного – экстрасистолия). У 1 пациента в анамнезе имелся ИМ без наличия стенокардии (у него же наблюдались п/ф ФП и экстрасистолия). У 1 пациента ИБС выражалась в наличии п/ф ФП и экстрасистолии, у 1 больного – постоянной формы ФП, у 2 человек – экстрасистолий на фоне атеросклеротического кардиосклероза. У 1 пациента была безболевая ишемия миокарда и экстрасистолия.

В группе МС из 15 пациентов с ИБС у 10 человек имелась стенокардия II ФК (из них у 3 пациентов – ИМ в анамнезе, у 1 больного – п/ф ФП и у 5 человек – экстраситолия). У 1 пациента была стенокардия III ФК и экстрасистолия. У 1 пациента в анамнезе имелся ИМ без наличия стенокардии, у него же наблюдалась экстрасистолия. У 3 человек ИБС выражалась в наличии экстрасистолии на фоне атеросклеротического кардиосклероза.

Из 25 пациентов с АГ в группе Н у 13 человек имелась 3-я стадия, у 10 человек – 2-я стадия и у 2 больных – 1-я стадия АГ. У 18 пациентов была 3-я степень, у 5 больных – 2-я степень и у 2 человек – 1-я степень повышения уровня АД. Из 23 пациентов с АГ в группе МС у 11 человек имелась 3-я стадия, у 10 человек – 2-я стадия и у 2 больных – 1-я стадия АГ. У 12 пациентов была зафиксирована 3-я степень, у 6 человек – 2-я степень и у 5 больных – 1-я степень повышения уровня АД.

Таблица 2

Динамика показателей спирографии на фоне приема небиволола (n = 26), M ± SD

Показатель	Исходно	На фоне приема небиволола				
		1 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
ФЖЕЛ, %	89,46 ± 15,96	91,50 ± 16,66	92,73 ± 16,97	93,19 ± 18,24	89,77 ± 15,10	92,77 ± 19,05
$ОФВ_1$, %	71,12 ± 19,95	72,62 ± 19,09	72,54 ± 19,98	73,88 ± 21,62	68,54 ± 17,01	73,19 ± 21,70
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ	64,46 ± 14,78	64,23 ± 14,41	63,19 ± 13,90	63,81 ± 13,20	61,96 ± 12,98*	64,96 ± 14,55
$СОС_{25–75}$, %	44,19 ± 22,28	43,58 ± 20,75	41,42 ± 19,46	40,15 ± 17,81	36,58 ± 15,49**	43,42 ± 21,45
$МОС_{25}$, %	63,73 ± 30,96	59,77 ± 26,37	58,85 ± 32,90	60,88 ± 31,69	52,15 ± 28,74***	60,81 ± 29,19
$МОС_{50}$, %	48,23 ± 24,55	44,54 ± 20,23	43,58 ± 27,17	43,31 ± 23,44	39,08 ± 24,56***	47,15 ± 20,85
$МОС_{75}$, %	39,88 ± 17,59	41,92 ± 18,14	36,85 ± 12,44	35,96 ± 15,59	31,65 ± 10,78**	37,85 ± 15,02

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Оценка безопасности применения небиволола

Ни в одном из случаев к концу 4-го месяца применения небиволола не было отмечено ухудшение течения ХОБЛ и БА, что свидетельствует о безопасности препарата. Переносимость препарата была хорошей. К концу 4-го месяца лечения не наблюдалось достоверное ухудшение показателей спирографии. В течение 3-го месяца терапии небивололом у 4 пациентов с ХОБЛ (II–IV степеней) были инфекционные обострения и у 3 пациентов с БА (со среднетяжелым и тяжелым течением) также отмечались обострения, обусловленные влиянием аллергенов и психоэмоциональным стрессом, что повлияло на изменения показателей спирографии всей группы Н – достоверно снизились значения $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, $СОС_{25–75}$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (табл. 2). Прием небиволола не отменяли. В период обострения ХОБЛ и БА бронхолитическую терапию усиливали, назначая больным ХОБЛ антибактериальные средства, а пациентам с БА – увеличивая дозы иГКС. К концу 4 месяцев применения небиволола данные показатели практически достигли исходных значений, а ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ даже превысили их. Увеличение конечных показателей, по-видимому, связано, в первую очередь, с адекватным лечением возникших обострений ХОБЛ и БА.

При анализе динамики показателей бодиплетизмографии у всех пациентов группы Н не отмечены достоверные изменения к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными. При анализе динамики ПСВ выявлено достоверное увеличение данного показателя к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными.

Анализ динамики респираторных симптомов по специальным шкалам выявил положительную динамику: уменьшились кашель с 1,50 до 1,31 баллов, количество отделяемой мокроты с 0,77 до 0,73 баллов, выраженность одышки с 2,62 до 2,58 баллов. Изменений аускультативной картины легких в сторону ухудшения на фоне терапии небивололом отмечено не было, за исключением периодов обострения у больных ХОБЛ и БА.

Таким образом, у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА применение небиволола безопасно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением адекватной терапии ХОБЛ и БА пациентом, профилактикой и своевременным лечением обострений данных заболеваний.

Оценка эффективности применения небиволола

По результатам проведенного исследования небиволол продемонстрировал высокую эффективность в терапии АГ и / или ИБС у пациентов с ХОБЛ и / или БА.

У больных на фоне терапии небивололом существенно снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, а также достоверно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с 6,0 ± 2,0 до 2,8 ± 1,8 таблетки в сутки; $p < 0,01$).

По данным 6-МШТ выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение пройденного расстояния на фоне терапии с 400,52 ± 56,91 до 438,58 ± 66,63 м, что свидетельствует о повышении толерантности к физической нагрузке. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение выраженности одышки по шкале *Borg* при ходьбе с 3,25 ± 1,16 до 2,23 ± 1,02 балла. Выявлено достоверное улучшение в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения 6-МШТ (94,77 ± 1,30 до 95,58 ± 1,14 %; $p < 0,001$) и в конце ходьбы (с 95,50 ± 1,79 до 96,58 ± 1,24 %; $p < 0,001$).

Небиволол показал хороший антигипертензивный эффект. После 4 месяцев приема препарата в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии у всех пациентов были достигнуты целевые показатели АД, при этом только 3 пациентам в процессе наблюдения (при ежемесячном контролировании врачом уровня АД и при изучении дневников самонаблюдения с данными АД) потребовалось увеличение суточной дозы небиволола с 2,5 до 5 мг. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного, ночного и дневного систолического и диастолического АД. Препарат также достоверно снижал среднесуточную, дневную и ночную ЧСС.

На фоне лечения небивололом отмечена хорошая урежающая и антиаритмическая эффективность. Достоверно уменьшились значения средней дневной и ночной ЧСС, среднесуточное количество суправентрикулярных экстрасистол, среднесуточное количество желудочковых экстрасистол и число

коротких эпизодов суправентрикулярной тахикардии за сутки.

Оценка безопасности применения метопролола сукцината

Как и при применении небиволола, на фоне лечения метопролола сукцинатом ни в одном случае не отмечено ухудшение течения ХОБЛ и БА в связи с его использованием. Наблюдалась хорошая переносимость препарата. При изучении динамики показателей спирографии у всех пациентов группы МС на фоне приема препарата не отмечались достоверные изменения бронхиальной проходимости (табл. 3). Обострение ХОБЛ II степени у 1 пациента, развившееся на фоне респираторной инфекции, и эпизод ухудшения течения БА у 1 пациентки к концу 2-го месяца после начала приема метопролола сукцината, имевший четкую связь с самостоятельным прекращением приема иГКС, не отразились на показателях спирографии пациентов всей группы МС. Во время лечения обострений заболеваний препарат не отменялся.

Изменения аускультативной картины легких в сторону ухудшения на фоне терапии метопролола сукцинатом отмечены не были, за исключением периодов обострения ХОБЛ и БА. Необходимости в усилении бронхолитической терапии на фоне приема метопролола сукцината не было.

При анализе показателей бодиплетизмографии у всех пациентов группы МС отмечено достоверное снижение значений ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, бронхиального сопротивления. При анализе динамики ПСВ выявлено достоверное увеличение данного показателя к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными. Наблюдалась также достоверная положительная динамика респираторных симптомов: уменьшились кашель (с 1,46 ± 1,18 до 0,88 ± 0,61 балла), количество отделяемой мокроты (с 0,96 ± 0,75 до 0,67 ± 0,63 балла), выраженность одышки (с 2,42 ± 1,21 до 2,00 ± 0,83 балла).

Таким образом, использование метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и / или БА безопасно; данный препарат может назначаться при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

Оценка эффективности применения метопролола сукцината

Метопролола сукцинат продемонстрировал высокую эффективность в терапии АГ и / или ИБС у пациентов с ХОБЛ и / или БА. На фоне приема препарата существенно уменьшились частота и выраженность приступов стенокардии. Значительно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с 5,6 ± 2,2 до 2,0 ± 2,4 таблетки в сутки; $p < 0,01$).

Применение метопролола сукцината позволило повысить переносимость физической нагрузки: по результатам 6-МШТ выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение пройденного расстояния с 454,38 ± 66,12 до 478,33 ± 70,78 м. Отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение выраженности одышки по шкале *Borg* при ходьбе с 3,19 ± 1,48 до 2,04 ± 1,05 балла, выявлено достоверное улучшение в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения 6-МШТ (с 94,71 ± 1,43 до 95,46 ± 1,32 %; $p < 0,001$) и в конце ходьбы (с 95,83 ± 1,55 до 96,50 ± 1,14 %; $p < 0,01$).

Метопролола сукцинат продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект. После 4 месяцев приема препарата в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии у всех пациентов были достигнуты целевые цифры АД, при этом только 4 пациентам в процессе наблюдения (при ежемесячном контролировании врачом уровня АД и при изучении дневников самонаблюдения с данными АД) были увеличены суточные дозы метопролола сукцината. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного, дневного и ночного систолического и диастолического АД. Препарат также достоверно снижал среднесуточную, дневную и ночную ЧСС.

Метопролола сукцинат продемонстрировал вполне удовлетворительную урежающую и антиаритмическую эффективность. Средняя дневная и ночная ЧСС достоверно уменьшилась. Сократилось среднесуточное количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, количество коротких эпизодов суправентрикулярной тахикардии.

Сравнительная оценка безопасности и эффективности применения небиволола и метопролола сукцината

При сравнительной оценке динамики показателей спирографии и бодиплетизмографии в группах Н и МС достоверные различия не выявлены. Не были обнаружены достоверные различия основных показателей СМАД (среднесуточное, дневное и ночное систолическое и диастолическое АД, среднесуточная, дневная и ночная ЧСС), динамика показателей ХМ-ЭКГ в обеих группах была сопоставима. Досто-

Таблица 3

Динамика показателей спирографии на фоне приема метопролола сукцината (n = 24), M ± SD

Показатель	Исходно	На фоне приема метопролола сукцината				
		1 сутки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
ФЖЕЛ, %	96,33 ± 17,34	98,25 ± 17,89	97,71 ± 17,48	100,75 ± 17,85	95,21 ± 18,47	100,29 ± 15,98
$ОФВ_1$, %	81,08 ± 22,57	82,08 ± 20,92	81,17 ± 22,01	82,13 ± 25,67	80,04 ± 24,18	84,58 ± 23,72
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ	67,29 ± 15,06	67,75 ± 13,92	66,13 ± 15,20	66,67 ± 15,16	67,13 ± 15,55	67,21 ± 15,11
$СОС_{25–75}$, %	55,54 ± 33,66	54,67 ± 30,46	51,96 ± 29,31	54,58 ± 30,21	54,83 ± 32,41	57,08 ± 31,99
$МОС_{25}$, %	75,67 ± 36,79	75,13 ± 34,64	72,63 ± 35,00	73,96 ± 34,34	71,71 ± 34,60	75,58 ± 33,06
$МОС_{50}$, %	56,21 ± 32,05	59,21 ± 32,98	59,04 ± 33,99	55,17 ± 30,36	57,08 ± 33,14	59,79 ± 32,79
$МОС_{75}$, %	42,54 ± 27,01	44,75 ± 23,55	46,58 ± 26,05	42,13 ± 20,73	48,33 ± 30,95	44,58 ± 21,99

верных различий в отношении влияния небиволола и метопролола сукцината на ЧСС и антиаритмического эффекта также не было.

При сравнении динамики показателей 6-МШТ получено достоверное различие только по пройденному расстоянию ($p < 0,05$). Так, в группе Н пройденное расстояние исходно равнялось 400,52 ± 56,91 м, а на фоне лечения небивололом увеличилось до 438,58 ± 66,63 м; в группе МС оно исходно составляло 454,38 ± 66,12 м, а на фоне терапии метопролола сукцинатом его значение возросло до 478,33 ± 70,78 м. В отношении других показателей достоверные различия не выявлены.

Заключение

1. Применение небиволола и метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и БА в сочетании с АГ и / или ИБС безопасно и оправдано при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы.
2. У пациентов с ХОБЛ и БА среднетяжелого и тяжелого течения применение данных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватной терапии ХОБЛ и БА, профилактикой и своевременным лечением обострений.
3. Небиволол и метопролола сукцинат обладают хорошей антигипертензивной эффективностью в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД и АД. Оба препарата также отличаются антиангинальной эффективностью и достоверно улучшают переносимость физической нагрузки, оказывают активное урежающее и антиаритмическое влияние у пациентов с бронхообструктивным синдромом (ХОБЛ и / или БА).
4. Небиволол и метопролола сукцинат сопоставимы по своей безопасности и эффективности у пациентов с сочетанием АГ и / или ИБС и бронхообструктивного синдрома (ХОБЛ и / или БА).

Таким образом, проведенное исследование показало возможность безопасного применения небиволола и метопролола сукцината у пациентов с бронхообструктивным синдромом и АГ и / или ИБС при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, а также у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ и БА и в период обострения данных заболеваний, не связанный с использованием β-адреноблокаторов.

Литература

1. *Терещенко С.Н., Акимова О.С.* Бета-адреноблокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Лечащий врач 2003; http://www.lvrach.ru/doctore/2003/06/4530405/
2. *Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.* Оценка безопасности применения кардиоселективного β-блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2003; 3 (109): 36–41.
3. *Иванов С.Н.* Функциональная диагностика и лечение артериальной гипертонии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
4. *Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др.* Существует ли "пульмоногенная гипертензия"? Кардиология 2002; 6: 51–54.
5. *Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др.* Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9: 535–538.
6. *Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al.* Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Chest 2003; 123: 222–243.
7. *Синопальников А.И., Печатников А.М., Алексеев В.Г.* Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1987; 65 (3): 58–63.
8. *Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Кучмин А.Н., Недошивин К.Ю.* Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2001; 3: 22–26.
9. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
10. *Чучалин А.Г.* Белая книга: Пульмонология. М.; 2003.
11. Каперко М.А. Кардиоваскулярные и бронхолегочные эффекты при кумулятивном ингаляционном бронхоспазмолизисе у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
12. *Козырев А.Г., Жданов В.Ф.* Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2003; 2: 52–56.
13. *Козырев О.А., Борохов А.И.* Роль чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в выявлении потенциальных аритмий и скрытой ишемии миокарда у больных ХНЗЛ с учетом влияния никардипина и сальбутамола. Пульмонология 1993; 1: 49–53.
14. *Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
15. *Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В.* Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 6: 97–102.
16. *Ивашкин В.Т., Синопальников А.И.* Кардиоселективный β_1-адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма. Клин. фармакол. и тер. 1993; 1: 41–42.
17. *Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.* В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 2005; 3: 18–23.
18. *van der Woude H.J., Zaagsma J., Postma D.S. et al.* Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. Chest 2005; 127 (3): 818–824.

19. *Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С.* Применение селективного β-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000; 9: 42–44.
20. *Якушин С.С., Окороков В.Г., Лиферов Р.А. и др.* Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность β_1-кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2002; 11: 36–39.
21. *Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др.* Эффективность и безопасность различных β-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутсвующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер. арх. 2003; 8 (75): 43–47.
22. *Цветкова О.А.* Безопасность лечения селективным β-блокатором – метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2003; 2 (6): 58–61.
23. *Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J.* Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? Z. Kardiol. 2001; 90 (10): 760–765.
24. *Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C.* Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (3): 197–204.
25. *Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C.* Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: A placebo-controlled crossover study. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (6): 361–367.
26. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E., Wood-Baker R.* Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: Art. No CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
27. *Salpeter S.S., Ormiston T., Salpeter E. et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 1: Art. No CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
28. *Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G.* The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. Chest 2002; 121: 230–241.

Поступила 07.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК [626.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-085.22

К.-М.О.Минкаилов, Э.К.Минкаилов, Ш.Г.Курбанова

Особенности клинического течения бронхиальной астмы, развившейся на фоне хронической обструктивной болезни легких

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала;
ДНЦ РАМН, г. Махачкала

K.-M.O.Minkailov, E.K.Minkailov, Sh.Gh.Kurbanova

Particularities of asthma occurring in patients with COPD

Summary

Co-morbidity of asthma and COPD requires a special approach to diagnosis and therapy. The aim of this study was to assess clinical and functional features in patients with asthma and COPD. We analysed findings of 21 patients with asthma and COPD (20 males, the average age, 48.5 ± 2.9 yrs, the smoking history, 25.4 ± 6.9 pask-yrs). Spirometry and bronchodilator test with salbutamol, measurement of total serum IgE, absolute count of blood and sputum eosinophils, and SaO_2, and skin allergic tests were performed in all the patients. Some patients underwent challenge test with methacholine. History of dyspnea attacks followed allergic disease in 57.1 % and exertional dyspnea in 85.7 % of the patients. Lung function was worse in patients compared to healthy persons (FEV_1 – 92.7 ± 1.9 % vs. 69.4 ± 6.1 %, respectively; FVC – 92.1 ± 1.9 % vs. 69.7 ± 5.3 %, respectively; $p < 0.05$). SaO_2 was also lower (94.4 ± 0.79 % compared to 97.0 ± 1.1 in healthy persons; $p < 0.05$). A positive bronchodilator response was obtained in 57.1 % of the patients. Co-morbidity of asthma and COPD has more severe course and treatment is less effective compared to the single disease.

Резюме

Сочетание бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) требует особого подхода в диагностике и лечении. Целью исследования явилось изучение клинико-функциональных показателей у больных БА в сочетании с ХОБЛ. Проанализированы данные 21 пациента с сочетанием БА и ХОБЛ (20 мужчин, средний возраст – 48,5 ± 2,9 лет, индекс курения – 25,4 ± 6,9 пачки / лет. Всем больным проведены спирометрия с бронходилатационной пробой с сальбутамолом, в отдельных случаях – бронхопровокационный тест с обзиданом, измерение общего сывороточного IgE и абсолютного числа эозинофилов в крови и мокроте, сатурации кислорода (SaO_2), скарификационные аллергологические пробы. У 57,1 % пациентов появлению приступов удушья предшествовала аллергия, у 85,7 % – одышка при физической нагрузке. Показатели ФВД у больных были ниже, чем у здоровых (объем форсированного выдоха за 1-ю с – 92,7 ± 1,9 и 69,4 ± 6,1% соответственно, форсированная жизненная емкость легких – 92,1 ± 1,9 и 69,7 ± 5,3 % соответственно; $p < 0,05$). Показатели сатурации кислорода также были ниже у больных (94,4 ± 0,79 %) по сравнению со здоровыми (97,0 ± 1,1; $p < 0,05$). Ингаляционная проба с сальбутамолом была положительной у 57,1 % пациентов. Сочетание БА и ХОБЛ протекает значительно тяжелее, а эффективность фармакотерапии ниже, чем при терапии каждого из заболеваний в отдельности.

Современные подходы к классификации бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) дают клиницистам право считать БА преимущественно аллергическим заболеванием с обратимой обструкцией, в то время как ХОБЛ характеризуется нейтрофильным воспалением бронхов с частично обратимой обструкцией и чаще связана с курением и / или с вредными производственными факторами [1–6]. Вместе с тем многими авторами подчеркивается огромное влияние табачного дыма на развитие или обострение БА [7]. Несмотря на то, что наши данные эпидемиологического обследования, не свидетельствуют о прямой связи распространенности БА с частотой курения в выборке, мы нередко наблюдали развитие приступов удушья на фоне предшествующих типичных признаков ХОБЛ у курящих людей, что подчеркиваются и в литературе [8–10]. Такие сочетанные формы требуют особого подхода как в диагностике, так и при подборе лечебной тактики. В глобальной инициативе GOLD (2003 г.) отмечается, что ХОБЛ может существовать с БА. У больных БА, подвергающихся воздействию патогенных агентов, приводящих к ХОБЛ, может развиться смесь астмаподобного воспаления и ХОБЛ-подобного воспаления [11].

Целью исследования явилось изучение клинико-функциональных показателей у больных БА в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 21 больной с сочетанием БА и ХОБЛ, из них 20 мужчин, средний возраст составил 48,5 ± 2,9 года (от 32 до 67 лет). Практически у всех пациентов еще до развития типичных астматических приступов, длительное время на фоне курения присутствовали те или иные респираторные нарушения (кашель, мокрота, одышка при физической нагрузке, частые простуды), расцененные как признаки ХОБЛ 0-й и 1-й стадий.

Расчетным методом определяли индекс курения (ИК) как произведение количества сигарет, выкуриваемых за сутки, и стажа курения. В целом в группе исследованных ИК составил 25,4 ± 6,9 пачки / лет. Стаж курения до 10 лет имели всего 3 больных (14,3 %; ИПЛ = 10), 9 человек (42,9 %) курили 11–20 лет

(ИК = 17 пачек / лет) и 9 пациентов – ≥ 21 года (42,9 %; ИК = 55,2 пачки / лет). У 1 больного ИК равнялся 135 пачек / лет, у другого – 90 пачек / лет. В целях уточнения диагноза помимо общеклинических проведены следующие исследования: исследование функции внешнего дыхания (ФВД), бронходилатационная проба (БДП) с сальбутамолом, а в отдельных случаях – бронхопровокационный тест (БПТ) с обзиданом. Кроме того, изучали уровень общего IgE в крови, сатурацию кислорода до и после ингаляционных проб, абсолютное количество эозинофилов в периферической крови, проводили скарификационные аллергологические пробы, определяли концентрацию эозинофилов в мокроте.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные частоты респираторных симптомов, сопутствующей патологии и анамнеза в зависимости от стажа курения.

У 12 (57,1 %) пациентов развитию приступа удушья предшествовала та или иная внелегочная аллергия. При этом у 7 больных имела место кожная реакция, у 2 – аллергический ринит, у 1 – конъюнктивит, у 1 – астматическая триада и в 1 случае – диатез в детстве. Одышка при физической нагрузке, которая предшествовала возникновению типичных приступов удушья, наблюдалась у 18 (85,7 %) больных. Периодически возникающие приступы удушья наблюдались у всех участников исследования. В момент первичного осмотра сухие хрипы зарегистрированы у 19 (90,4 %) больных. У 5 (23,8 %) пациентов выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких на ограниченных участках, свидетельствуя о наличии очагового метапневмонического пневмосклероза.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и сатурации крови представлены на рисунке.

Во всех случаях показатели ФВД демонстрируют, что рестриктивные (ЖЕЛ – 89,9 ± 1,5 % у здоровых, 71,6 ± 4,5 % у больных) и обструктивные изменения вентиляции ($ОФВ_1$ – 92,7 ± 1,9 % у здоровых, 69,4 ± 6,1 % у больных; ФЖЕЛ – 92,1 ± 1,9 % у здоровых, 69,7 ± 5,3 у больных; $МОС_{50}$ – 92,6 ± 4,0 у здоровых, 60,6 ± 8,5 % у больных) оказались статистически значимо ниже ($p < 0,05$) у больных лиц по сравнению со здоровыми. Но при этом в 7 случаях (33,3 %) ЖЕЛ превышала 80 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ был выше нормы у 9 больных (42,9 %). Показатель сатурации был статистически значимо ниже у больных (94,4 ± 0,79 %) по сравнению со здоровыми (97,0 ± 1,1 %; $p < 0,05$) при одинаковом числе сердечных сокращений (пульс – 78,8 ± 2,3 и 80,1 ± 3,1 $м^{-1}$соответственно).

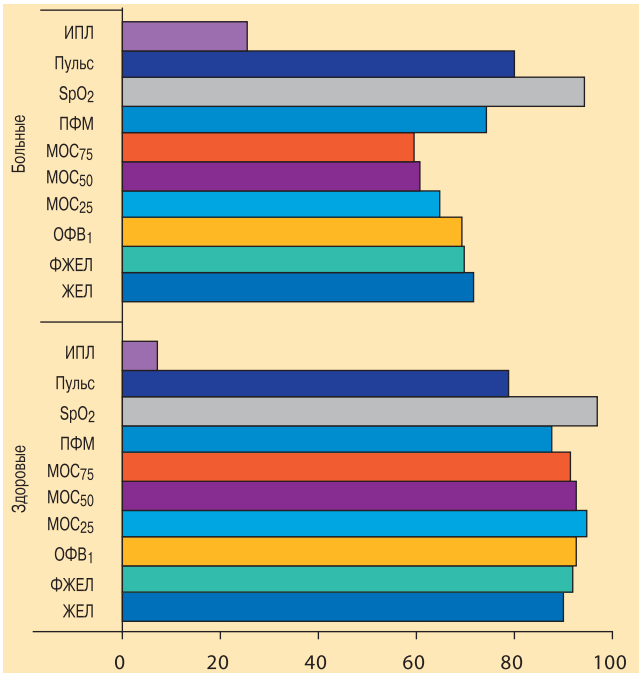


Рисунок. Показатели ФВД и сатурации у здоровых лиц и больных БА в сочетании с ХОБЛ ($\%_{долж.}$)

Примечание: ИК – индекс курения; SpO_2 – сатурация крови; ПФМ – пикфлоуметрия; $МОС_{75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25}$ – мгновенные объемные скорости после выдоха соответственно 75, 50 и 25 % ФЖЕЛ; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Таблица

Частота респираторных симптомов, данные анамнеза и сопутствующая патология у больных БА в сочетании с ХОБЛ в зависимости от стажа курения

Клинические признаки, абс. число (%)	Стаж курения (лет) и ИПЛ			Всего
	≤ 10; 10 (*n* = 3)	11–20; 17 (*n* = 9)	> 21; 55,2 (*n* = 9)	ИПЛ = 25,4 (*n* = 21)
Кашель	1 (33,3)	5 (55,5)	5 (55,5)	11 (52,4)
Ночной кашель	–	4 (44,4)	2 (22,2)	6 (28,5)
Мокрота	1 (33,3)	6 (66,7)	5 (55,5)	12 (57,1)
Одышка при физической нагрузке	2 (66,6)	7 (77,7)	9 (100)	18 (85,7)
Удушье	3 (100)	9 (100)	9 (100)	21 (100)
Дискомфорт и свист в груди	2 (66,6)	3 (33,3)	–	5 (23,8)
Сухие хрипы в легких	1 (33,3)	9 (100)	9 (100)	19 (90,4)
Влажные хрипы	–	2 (22,2)	3 (33,3)	5 (23,8)
Аллергические заболевания в анамнезе	2 (66,6)	5 (55,5)	5 (55,5)	12 (57,1)
Аллергические заболевания у родственников	–	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (9,5)
БА у родственников	–	2 (22,2)	1 (11,1)	3 (14,7)
Гипертоническая болезнь	–	3 (33,3)	3 (33,3)	6 (28,5)
Другая сопутствующая патология	–	1 (11,1)	3 (33,3)	4 (19)
Эмфизема, пневмосклероз	–	2 (22,2)	4 (44,4)	6 (28,5)

Ингаляционная проба с сальбутамолом была положительной (прирост $ОФВ_1$ составил 15 %) у 12 из 21 больного (57,1 %), в 7 случаях (33,3 %) прирост показателя колебался в пределах 2–12 %, а в целом в группе он составил 20,3 ± 3,7 %. У 2 больных на фоне ингаляции сальбутамола наступило ухудшение бронхиальной проходимости, что указывает на парадоксальную реакцию бронхов и свидетельствует о лабильности функции трахеобронхиального дерева.

Как клинически, так и на основании показателей ФВД подтверждается, что сочетанные формы патологии легких протекают значительно тяжелее, а эффективность фармакотерапии заметно ниже по сравнению с чистыми формами БА и ХОБЛ. На фоне активной кортикостероидной терапии в течение 3–7 дней удается ликвидировать приступы БА, однако проходимость бронхов в большинстве случаев полностью не восстанавливается.

Заключение

1. В ряде случаев ХОБЛ развивается на фоне предшествующих аллергических заболеваний, а в последующем присоединяются и типичные признаки БА, утяжеляя течение патологического процесса.
2. У больных с сочетанием БА и ХОБЛ в 33,3 % случаев бронхиальная обструкция имеет только частично обратимый характер.
3. Сочетанные формы патологии клинически протекают более тяжело и требуют индивидуального подбора лекарственной терапии.

Литература

1. *Краснова Ю.Н.* Диагностика и лечение ХОБЛ: стандарты и реальность. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2005; 2 (17): 60-62.
2. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма и астмоподобные состояния. Рус. мед. журн. Пульмонол. и аллергол. 2002; 10 [5 (149)]: 232-235.
3. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998.
4. *Krzyzanowski M., Robbins D.R., Lebowitz M.D.* Smoking cessation and changes in respiratory symptoms in two populations followed for 13 years. Int. J. Epidemiol. 1993; 22 (4): 666-673.
5. *Paoletti P., Carrozi L., Viegi G. et al.* Distribution of bronchial repsonsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking and level of pulmonary function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1770-1777.
6. *Tashkin D.P., Kanner R., Bailey W. et al.* Smoking cessation in patients with COPD: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet 2001; 357: 1571-1575.
7. *Stoddard J.J., Miller T.* Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory ilness in children. Am. J. Epidemiol. 1995; 141: 96-102.
8. *Хмелькова М.А., Гринева З.О., Шмелев Е.И.* Влияние длительного лечения бронходилататорами на легочную гипертензию у больных ХОБЛ в сочетании с БА. В кн.: 3-й Конгресс Европейского региона по туберкулезу и 14-й конгресс Российского респираторного о-ва. Москва, 22-26 июня 2004: Сборник тезисов. М.; 2004. №1649, 435.
9. Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 77.
10. *Viegi G., Carrozzi L., Di Pede F. et al.* Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a North Italian rural area. Eur. J. Epidemiol. 1994; 10: 725-731.
11. *Чучалин А.Г.* (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.

Поступила 09.11.06
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-06:616.24-036.12

Н.А.Геппе, Н.А.Селиверстова, В.С.Малышев, М.Г.Утюшева, Л.С.Старостина, И.В.Озерская

Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста

ММА им. И.М.Сеченова, Москва

N.A.Geppe, N.A.Seliverstova, V.S.Malyshev, M.G.Utyusheva, L.S.Starostina, I.V.Ozerskaya

Pulmonary bronchophonography in early-aged patients with bronchial asthma

Summary

In this work, use of pulmonary bronchophonography for functional evaluation of respiratory system was analyzed in early-aged patients with bronchial asthma. A computerized acoustic diagnostic complex Pattern-01 was used for this purpose. The breathing pattern was analyzed using amplitude and frequency characteristics of respiratory sound spectrum. The study involved 520 children with asthma aged 1 to 4 yrs (mean age, 2.8 ± 1.1 yrs, 294 males and 226 females) followed-up in the pediatric clinic of Moscow Medical Academy. Fifty healthy children were as controls. We investigated frequency and amplitude spectrum of respiratory sounds in exacerbated and stable asthma. High-frequency acoustic component of work of breathe was significantly different in healthy and in patients with asthma exacerbation. We have selected breathing patterns that could be further applied. Pulmonary bronchophonography allows monitoring lung function and assessing efficacy of treatment in asthma. It is an effective, non-invasive and simple method which is of special importance for detecting functional disorders in early-aged children.

Резюме

В работе изучалась возможность применения бронхофонографического исследования легких для функциональной оценки дыхательной системы у больных бронхиальной астмой (БА) раннего возраста. Исследование проводилось с помощью компьютерного акустического диагностического комплекса "Паттерн-01". Оценивался паттерн дыхания посредством анализа амплитудно-частотные характеристики спектра дыхательных шумов. Под наблюдением в Клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова находилось 520 детей с БА в возрасте от 1 года до 4 лет (294 мальчика и 226 девочек). Средний возраст детей – 2,8 ± 1,1 года. В группу сравнения вошли 50 практически здоровых детей. В работе проводилось изучение частотно-амплитудного спектра дыхательных шумов при обострении БА и в период ремиссии заболевания. При сравнении показателя акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне у детей в норме и в период обострения заболевания его значения статистически достоверно различались. В группах пациентов были созданы образцы паттернов дыхания, которые могут быть использованы в дальнейшей работе. Было показано, что бронхофонографическое исследование легких позволяет мониторировать функцию внешнего дыхания (ФВД) при БА, оценивать эффективность проводимой терапии. Бронхофонографическое исследование легких является высокоэффективным, неинвазивным, простым в применении методом. Особенно важно его использование в диагностике нарушений ФВД у детей раннего возраста.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста. В 80 % случаев она развивается в первые 5 лет жизни, нередко уже на 1-м году возникают начальные проявления бронхиальной обструкции [1]. Ранняя диагностика и терапия БА позволяют снизить тяжесть заболевания и риск развития тяжелых обострений.

Среди путей снижения заболеваемости, улучшения лечения, уменьшения процента инвалидизации больных важное значение имеют ранняя и дифференциальная диагностика патологических процессов, объективная оценка состояния больных, прогнозирование течения и исходов заболевания, обоснованный выбор профилактических и лечебных мероприятий.

Исследование функции легких позволяет оценить тяжесть бронхиальной обструкции, ее обратимость и вариабельность, подтвердить диагноз БА, осуществлять контроль над течением заболевания [2]. Однако у детей раннего возраста выбор методов функциональной диагностики легких ограничен.

В последние годы в клинической практике появились новые неинвазивные методы оценки функционального состояния органов дыхания. Со времени изобретения *R.Th.H.Laennec* стетоскопа около 200 лет тому назад аускультация является важнейшим диагностическим методом выявления бронхолегочных заболеваний. Однако этот метод исследования достаточно субъективен, во многом зависит от навыков врача, не позволяет количественно оценить и записать характер звуковых явлений [3]. Чувствительность современных стетоскопов относительно низкая, неравномерная на различных частотах.

В настоящее время значительная роль отводится созданию объективных акустических методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД). Неинвазивность акустических методов диагностики патологии дыхательной системы привлекает большое внимание врачей и специалистов в области акустики [4–7]. Благодаря развитию электроники и компьютерных технологий появились простые и удобные в использовании приборы, которые внедряются в клиническую практику [8].

Бронхофонографическое исследование легких является методом оценки паттерна дыхания, основанным на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов [9]. Простота

и неинвазивность бронхофонографического исследования легких, проведение обследования при спокойном дыхании ребенка позволяет применять данную методику у детей с первых дней жизни [10]. Компьютерный анализ дыхательных шумов исключает субъективность оценки, дает возможность обследовать даже самых маленьких детей, т. к. не требует выполнения активных действий.

Ранее проведенное нами исследование среди детей 5–16 лет, в рамках которого проводилось спирографическое и бронхофонографическое изучение легких, выявило прямую корреляционная связь между данными спирографии и бронхофонографическими показателями [11], что подтверждает высокую информативность оценки ФВД посредством методов бронхофонографии.

Целью данной работы было определение клинико-акустических параметров дыхания (паттерна дыхания) у детей раннего возраста, больных БА, при бронхофонографическом исследовании легких.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в клинике детских болезней ММА им. *И.М.Сеченова* находились 520 детей с БА в возрасте от 1 года до 4 лет (294 мальчика и 226 девочек). Средний возраст детей – 2,8 ± 1,1 года. Среди пациентов отмечалось легкое (52 % случаев) и среднетяжелое (48 %) течение БА. В группу сравнения были включены 50 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 4 лет.

Диагноз БА устанавливался на основании анамнестических, клинических данных, результатов рентгенологического исследования легких и аллергологического обследования. Тяжесть обострения заболевания оценивалась в соответствии с критериями тяжести острого периода БА у детей [12].

Для функциональной оценки дыхательной системы проводилось бронхофонографическое исследование легких в периодах обострения и ремиссии БА. Полученные данные сравнивались с показателями здоровых детей. Для наглядной оценки паттерна дыхания в исследуемых группах больных были созданы образцы паттернов дыхания в норме, при легком обострении, при среднетяжелом обострении и в период ремиссии. Для создания каждого образца использовались по 20 бронхофонограмм исследуемых детей из каждой группы.

Бронхофонографическое исследование проводилось с помощью компьютерного акустического диагностического комплекса (КАДК) "Паттерн-01". В состав КАДК входит аппаратный комплекс *Pattern*, датчик с загубником, персональный компьютер со встроенным аналого-цифровым преобразователем и программным обеспечением *PatternMAK*. Принцип метода заключается в регистрации дыхательных шумов при помощи специальных датчиков, обладающих высокой чувствительностью в широком спектре частот, включая и те, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. Метод позволяет зафиксировать временную кривую, пропорциональную акустическому шуму, возникающему при дыхании. Сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне от 200 Гц до 12 600 Гц. С целью исключения маскирующего влияния низкочастотных кардиальных шумов (до 200 Гц) в наборе предусмотрен специальный отсекающий низкочастотный фильтр. Выделяются 3 зоны частотного спектра: 200–1 200 Гц (низкочастотный диапазон), 1 200–5 000 Гц (среднечастотный диапазон), 5 000–12 600 Гц (высокочастотный диапазон). Зона высоких частот (> 5 000 Гц) отражает обструктивные изменения в нижних дыхательных путях и коррелирует со звуковыми характеристиками сухих хрипов [10].

С помощью бронхофонографического исследования легких можно оценить следующие параметры: частотно-амплитудные характеристики дыхательных шумов, длительность респираторного цикла, длительность и соотношение фаз выдоха и вдоха, наличие высокочастотных колебаний, акустический компонент работы дыхания (АКРД; итоговая интегральная характеристика, пропорциональная физической работе легких, затрачиваемой на совершение акта дыхания, рассчитывается как площадь под кривой в частотно-временной области, измеряется в мкДж). При повышении сопротивления в дыхательных путях усиливается турбулентность воздушного потока, что ведет к увеличению АКРД [10].

Исследование проводилось в отдельном помещении при отсутствии посторонних шумов. Запись осуществлялась при спокойном дыхании через 1,5-2 ч после приема пищи; у детей до 1 года – в положении лежа, у детей старше 1 года – сидя. Больной брал загубник в рот на глубину 1-2 см, плотно обжимая его губами, не оставляя промежутков между губами и загубником. Исследование выполнялось не менее 3 раз до получения воспроизводимых результатов, без наличия артефактов на полученном изображении кривой. Оно начиналось с момента выдоха, что контролировалось с помощью наушников. Запись производилась в течение 10 с. При необходимости (беспокойстве, крике, сглатывании, переговорах, кашле) процедура повторялась. Велся визуальный скрининг акустических кривых (наличие значимых пиков в различных участках частотного диапазона, соотношение вдоха и выдоха).

Обзорные бронхофонограммы могут быть представлены в двух- и трехмерной проекциях. Компьютерный акустический диагностический комплекс позволяет проводить послойный анализ бронхофонограмм и выделять часть акустического паттерна ("зону интереса"), а также получать количественную оценку характеристик дыхательных шумов как в целом по паттерну, так и дифференцированно (по диагностическим зонам). Для анализа паттерна дыхания из записанного 10-секундного интервала выбирается 4-секундный, который состоит из 4 блоков (секунд). Количественная оценка работы дыхания проводится по абсолютным цифрам и коэффициентам, представляющим относительные величины, для исключения влияния индивидуальных особенностей

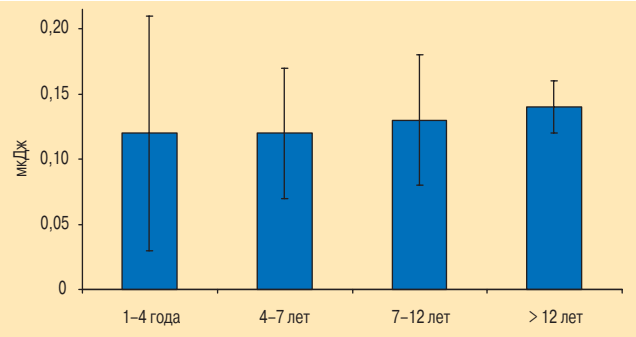


Рис. 1. Сравнение АКРД в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) в разных возрастных группах у здоровых детей

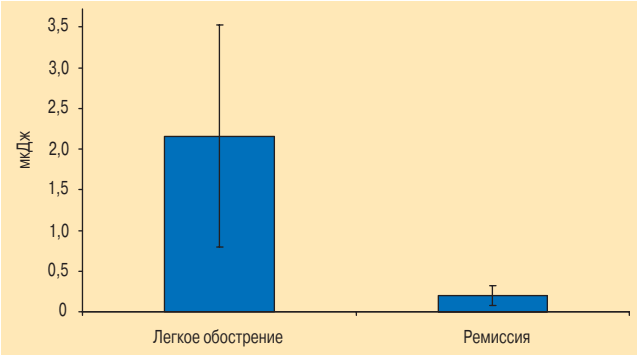


Рис. 2. Показатели АКРД в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) в разные периоды заболевания при легкой БА

пациентов на характеристики паттерна дыхания. В программе исследования доступны следующие функции: "паттерн частотный", "паттерн временной", "сравнение пациентов", "сравнение блоков паттерна", "сравнение образцов", "сравнение с образцом", что позволяет провести полный всесторонний анализ бронхофонограмм.

АКРД оценивали в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) у здоровых детей в разных возрастных группах (от 1 года до 4 лет, 4–7 лет, 7–12 лет, 12–15 лет). В каждой группе анализировались данные 20 детей (результаты представлены на рис. 1). Различия величин АКРД при сравнении различных возрастных групп оказались недостоверны. При сравнении показателей АКРД у мальчиков и девочек во всех возрастных группах различия были недостоверны. Полученные данные считались нормой для различных возрастных групп.

Результаты и обсуждение

Нами обследовались дети в возрасте 1–4 лет в 1-й день обострения БА до начала лечения. При обследовании пациентов с легким течением БА в период обострения (легкое обострение заболевания, $n = 270$) показатели АКРД в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) составили 2,16 ± 1,36 мкДж при норме 0,12 ± 0,09 мкДж ($n = 50$; $p < 0,05$), как показано на рис. 2. При оценке амплитудно-частотных характеристик паттерна дыхания у детей со среднетяжелым течением БА при обострении заболевания показатели АКРД в высокочастотном диапазоне (5–12,6 кГц) составили: при легком обострении – 2,34 ± 1,57 мкДж ($n = 106$; $p < 0,05$ по сравнении с нормой), при среднетяжелом обострении – 7,62 ± 5,14 мкДж ($n = 144$; $p < 0,05$), что представлено на рис. 3. Было выявлено статистически значимое различие показателей при легком и среднетяжелом обострении заболевания ($p < 0,05$). При сравнении значений АКРД в высокочастотном диапазоне при легком обострении БА в группах детей с легкой и среднетяжелой формами достоверные различия выявлены не были.

Изучение частотно-амплитудного спектра дыхательных шумов в период ремиссии заболевания не выявило достоверных различий в показателях. У детей с легкой БА ($n = 270$) АКРД в высокочастотном диапазоне составил 0,20 ± 0,12 мкДж, со среднетяжелой БА ($n = 250$ детей) – 0,27 ± 0,19 мкДж. Амплитудно-частотные характеристики в периоде ремиссии заболевания были сопоставимы с показателями у детей в норме.

Были разработаны образцы паттернов дыхания в исследуемых группах детей. Создание образца нормы позволяет проводить визуальное сравнение. При сопоставлении образца нормы и образца среднетяжелого обострения БА в высокочастотном диапазоне их различия становятся очевидными (рис. 4).

Для наглядной оценки паттерна дыхания в периоде ремиссии БА также был создан его образец. На рис. 5 представлено сравнение образца легкого

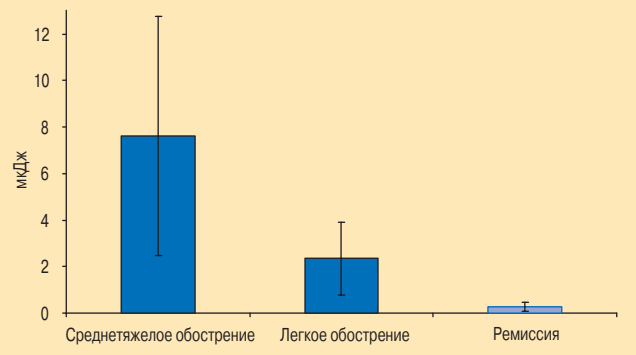


Рис. 3. Показатели АКРД в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) в разные периоды заболевания при среднетяжелой БА

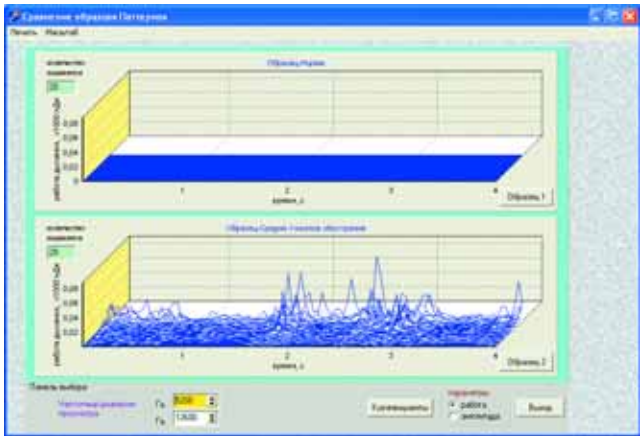


Рис. 4. Сравнение образца нормы (верхний график) и образца среднетяжелого обострения БА (нижний график) в диапазоне > 5,0–12,6 кГц

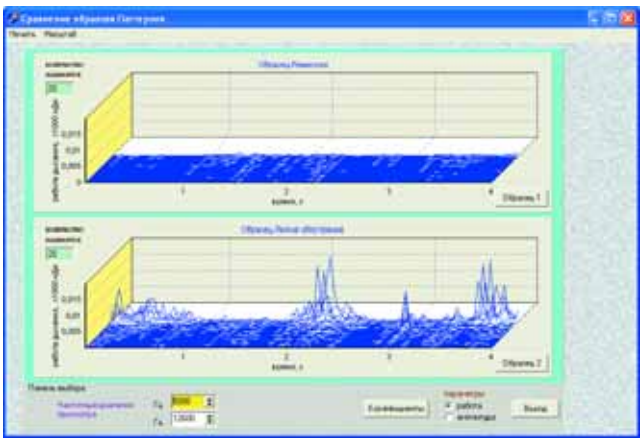


Рис. 5. Сравнение образца ремиссии (верхний график) и образца легкого обострения (нижний график) в диапазоне 5,0–12,6 кГц

обострения и образца ремиссии в высокочастотном диапазоне. Наглядно видна разница при сравнении представленных образцов 2 групп больных. В периоде ремиссии волновые колебания в высокочастотной части спектра практически отсутствуют, при легком обострении отмечается значительное количество волновых колебаний в диапазоне 5,0–12,6 кГц. Причем следует обратить внимание на размер делений по оси абсцисс, существенно отличающихся при легком и среднетяжелом обострении (рис. 4 и 5).

Таким образом, сформированные образцы облегчают оценку амплитудно-частотных характеристик паттерна дыхания. Они могут использоваться для сравнения паттерна дыхания исследуемого больного с нормой для наглядной оценки паттерна дыхания пациента.

В работе изучалась возможность использования бронхофонографии для оценки соотношения фаз вдоха и выдоха. В норме отношение продолжительности выдоха ко вдоху составило 1,34 ± 0,27 ($n = 20$), при легком обострении БА – 1,72 ± 0,24 ($n = 20$; $p < 0,05$), как показано на рис. 6.

Заключение

Изучение частотно-амплитудного спектра дыхательных шумов позволяет не только оценивать функциональное состояние дыхательной системы ребенка, но и наблюдать динамику заболевания. Таким образом, бронхофонографическое исследование легких является высокоэффективным неинвазивным методом, простым в применении и может использоваться для функциональной диагностики патологии дыхательной системы у детей. Оно не требует маневра форсированного дыхания, поэтому может применяться с первых месяцев жизни ребенка. Компьютерный анализ дыхательных шумов исключает субъективность оценки показателей. Бронхофонография дает возможность мониторировать ФВД при БА у детей раннего возраста и оценивать эффективность проводимой терапии.

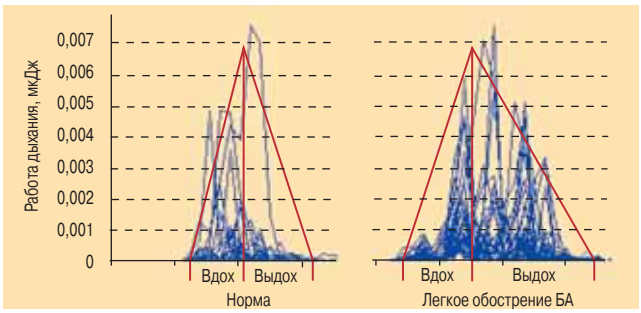


Рис. 6. Соотношение вдоха и выдоха в норме и при легком обострении БА

Литература

1. *Ильина Н.И., Богова А.В.* Эпидемиология и аллергия. Физиол. и патол. иммун. сист. 2004; 8 (2): 4–10.
2. *Brand P.L., Duiverman E.J., Waalkens H.J. et al.* Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsivenes during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutsh CNSLD Study Group. Thorax 1999; 54 (2):103–107.
3. *Dalmay F., Antonini M.T., Marquet P., Menier R.* Acoustic properties of the normal chest. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1761–1769.
4. *Кирюхина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С.* Критерии отклонения от нормы некоторых параметров имульсной осциллометрии. Пульмонология 2004; 5: 41–44.
5. *Кулаков Ю.В., Малышенко И.Ю., Коренбаум В.И.* Возможности комбинированной бронхофонографии в диагностике пневмоний. Пульмонология 2002; 12 (5): 29–32.
6. *Батищев Э.М., Бойко И.А., Коренбаум В.И. и др.* Акустическая интраскопия легких на основе спектрального анализа перкуторных звуков. Вестн. нов. мед. технологий 2003; 10 (1–2): 8–9.
7. *Провоторов В. М., Львович Я. Е., Кузнецов В. В., Полевой Н. Ю.* Применение нейросетевой модели для оптимизации схемы лечения больных бронхиальной астмой различного возраста. Пульмонология 2004; 2: 57–64.
8. *Elphick H.E., Lancaster G.A. et al.* Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. Arch. Dis. Child. 2004; 89 (11): 1059–1063.
9. *Малышев В.С., Ардашникова С.И., Каганов С.Ю. и др.* Способ регистрации дыхательных шумов. Пат. РФ № 5062396. Бюл. изобрет. 1995; 18.
10. *Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др.* Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 33–39.
11. *Богданова Т.А., Геппе Н.А., Курчакова Т.В.* Влияние интервальной гипоксической тренировки на качество жизни детей с бронхиальной астмой. Мед. помощь 2003; 6: 18.
12. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". М.; 2006.

Поступила 28.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-053.2-07:616.233-073

Г.Л.Игнатова, Л.А.Степанищева, Ю.О.Печенкина

Оценка влияния фенспирида на некоторые показатели мукозального иммунитета при хронической обструктивной болезни легких ранней стадии

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

G.L.Ignatova, L.A.Stepanishcheva, Yu.O.Pechenkina

Effects of fenspirid on some parameters of mucosal immunity in patients with early-stage chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to evaluate influence of fenspirid on clinical and immune parameters of early-stage COPD. Workers (all were males) from a large machine-building enterprise of Chelyabinsk having stable COPD stage I or II participated in the study. They were randomized in 2 groups: 30 patients received fenspirid 80 mg b.i.d. and 30 patients received placebo (calcium gluconate) b.i.d. during 6 months. We assessed the patients' complaints, severity of cough and dyspnea, sputum volume, lung function parameters, measured saliva concentrations of final NO metabolites using the Griess reaction, lactoferrin, IL-8, and mucins using immune enzyme analysis. To the end of the treatment period, FEV_1 significantly increased in the fenspirid group (from 57.42 ± 1.66 % до 61.93 ± 2.59 %; $p < 0.05$) whereas it did not change significantly in the placebo group. Clinical improvement (reduction in cough, sputum volume, dyspnea, wheeze) was noted in 26 patients (86.6 %) and 16 patients (53.3 %), respectively. Lactoferrin concentration decreased from 486.01 ± 60.59 to 96.40 ± 10.17 μg ml^{-1} ($p < 0.05$), IL-8 decreased from 111.7 ± 16.68 to 41.90 ± 6.60 μg ml^{-1} ($p < 0.05$), mucin protein concentration increased from 110.8 ± 13.28 to 298.4 ± 33.14 μg ml^{-1} ($p < 0.05$), NO_x decreased from 11.21 ± 0.91 to 6.15 ± 2.06 μmol L^{-1} ($p < 0.05$). These parameters in the placebo group changed nonsignificantly. Exacerbations of COPD occurred in 6 patients (20 %) of fenspirid group and 10 patients (33.3 %) of the placebo group during the study period. Tolerance of the drug was generally good. Thus, fenspirid has significant antiinflammatory effect, improves clinical signs of COPD and FEV_1. The results suggest that fenspirid could be useful in early-stage COPD patients.

Резюме

Цель исследования – определить влияние фенспирида на клинико-иммунологические характеристики заболевания у пациентов ХОБЛ ранних стадий. В исследовании участвовали мужчины – рабочие крупного машиностроительного предприятия г. Челябинска со впервые выявленной ХОБЛ 1-й и 2-й степеней в стабильном состоянии, которые методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 30 человек получали фенспирид по 80 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев, контрольная группа ($n = 30$) получала плацебо (глюконат кальция) 2 раза в день в течение 6 месяцев. Ежемесячно оценивали жалобы, выраженность кашля и одышки, количество мокроты, параметры функции внешнего дыхания, в слюне измеряли концентрацию конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO) с помощью реакции Гриса, лактоферрина, интерлейкина-8 (IL-8), муцина с помощью иммуноферментного анализа. К концу лечения в группе фенспирида существенно уменьшилась бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) увеличился с 57,42 ± 1,66 до 61,93 ± 2,59 %; $p < 0,05$), у пациентов контрольной группы изменения $ОФВ_1$ были недостоверными. Клинический эффект (уменьшение кашля, мокроты, одышки, сухих хрипов в легких) отмечался у 26 (86,6 %) больных, получавших фенспирид, и у 16 (53,3 %) пациентов группы плацебо. В группе фенспирида снизилась концентрация лактоферрина с 486,01 ± 60,59 до 96,40 ± 10,17 мкг/мл ($p < 0,05$), IL-8 – с 111,7 ± 16,68 до 41,90 ± 6,60 мкг/мл ($p < 0,05$), увеличилась концентрация белка муцина с 110,8 ± 13,28 до 298,4 ± 33,14 мкг/мл ($p < 0,05$). Показатели NO_x снизились с 11,21 ± 0,91 до 6,15 ± 2,06 мкмоль/л ($p < 0,05$). В группе плацебо динамика этих показателей недостоверна. Обострения ХОБЛ за период лечения развивались у 6 (20 %) пациентов группы фенспирида и у 10 (33,3 %) пациентов группы плацебо. Переносимость препарата в целом была хорошей. Таким образом, фенспирид обладает выраженным противовоспалительным действием, уменьшает выраженность клинических признаков ХОБЛ, повышает $ОФВ_1$. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования препарата в лечении больных ХОБЛ на ранних стадиях.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения и одной из основных причин смерти от хронических заболеваний во всем мире [1, 2]. Она оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. ХОБЛ наносит значительный ущерб, связанный с утратой трудоспособности, наиболее активной части населения [3].

Главным механизмом развития и прогрессирования ХОБЛ является хроническое воспаление. Как один из основных типовых процессов, воспаление – это результат реакции на повреждающий агент, формирующий основные морфологические проявления болезни [2, 4]. Известно, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ имеет необратимый и обратимый характер. Обратимый компонент бронхиальной обструкции связан с воспалением и характерным спазмом гладкой мускулатуры бронхов, отеком слизистой и гиперсекрецией слизи, возникающей под влиянием большого спектра провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли α, нейтрофильная протеаза и свободные радикалы [5]. Необратимый компонент

бронхиальной обструкции определяется эмфиземой и перибронхиальным фиброзом, который неуклонно нарастает. Персистирующие микроорганизмы в бронхиальном дереве являются важным элементом в поддержании хронического воспаления [6, 7].

Изучение различных адаптационных механизмов, так или иначе участвующих в процессе пато- и саногенеза локального бронхолегочного иммунитета, требует изучения [8, 9]. Микробоцидный барьер слизистой оболочки респираторного тракта – важный компонент врожденного иммунитета, который формирует одну из наиболее эффективных линий микробной защиты. К веществам антиадгезивного действия, снижающим уровень колонизации патогенных микроорганизмов, относят муцин [10]. Его биосинтез осуществляется специальными экзокринными бокаловидным клетками с интроэпителиальным расположением. Муцин в составе вязкого геля растекается по поверхности слизистой оболочки, хорошо адсорбируя различные частицы (пыль, микроорганизмы), предотвращая их прикрепление к поверхности и внедрение в глубокие слои покровных тканей [11].

В последние годы изучена роль NO в патологии легких [12]. Показано, что оксид азота (NO), выделяемый эндотелиальными клетками, участвует в регуляции тонуса и структуры легочных сосудов [13]. Образованный макрофагами и эндотелиальными клетками NO способствует бронходилатации – преимущественно крупных бронхов [14]. Также NO участвует в антимикробной защите бронхиального дерева и регуляции цилиарного транспорта как необходимое звено для усиления биения ресничек [15].

Лактоферрин относят к белкам острой фазы; его изучение перспективно в области легочной патологии в качестве маркера активности воспаления, а также наступающих осложнений [16, 17]. Этот железосодержащий гликопротеин обладает способностью связывать ионы железа и другие металлы, чем можно объяснить его бактерицидное и антиэндотоксиновое действие [18]. В литературе имеются сведения, характеризующие лактоферрин как регулятор клеточных и гуморальных иммунологических реакций [19]. Все вышеперечисленные провоспалительные факторы мукозального иммунитета у лиц, страдающих ХОБЛ, являются маркерами воспаления с тенденцией к хронизации процесса.

Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления. Классическая терапия ХОБЛ в настоящее время не располагает методами, способными тормозить прогрессирование болезни. Парадокс заключается в том, что из всего арсенала средств и методов главным является назначение бронходилататоров, не обладающих прямым противовоспалительным действием [2]. В глобальной инициативе GOLD пересмотра 2003 г. эксперты отмечают, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, – это одно из важнейших направлений исследований. Среди современных средств воздействия на аномальный воспалительный процесс при ХОБЛ особое место занимает препарат фенспирид (Эреспал).

Цель данного исследования – определить влияние фенспирида на клинико-иммунологические характеристики заболевания у пациентов с ХОБЛ на ранних стадиях.

Материалы и методы

В ходе анкетирования, проводимого в рамках программы "Профилактика и лечение бронхолегочной патологии у работников ОАО "Уралтрак-ЧТЗ", разработанной коллективом кафедры терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии ГОУ ДПО УГМАДО и сотрудниками городской поликлиники № 8 ОАО ЧТЗ "Уралтрак" в 2002 г., были обследованы 2 584 рабочих крупного машиностроительного предприятия г. Челябинска.

В данную работу из общего числа обследованных пациентов были включены мужчины с впервые выявленной ХОБЛ 1-й и 2-й стадий в стадии ремиссии, требующие амбулаторного лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания. Методом случайной выборки испытуемые были разбиты на 2 группы. Пациентам 1-й, основной, группы ($n = 30$) назначали фенспирид в дозе 80 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. Во 2-й группе – группе сравнения ($n = 30$) – больные получали плацебо, в качестве которого принимался глюконат кальция по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев.

Критерии включения больных в исследование:

- ежедневный кашель, часто с мокротой;
- бронхиальная обструкция, обратимость – не менее 12 %;
- функциональные признаки ХОБЛ (по данным спирографии): снижение отношения объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) – < 70 % в период ремиссии заболевания трижды на протяжении года;
- отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья и / или атопии;
- отсутствие других заболеваний, сопровождающихся одышкой и кашлем (бронхоэктатическая болезнь, туберкулез);
- получение информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- обострение хронических заболеваний, а также тяжелые формы сопутствующих заболеваний.

В обеих группах проводимая предшествующая терапия (муколитики, редкий прием бронхолитиков) была малоэффективной, и у всех пациентов к началу лечения сохранялись клинические и лабораторные признаки заболевания вне обострения. Для оценки эффективности терапии в группах ежемесячно анализировались жалобы больного, осуществлялся общий осмотр (оценивалась выраженность кашля,

одышки и количество отделяемой мокроты). Выраженность клинических симптомов заболевания оценивали в баллах [20].

Инструментальные и функциональные методы исследования

Исследование ФВД

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались с помощью спирографа *Microspiro-GP* (Япония). После записи спирограммы определялись следующие показатели: пиковая скорость выдоха (ПСВ), $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ. Проводился бронходилатационный тест с применением 200–800 мкг сальбутамола и оценивалось его влияние на показатели кривой "поток–объем" и на показатель $ОФВ_1$ [21]. Для расчета бронходилатационного ответа в соответствии с рекомендациями использовался параметр $ОФВ_1$ [22].

Исследование мукозального иммунитета

Уровень продукции эндогенного NO оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов NO в препарате слюны посредством реакции Гриса. Количественное определение общего белка и муцина слюны определялось по методу *Э.Н.Коробейниковой* (2002 г.), определение лактоферрина, IL-8 проводилось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета программ *Statistica 6.0* с расчетом среднего арифметического значения (*M*), ошибки среднего (*m*), критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование сформированные группы не различались по анамнестическим и клиническим параметрам. Средний возраст участников составил 57,16 ± 2,68 года в 1-й группе и 55,80 ± 1,90 года во 2-й группе. К моменту окончания лечения в 1-й группе отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении значения $ОФВ_1$ (с 76,42 ± 1,66 до 83,33 ± 2,59 %; $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы была зарегистрирована тенденция к повышению $ОФВ_1$ (с 78,27 ± 1,41 до 79,64 ± 2,79 %), как показано на рис. 1.

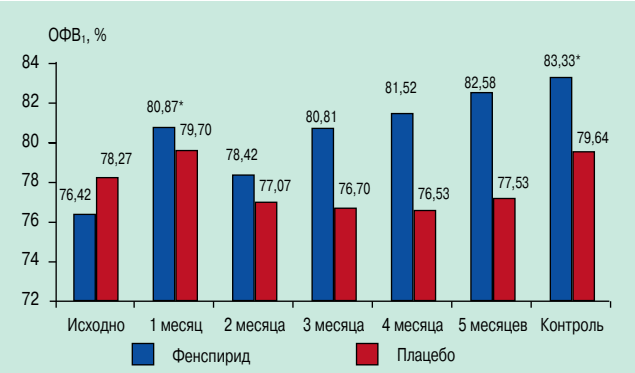


Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ за время лечения в обеих группах
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Следует отметить, что, в отличие от данных *Е.И.Шмелева* [2], в нашем исследовании отмечено повышение $ОФВ_1$ сразу через 1 месяц от начала лечения (с 76,42 ± 1,66 до 80,87 ± 1,74 %; $p < 0,05$; затем, на 3-м месяце наблюдения, значение этого показателя уменьшается, но к концу 6-го месяца остается достоверно повышенным.

К моменту окончания лечения клинический эффект отмечался у 26 (86,6 %) больных, получавших фенспирид, а также у 16 (53,3 %) пациентов в группе плацебо, что проявлялось в уменьшении интенсивности кашля, уменьшении и / или прекращении отделения мокроты, выраженности одышки, в значительном уменьшении либо исчезновении сухих хрипов в легких. Клинический эффект лечения в группе, принимавшей плацебо, возможно, обусловлен интенсивной психологической работой с пациентами: ежемесячный осмотр, беседы о факторах, усугубляющих течение заболевания, вреде курения табака (рис. 2). Критериями оценки результатов мукозального иммунитета явились изменения изучаемых параметров слюны. В группе пациентов, принимавших фенспирид, снизилось количество лактоферрина с 486,01 ± 60,59 мкг/мл в начале до 96,40 ± 10,17 мкг/мл в конце терапии ($p < 0,05$) и количество IL-8 с 111,7 ± 16,68 до 41,90 ± 6,60 мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). Количество белка муцина в данной группе увеличилось с 110,8 ± 13,28 до 298,4 ± 33,14 мкг/мл ($p < 0,05$), как показано на рис. 3.

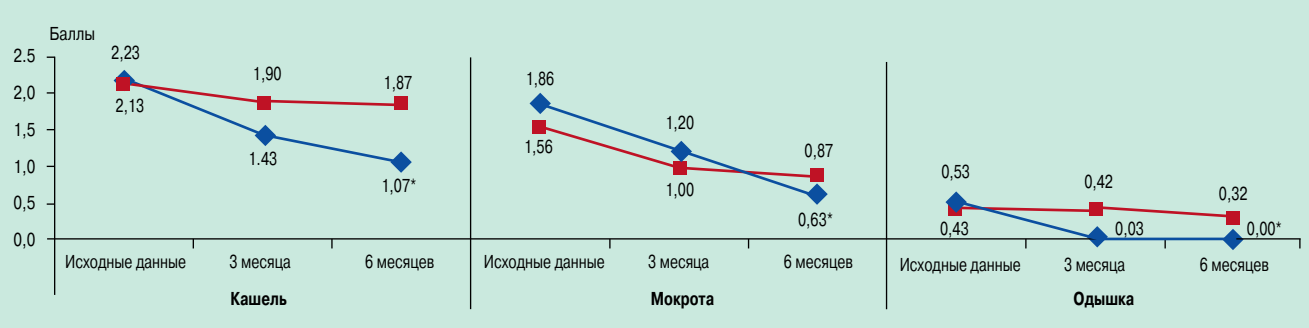


Рис. 2. Сравнительная динамика клинических показателей у больных ХОБЛ в группе фенспирида и контрольной группе: выраженность кашля, мокроты, одышки в баллах
Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями.

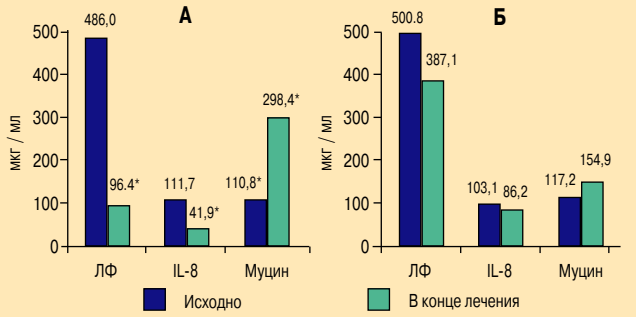


Рис. 3. Некоторые показатели мукозального иммунитета (лактоферрин, IL-8, муцин) в обеих группах (А – группа фенспирида, Б – контрольная группа) до и после лечения
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

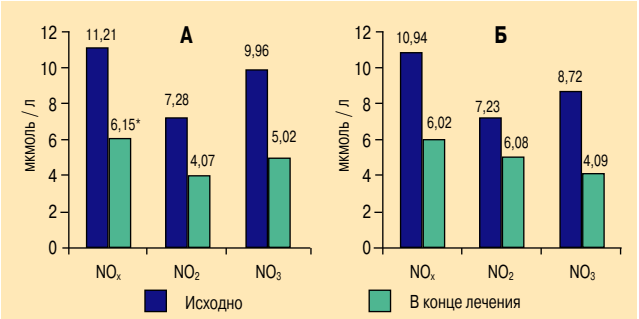


Рис. 4. Изменения показателей слюны (конечные стабильные метаболиты NO) в обеих группах (А – группа фенспирида, Б – контрольная группа) до и после лечения
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

При измерении уровня эндогенного NO были отмечены снижение показателей NO_x с 11,21 ± 0,91 мкмоль/л в начале до 6,15 ± 2,06 мкмоль/л в конце лечения ($p < 0,05$) и лишь тенденция к изменению показателей конечных NO: уровень NO_2 составил 7,28 ± 0,42 и 4,07 ± 1,76 мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$), количество NO_3 изменилось соответственно с 9,96 ± 0,77 до 5,02 ± 0,42 мкмоль/л ($p > 0,05$) – эти данные представлены на рис. 4. В контрольной группе, получавшей плацебо, наблюдались тенденция к снижению лактоферрина с 500,8 ± 60,93 до 387,1 ± 31,87 мкг/мл ($p > 0,05$), тенденция к увеличению муцина с 117,2 ± 13,83 до 154,9 ± 15,26 мкг/мл ($p > 0,05$) и тенденция к уменьшению количества IL-8 с 103,1 ± 17,39 до 86,2 ± 21,5 мкг/мл ($p > 0,05$) с начала к концу исследования соответственно (рис. 3). Также была зарегистрирована тенденция к снижению показателей количества NO: NO_x – с 10,94 ± 1,12 до 6,02 ± 1,83 мкмоль/л ($p > 0,05$), NO_2 – с 7,23 ± 0,46 до 5,08 ± 0,42 мкмоль/л ($p > 0,05$), NO_3 – с 8,72 ± 0,89 до 4,09 ± 1,75 мкмоль/л ($p > 0,05$), как показано на рис. 4.

Влияние терапии на обострения ХОБЛ

За время наблюдения в обеих группах были зарегистрированы случаи обострения ХОБЛ: в 1-й группе – у 6 (20 %) пациентов, во 2-й – у 10 (33,3 %) больных. Клиническими признаками обострения считались: усиление выраженности кашля, появление гнойной и слизисто-гнойной мокроты, усиление одышки, снижение показателей $ОФВ_1$. Количество выданных листов нетрудоспособности составило в группах 2 (33,3 %) и 7 (70 %) соответственно. Надо отметить, что симптомы обострения заболевания в 1-й группе купировались быстрее, чем во 2-й группе, что в дальнейшем значительно сократило период нетрудоспособности.

Переносимость терапии

Общая переносимость терапии в группах была хорошей. В 1-й группе у 2 (6,6 %) пациентов отмечались диспепсические расстройства, у 3 (10 %) человек – сонливость, у 1 (3,3 %) больного – чувство нехватки воздуха после приема препарата. Во 2-й группе 1 (3 %) пациент жаловался на горечь во рту после приема препарата. Указанные нежелательные явления купировались симптоматическими средствами и прекратились после адаптации к препарату.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить, что при длительном лечении противовоспалительным препаратом фенспирид у больных ХОБЛ ранних стадий улучшается клиническая симптоматика, изменяются показатели секреторного иммунитета слюны: снижается уровень белков острой фазы (лактоферрина) и провоспалительных цитокинов (IL-8), повышается концентрация бактерицидных факторов слюны (белка муцина) и прослеживается тенденция к изменению уровня NO, способствующего бронходилатации в большей степени крупных бронхов. Отмечен достоверный рост значения $ОФВ_1$.

Заключение

В связи с тем, что в период клинической ремиссии заболевания у пациентов с ХОБЛ выявляются признаки воспаления в бронхиальном дереве, противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей в базовом лечении. Препарат фенспирид обладает выраженным противовоспалительным действием и, как следствие, уменьшает выраженность клинических признаков заболевания и достоверно увеличивает $ОФВ_1$. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования фенспирида в лечении больных ХОБЛ ранних стадий.

Литература

1. *Чучалин А.Г. (ред.).* Хроническая обструктивная болезнь легких: Практ. рекомендации. М.: Атмосфера; 2003.
2. *Шмелев Е.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003.
3. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
4. *Miravitlles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study group of bacterial infection in COPD. Chest 1999; 116 (1): 40–46.
5. *Agusti A.G.N.* COPD, a multicomponent disease: implications for management. Respir. Med. 2005; 99: 670–682.
6. *Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Свищев А.В., Макарова О.В.* Морфология и патогенез хронического бронхита. Арх. пат. 1989; 7: 83.

7. *Cole P., Wilson R.* Host-microbal interrelationships in respiratory infection. Chest 1989; suppl.: 217–221.
8. *Орлова Е.А.* Клинико-диагностические исследования лактоферрина при неспецифических заболеваниях легких. Астрахань; 1996; т. 4: 97–100.
9. *Степанищева Л.А.* Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких, стратификация риска и реабилитация рабочих машиностроительного предприятия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара; 2005.
10. *Hill A.T., Bayley D., Stockley R.A.* The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 893–898.
11. Immunology. 7-th ed. / Male D., Brostoff J., Roth D.B. et.al. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006. 163–181.
12. *Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al.* The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir. Med. 2002; 96: 700–708.
13. *Nijkamp F.P., Folkerts G.* Nitric oxide and bronchial reactivity. Clin. Exp.Allergy. 1994; 24 (10): 905–914.
14. *Kagan V.E., Gleiss B., Tyurina Y. et al.* A role for oxidative stress in apoptosis: oxidation and externalization of phosphatidylserine is required for macrophage clearance of cells undergoing Fas – mediated apoptosis. J. Immunol. 2002; 169: 487–499.
15. *Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J. et al.* Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. Thorax 2000; 55: 114–200.
16. *Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю.* Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологии. Вопр. мед. химии 1990; 3: 81–83.
17. *Трубников Г.А.* Иммунохимические маркеры воспаления и опухолей в клинической пульмонологии. Астрахань: изд-во АГМА; 2000.
18. *Немцова Е.Р., Якубовская Р.И., Уткин М.М.* Иммунохимическое сравнение лактоферрина женского молока и лактоферрина нейтрофилов. Вопр. мед. химии 1998; 3: 127–131.
19. *Kolb E.* Recent knowledge of the structure and function of lactoferrin. Z. Ges. Inn. Med. 1989; 44 (12): 345–350.
20. *Borg G.* Psychophisical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sport Exerc. 1982; 14: 436–447.
21. *Чучалин А.Г.* Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.: Колор Ит Студио; 2001.
22. *Айсанов З.Р.* Исследование респираторной функции. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2003. 28–32.

Поступила 15.05.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085.281-092

Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✔ *Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии*
- ✔ *Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты*
- ✔ *Противодействие бронхоконстрикции*
- ✔ *Улучшение отхождения мокроты*
- ✔ *Воздействие на кашель*
- ✔ *Улучшение мукоцилиарного клиренса*
- ✔ *2-3 таблетки в день*

На правах рекламы

Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

SERVIER

А.В.Аверьянов [1], М.В.Самсонова [1], А.Л.Черняев [1], А.Г.Чучалин [1], А.Э.Поливанова [1], Г.В.Николаев [2], В.И.Перепечин [3], Г.Э.Поливанов [1], И.В.Дворакoвская [4]

Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ

1 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва;
2 – Институт высоких медицинских технологий СПГУ, Санкт-Петербург;
3 – ФГУ НИИ хирургии им. А.В.Вишневского Росмедтехнологий, Москва;
4 – НИИ пульмонологии СПГМУ им. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург

A.V.Averyanov, M.V.Samsonova, A.L.Chernyaev, A.G.Chuchalin, A.E.Polivanova, G.V.Nikolaev, V.I.Perepechin, G.E.Polivanov, I.V.Dvorakovskaya

Some pathogenic aspects of pulmonary emphysema in COPD patients

Summary

Histological and immunohistochemical investigations of lung tissue specimens were performed in 9 patients with COPD underwent lung volume reduction surgery. Lung tissue specimens of died persons without lung and heart pathology were as controls. Tissue expressions of endothelial growth factor (EGF), type 9 matrix metalloproteinase, type 1 matrix metalloproteinase (TIMP-1) tissue inhibitor, and transforming growth factor β1 (TGF β-1) have been studied. Patents with severe emphysema typically had focal interstitial fibrosis, interalveolar septa infiltrated with interstitial macrophages and lymphocytes, hypertrophy of media and proliferation of intima in the vascular wall, and arteriolar muscularization. There was significantly higher expression of EGF and TIMM-1 in the lung tissue of these patients compared with controls; this could confirm the presence of compensatory mechanisms of lung parenchyma destruction. Strong correlations were found between expression of EGF and TGF β-1, EGF and TIMP-1 which demonstrated a relationship between angiogenesis, proteolysis and fibrogenesis in development of emphysema.

Резюме

Проведено патогистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани легких 9 больных ХОБЛ, подвергшихся хирургической редукции объема легких. В качестве сравнения использовались кусочки легких умерших насильственной смертью без патологии легких и сердца. Изучалась тканевая экспрессия фактора роста эндотелия (ЭФР), матриксной металлопротеиназы 9-го типа, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста β-1 (ТФР β-1). Установлено, что для больных тяжелой эмфиземой легких характерны очаговый интерстициальный фиброз, инфильтрация межальвеолярных перегородок альвеолярными макрофагами и лимфоцитами, изменения сосудов с гипертрофией медии, пролиферацией интимы, мускуляризацией артериол. В ткани легких больных тяжелой эмфиземой наблюдалась достоверно более высокая экспрессия ЭФР и ТИМП-1, чем в группе контроля, что подтверждает существование механизмов компенсации деструктивных процессов паренхимы легких. Обнаружены сильные прямые корреляционные связи между экспрессией ЭФР с ТФР β-1 и ЭФР с ТИМП-1, свидетельствующие о зависимости процессов ангиогенеза, протеолиза и фиброгенеза в патогенезе эмфиземы.

Эмфизема легких (ЭЛ) – необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией стенок ацинуса, без сопутствующего их фиброза [1]. Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рассматривает ЭЛ как неотъемлемую часть структурных изменений при данном заболевании, при этом нозологическая самостоятельность ЭЛ подвергается сомнению [2].

Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения ЭЛ, до настоящего времени не сформировался единый взгляд на механизмы развития данного патологического состояния. Существует как минимум 5 гипотез происхождения эмфиземы: обструктивная [3], сосудистая [4], протеазно-антипротеазного дисбаланса [5], аутоиммунная [6], повреждения–регенерации [7], каждая из которых имеет экспериментальные доказательства, но не объясняет многообразие происходящих у таких больных биохимических, иммунологических, патоморфологических процессов.

В последние годы с открытием новых биомаркеров ХОБЛ, таких как фактор роста эндотелия, матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, трансформирующие факторы роста, появились данные об их возможном участии в патогенезе эмфиземы.

Цель настоящего исследования – изучить патогистологические изменения легких и тканевую экспрессию перечисленных выше биомаркеров ХОБЛ у больных, перенесших хирургическую редукцию объема легких (ХРОЛ) по поводу выраженной эмфиземы.

Материалы и методы

Пациенты

Исследованию подвергались разные участки ткани легких (не менее 3) 9 пациентов, оперированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, мужчин, не курящих на момент оперативного вмешательства; средний возраст – 55,8 ± 8,9 года; стаж курения – 37,4 ± 8,2 пачки / лет; $ОФВ_1$ – 30,7 ± 7,3 %, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ – 41,2 ± 6,5 %. В качестве группы сравнения использовали кусочки ткани легких 5 умерших

насильственной смертью без патологии легких и сердца со сходными поло-возрастными характеристиками.

Гистологическое исследование

Кусочки ткани легких фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, после обезвоживания в спиртах восходящей крепости заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином.

Для полуколичественной оценки выявленных гистологических изменений (очаговый фиброз, лимфоидная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация) использовали балльную шкалу оценки от 0 (отсутствие изменений) до 6 (выраженные изменения). Инфильтрацию межальвеолярных перегородок макрофагами оценивали при иммуногистохимической реакции на срезах. Для выраженности изменений сосудов также применяли балльную оценку, однако анализ проводили с учетом выраженности изменений (от 0 до 3 баллов) и доли измененных сосудов (от 0 до 3 баллов), при этом полученные баллы суммировали.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическую реакцию проводили по общепринятой методике [8] на депарафинированных срезах толщиной 5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых адгезивом (APES), с предварительной демаскировкой антигена с применением микроволновой печи при мощности 600 Вт в растворе цитратного буфера с pH 6,0. Блокирование эндогенной пероксидазы выполняли путем обработки срезов в течение 20 минут в 0,03%-ном растворе перекиси водорода на метаноле. Использовали моноклональные антитела к фактору роста эндотелия (ЭФР), матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9), тканевому ингибитору металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1), трансформирующему фактору роста β-1 (ТФР β-1) (*Novocastra*, Великобритания), SMA (*Scytek*, США). В качестве фонового красителя применяли гематоксилин.

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественно в баллах от 0 (отсутствие экспрессии маркера) до 6 (максимальная экспрессия) с учетом числа окрашенных клеток (макрофагов, эпителиальных клеток), а также интенсивности окрашивания (эндотелий).

Статистическая обработка результатов

Данные описательной статистики представлены как выборочное среднее ± стандартное отклонение. Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью метода Манна–Уитни. Корреляционные связи между биомаркерами выявляли методом ранговой корреляции Спирмена. Статистическая достоверность устанавливалась при $p < 0,05$. Результаты обрабатывали при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0, StatSoft Inc.*

Таблица 1
Полуколичественная оценка гистологических изменений ткани легких у больных тяжелой эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n = 9)	Контроль (n = 5)	p
Очаговый фиброз	2,0 ± 1,8	0	0,026
Лимфоцитарная инфильтрация	1,2 ± 1,1	0	0,026
Макрофаги	3,0 ± 1,6	0	0,004
Изменения сосудов	4,1 ± 0,8	0	0,002
Гипертрофия меди	3,9 ± 1,7	0	0,002
Мускуляризация артериол	2,6 ± 1,2	0	0,010
Пролиферация интимы	3,3 ± 1,7	0	0,025

Результаты

У всех больных в ткани легких обнаружена ЭЛ, которая чаще была центриацинарной (72 % случаев) или панацинарной (28 %). У большинства пациентов (89 %) имели место буллы. Стенки булл состояли из соединительной ткани. В части наблюдений наряду с буллами имели место блебы (воспалительные пузырьки) в плевре, стенки которых были инфильтрированы лимфоцитами. У больных с эмфиземой, помимо расширения альвеолярных ходов, мешочков и альвеол были обнаружены очаговый фиброз, чаще периваскулярный и / или перибронхиолярный, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация части межальвеолярных перегородок, изменения ветвей легочной артерии по типу замыкающих за счет гипертрофии медии и пролиферации интимы в сочетании с мускуляризацией артериол. Гистологические изменения в ткани легких у больных ХОБЛ представлены в табл. 1.

У 66 % больных была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рис. 1). Кроме того, в большинстве образцов зоны ЭЛ сочетались с участками очагового интерстициального фиброза. Характерными для пациентов с ЭЛ были изменения сосудов малого круга кровообращения, которые были выявлены во всех случаях. В 60 % случаев имела место мускуляризация артериол (появление

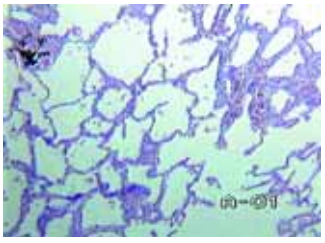


Рис. 1. Операционный материал. Эмфизема легких. Лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок по периферии эмфизематозных изменений. Окраска гематоксилином и эозином; × 40

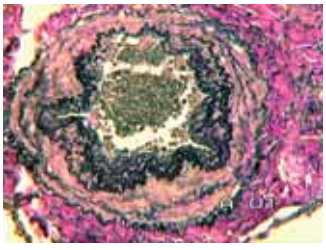


Рис. 2. Операционный материал. Эмфизема легких. Перестройка сосудов малого круга кровообращения: гипертрофия мышечного слоя и неравномерное утолщение медии в сочетании с пролиферацией интимы. Окраска гематоксилином и эозином; × 100

Таблица 2
Иммуногистохимические маркеры в легких больных с эмфиземой (в баллах)

	Эмфизема (n = 9)	Контроль (n = 5)	p
ЭФР$_{эпителий}$	2,67 ± 1,73	1,00 ± 0,71	0,03
ЭФР$_{эндотелий}$	1,89 ± 1,05	0,60 ± 0,89	0,04
ЭФР$_{макрофаги}$	0,89 ± 1,76	0,20 ± 0,45	0,78
ТФР β-1$_{эпителий}$	3,56 ± 2,19	1,60 ± 0,55	0,07
ТФР β-1$_{макрофаги}$	2,00 ± 1,41	1,0	0,08
ММП-9	0,55 ± 1,13	0,34 ± 0,29	0,27
ТИМП-1$_{эпителий}$	2,56 ± 2,51	1,80 ± 1,30	0,83
ТИМП-1$_{эндотелий}$	0,78 ± 1,56	1,00 ± 0,71	0,18
ТИМП-1$_{макрофаги}$	2,78 ± 1,2	0,40 ± 0,55	0,003
ТИМП-1$_{альвеолоциты\ I}$	0,11 ± 0,33	0,40 ± 0,55	0,22
ТИМП-1$_{альвеолоциты\ II}$	1,67 ± 1,12	0	0,01

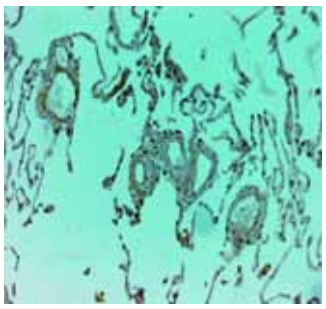


Рис. 3. Эмфизема легких. Эндотелиальный фактор роста в эпителии бронха (коричневым цветом). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ЭФР; × 400

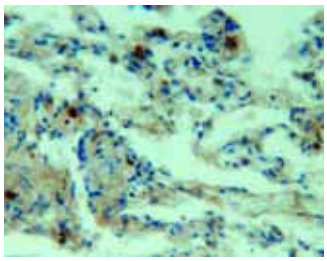


Рис. 4. Эмфизема легких. Тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 в интерстициальных макрофагах (коричневые включения). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ТИМП-1; × 200

миоцитов и их гипертрофия), ветви легочной артерии были утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя (у 100 % пациентов) и пролиферации интимы (у 56 % больных). Степень выраженности гипертрофии медии варьировала от 1 до 4 баллов, пролиферация интимы была умеренной или минимальной (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании у больных ЭЛ наблюдали достоверное повышение экспрессии ЭФР в эпителии в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 3), в эндотелии – в 2,3 раза; ТИМП-1 в интерстициальных макрофагах (ИМ) – в 7 раз (рис. 4) и альвеолоцитах II типа – в 1,7 раза. Экспрессия ТФР β-1 и ММП-9 у больных ЭЛ достоверно не отличались от группы сравнения, хотя имела место тенденция к повышению уровня ТФР β-1 в эпителии и макрофагах при ЭЛ.

При проведении корреляционного анализа уровней тканевой экспрессии изучаемых биомаркеров получены результаты, представленные в табл. 3. Наиболее сильные корреляции установлены между экспрессией ЭФР в эндотелии и ТФР β-1 в ИМ. Сильные прямые корреляционные связи выявлены также между ЭФР в эпителии, эндотелии и ТИМП-1 в эпителии, ЭФР в эндотелии и ТФР β-1 в эпителии, а также эпителиальной экспрессией ТФР β-1 и ТИМП-1.

Обсуждение

Несмотря на то, что патогистологические изменения у больных ЭЛ детально описаны многими авторами, некоторые из полученных результатов нашей работы требуют комментария. Присутствие интерстициального фиброза у 70 % больных свидетельствует о перенесенном ранее воспалительном процессе в межальвеолярных перегородках и междольковой соединительной ткани и, возможно, является следствием перенесенных пневмоний. Однако не исключено, что персистирующее воспаление неинфекционной природы является самостоятельным патогенетическим фактором, позволяющим рассматривать эмфизему как интерстициальное заболевание. Тем более что при идиопатическом легочном фиброзе часто наблюдается т. н. иррегулярная эмфизема, сопутствующая фиброзному процессу, а также классическая эмфизема в зонах, свободных от видимой интерстициальной инфильтрации [9, 10]. Фиброз межальвеолярных перегородок при ЭЛ обнаружил также *Р.Г. Таков* [11], однако данное наблюдение, хотя и было описано, не получило интерпретации.

Подтверждением значимости интерстициального компонента в развитии ЭЛ является обнаруженная у большинства пациентов лимфогистиоцитарная

Таблица 3
Корреляционные связи биомаркеров эмфиземы

	ЭФР$_{эпителий}$	ЭФР$_{эндотелий}$	ТФР β-1$_{эпителий}$	ТФР β-1$_{макрофаги}$	ММП-9	ТИМП-1$_{эпителий}$
ЭФ $_{эпителий}$		0,77*	0,63	0,56	0,21	0,73*
ЭФР$_{эндотелий}$	0,77*		0,69*	0,88**	0,12	0,74*
ТФР β-1$_{эпителий}$	0,63	0,69*		0,63	0,34	0,73*
ТФР β-1 ЭФР$_{макрофаги}$	0,56	0,88**	0,63		0	0,43
ММП-9	0,21	0,12	0,34	0		0,14
ТИМП-1$_{эпителий}$	0,73*	0,74*	0,73*	0,43	0,14	

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

и макрофагальная инфильтрация в межальвеолярных перегородках. Поскольку инфекционный процесс в недавнем прошлом как причину клеточной миграции можно исключить (противопоказание к оперативному вмешательству), полученные данные требуют объяснения. Если присутствие ИМ, являющихся источниками цитокинов, хемокинов и протеаз, может быть обусловлено ускоренными процессами апоптоза с необходимостью утилизации клеточного материала у больных эмфиземой [12], то происхождение лимфоцитарной инфильтрации не столь очевидно.

Повышенное содержание $CD8^+$ Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в периферических дыхательных путях при эмфиземе отмечали ряд исследователей [13, 14]. Не исключено, что миграция лимфоцитов в интерстиций имеет определенную связь с аутоиммунными механизмами эмфиземы, которые активно обсуждаются в последние годы. *J.Majo et al.* [15] наблюдали значительную корреляцию между числом лимфоцитов в альвеолярных стенках больных эмфиземой и индексом апоптоза альвеолоцитов 1-го и 2-го типа и эндотелиоцитов. В аутоиммунной модели эмфиземы у крыс введение экстракта $CD4^+$-лимфоцитов, иммунологически активных против эндотелия легочных сосудов, приводило к развитию выраженной эмфиземы [16]. Таким образом, лимфоциты могут как играть роль источника цитокинов альвеолярной деструкции, так и непосредственно оказывать цитотоксический эффект, что вполне возможно в условиях ускоренного апоптоза альвеолоцитов и эндотелия легочных капилляров.

Изменения сосудов при эмфиземе детально изучены как отечественными, так и зарубежными исследователями. Гиперплазия интимы и фиброэластоз ветвей легочной артерии в сочетании с гипертрофией медии обнаружены у большинства пациентов. По-видимому, сосудистые реакции при эмфиземе, такие как ангиоспазм, предшествуют перестройке сосудистого русла. Дискуссия о первичности сосудистых изменений при эмфиземе, начатая еще *Э.Изаксоном* [4], ведется уже более 100 лет. В данной работе, подтверждая ранее установленные факты, мы не можем однозначно принять ту или иную сторону. По-видимому, формирование ЭЛ происходит разными путями у отдельных больных. Среди них сосудистые факторы патогенеза присутствуют в ~ 60 % наблюдений, как правило, в сочетании с другими потенциальными медиаторами эмфизематозного процесса. Не исключено, что сужение просветов ветвей легочной артерии приводит к очаговой ишемии ткани легких, вызывая ателектазы, являющиеся предшественниками очагового фиброза, а также интерстициальный фиброз и развитие иррегулярной и буллезной эмфиземы легких. Конечно, и сама деструкция легочной ткани неминуемо должна вести к вторичным сосудистым нарушениям. При этом наблюдается редукция капилляров межальвеолярных перегородок и появление значительного числа артерий замыкающего типа, что является следствием повышения давления в системе легочной артерии. Таким образом, создаются порочные круги патогенеза эмфиземы, в которые вовлечены сосуды легких и как источник, и как субстрат многообразных патологических процессов.

Изучение молекулярно-биологических маркеров, роль которых обсуждается в патогенезе ХОБЛ в целом и эмфиземы в частности, принесло ряд неожиданных результатов. Во-первых, в эндотелии легочных капилляров и эпителии бронхиол у больных с ЭЛ установлена более высокая экспрессия ЭФР по сравнению с контролем. Наши данные противоречат результатам, полученным *Y.Kasahara et al.* [17], которые в ткани легких больных с ЭЛ, подвергшихся трансплантации, хирургической редукции объема легких или лобэктомии, установили значительное снижение экспрессии ЭФР и его рецепторов по сравнению с таковыми у лиц, не страдающих респираторными заболеваниями. Возможно, что в данном случае имеет место несоответствие исследуемых субстратов, т. к. в приведенной выше работе исследование проводили на ткани легких пациентов, перенесших трансплантацию (т. е. с заведомо более тяжелым течением, чем у больных, которым рекомендовано ХРОЛ), так и на материале больных, оперированных по поводу рака легкого. С другой стороны, в работе *A.R.Kranenburg et al.* [18] показана возможность гиперпродукции ЭФР в бронхиальном и альвеолярном эпителии, альвеолярных макрофагах, сосудах легкого у больных ХОБЛ, достоверно отличающейся от тканевой экспрессии у здоровых. Вероятным объяснением полученных нами результатов может быть компенсаторное повышение ЭФР в ответ на редукцию микроциркуляторного русла вследствие ЭЛ. Компенсаторный ответ на деструктивные изменения в легких положен в основу одной из теорий развития ЭЛ – повреждения–регенерации, авторы которой основывались на обнаружении гиперпродукции коллагена и эластина у больных ЭЛ [7].

Установленные нами факты повышенной экспрессии ЭФР при тяжелой ЭЛ могут объяснить причины неравномерности давления в легочной артерии у больных с гипоксией. Известно, что ЭФР индуцирует продукцию простациклина и оксида азота, обладающих мощным вазодилатирующим эффектом [18]. Блокада рецептора ЭФР у новорожденных крыс приводит к формированию у них эмфиземы и легочной гипертензии [20]. Поскольку высокая легочная гипертензия является противопоказанием для ХРОЛ, у всех наблюдаемых нами пациентов давление в легочной артерии было либо нормальным, либо умеренно повышенным. Мы предполагаем, что именно высокая экспрессия ЭФР в легочной ткани позволила предотвратить выраженную гипертонию малого круга кровообращения, несмотря на гипоксемию и значительную альвеолярную деструкцию.

Интересным, на наш взгляд, является рост экспрессии ТИМП-1 в ИМ и альвеолоцитах 2-го типа у больных ЭЛ. Казалось бы, можно было бы ожидать снижения уровня антипротеазной защиты в соответствие с гипотезой протеазно-антипротеазного дисбаланса. Известно, что повышение уровня ТИМП-1 происходит в ответ на воспалительные

стимулы наряду с повышением активности металлопротеиназ [21]. В исследовании японских авторов установлено, что повышение сывороточного уровня ТИМП-1 у больных ХОБЛ прямо пропорционально тяжести течения заболевания [22]. Сходные результаты были получены в исследованиях *A.Vignola* [23] и *L.Segura-Valdez* [24] у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. В этих работах показано, что в слюне и мокроте пациентов происходит как рост ТИМП-1, так и уменьшение соотношения ММП-9 / ТИМП-1.

Таким образом, наши данные в определенной степени совпадают с результатами приведенных выше исследований, хотя и были получены на другом материале. Как и в отношении ЭФР, высокий уровень ТИМП-1 в тканях больных эмфиземой можно объяснить механизмом компенсации, стремлением организма преодолеть высокую протеазную активность. Однако можно предположить и другой путь. Поскольку металлопротеиназы ответственны за неоангиогенез, подавление их активности приводит к нарушению сосудистого роста. Ряд исследователей считают, что роль ММП в ангиогенезе более значительна, чем в деградации экстрацеллюлярного матрикса [25, 26]. В связи с этим можно предположить, что ТИМП-1, являясь универсальным ингибитором металлопротеиназ, подавляет не только протеолиз, но и ангиогенез в легких. Подтверждением данной гипотезы является тот факт, что при исследовании экспрессии ММП-9 у больных ЭЛ достоверные отличия по сравнению с контролем нами установлены не были. Возможно, ММП-9 может играть определенную роль в формировании ЭЛ у отдельных пациентов, но в целом ее значение не слишком велико.

В результате корреляционного анализа тканевых экспрессий изучаемых биомаркеров ХОБЛ наиболее сильные прямые корреляционные зависимости установлены между ЭФР, локализованным в эндотелии, и ТФР β-1 в ИМ и ТИМП-1. Впервые на индуцирующую роль ТФР β-1 в отношении ЭФР указали финские исследователи *L.Pertovaara et al.* [27]. В дальнейшем эксперименты подтвердили подобную возможность [28]. Учитывая вышеприведенные результаты, можно предположить, что при ЭЛ ТФР β-1 играет определенную роль в продукции ЭФР, опосредованно влияя на васкуляризацию легких.

Поскольку уже обсуждалось, что ЭФР и ТИМП-1 имеют разнонаправленное действие на ангиогенез, мы полагаем, что существует механизм обратной связи, когда гипер- или гипопродукция одного фактора уравновешивается соответствующим увеличением синтеза другого, что может объяснить сильные корреляционные взаимосвязи между тканевой экспрессией данных биомаркеров.

Заключение

Анализ результатов гистологического и иммуногистохимического исследования ткани легких больных позволяет предположить различные патогенетические пути развития эмфиземы при ХОБЛ.

Таким образом, большинство из существующих на сегодняшний день гипотез происхождения эмфиземы изолированно или комбинированно находят свое подтверждение в представленном материале. Вероятно, именно гетерогенные пути формирования ЭЛ у больных ХОБЛ не дают возможности выделить общий доминирующий фактор и определяют многообразие, а порой и противоречивость результатов исследований данной проблемы.

Литература

1. *Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M. et al.* The definition of emphysema. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 182–185.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера; 2007.
3. *Laennec R.* A treatise on the diseases of the chest on mediate auscultation: Translated by Forbes J. 4th London edition. Philadelphia: Thomas & Co.; 1827. 135–163.
4. *Изаксон Э.* О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких. Пульмонология 2005; 4: 41–52.
5. *Laurell C.B., Erickson S.* The electrophoretic α_1-globulin pattern of serum in α_1-antitrypsin deficiency. Scan. J. Clin. Lab. Invest. 1963; 15: 132–140.
6. *Белов Е.И.* Патоиммунный механизм развития хронической диффузной эмфиземы легких в экспериментальной модели. В кн.: Сборник науч. трудов Мордовского государственного университета. Саранск: 1971. 3–8.
7. *Vlanovich G., Russel M.L., Mercer R.R., Crapo J.D.* Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160 (6): 2086–2092.
8. *Boon M.E., Kok L.P.* Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
9. *Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur. Respir. J. 2005; 26: 586–593.
10. *Daniil Z., Koutsokera A., Gourgoulianis K.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds. Eur. Respir. J. 2006; 27 (2): 434.
11. *Таков Р.Г.* Гистологические изменения в респираторной части легких при хронической эмфиземе легких. Арх. пат. 1967; 46: 18–24.
12. *Demedts I., Demoor T., Bracke K. R.* Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. Respir. Res. 2006; 7: 53.
13. *Saetta M., Di Stefano A., Turato G. et. al.* $CD8^+$ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 822–826.
14. *Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. et al.* An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. Publ. Library of Sci. Med. 2004; 1 (e8): 075–083.
15. *Majo J., Ghezzo H., Cosio M.G.* Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. Eur. Respir. J. 2001; 17 (5): 946–953.
16. *Voelkel N., Taraseviciene-Stewart L.* Emphysema an autoimmune vascular disease? Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 23–25.

17. *Kasahara Y., Tuder M., Cool C.* Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (3): 737–744.
18. *Kranenburg A.R. et al.* Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 106–113.
19. *He H., Venema V.J., Gu X. et al.* Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. J. Biol. Chem. 1999; 274: 25130–25135.
20. *Le Cras T.D., Markham N.E., Tuder R.M. et al.* Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. Am. J. Physiol. 2002; 283: 555–562.
21. *Russell R.E., Thorley A., Culpitt S.V. et al.* Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002; 283: 867–873.
22. *Higashimoto Y., Yamagata Y.* Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. Eur. Respir. J. 2005; 25 (5): 885–890.
23. *Vignola A., Riccobono M., Mirabella A.* Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 6: 1945–1950.
24. *Segura-Valdez L., Pardo A., Gaxiola M. et al.* Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. Chest 2000; 117: 684–694.
25. *Stamenkovic I.* Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. J. Pathol. 2003, 200: 448–464.
26. *Joyce E.* Rundhaug matrix metalloproteinases and angiogenesis. J. Cell. Mol. Med. 2005; 9 (2): 267–285.
27. *Pertovaara L., Kaipainen A., Mustonen T. et al.* Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-β in fibroblastic and epithelial cells. J. Biol. Chem. 1994; 269: 6271–6274.
28. *Jeon S.-H., Chae B.-C., Kim H.-A.* Mechanisms underlying TGF-beta1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis. J. Leukoc. Biol. 2007; 81 (2): 557–566.

Поступила 09.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-007.63-06:616.24-036.12

М.А.Рассулова

Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ РНЦ восстановительной медицины и курортологии Росздрава, Москва

M.A.Rassulova

Methods of rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Clinical, laboratory, and functional investigations were performed in 279 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mean age, 57.0 ± 2.4 years. According to severity of the disease, the patients were distributed as follows: 52.7 % had mild COPD and 47.3 % had moderate-stage COPD. Mild respiratory failure was in 50.5 % of the patients, moderate respiratory failure was in 32.3 %, severe respiratory failure was in 17.2 % of the patients. All the patients were randomized in 8 equal groups. Seven groups of patients were treated with basic medications, balneological and electric therapy, and physiotherapy. The control group patients received physiotherapy and basic drugs. Non-drug treatment strategies have multiple effects not only on respiratory pathology but also on systemic manifestations of COPD; they have long-term post-treatment effect and could be targeted to certain mechanisms of the disease. This makes us to consider the physical therapeutic factors not only as a way to potentiate effects of basic medications but also as an important tool of secondary prevention of exacerbations and progression of COPD. Our clinical findings have been confirmed by morphological results, data of biochemical blood test, sputum microscopy, spirometry, monitoring of immune parameters, central haemodynamics and physical capacity, short-term and long-term assessment of quality of life.

Резюме

Проведено клинико-лабораторное функциональное обследование 279 пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Средний возраст больных составил 57,0 ± 2,4 года. По тяжести течения ХОБЛ пациенты распределились следующим образом: 52,7 % больных с легкой и 47,3 % – со средней степенью тяжести заболевания. Дыхательная недостаточность 1-й степени выявлена у 50,5 % пациентов, 1-2-й степеней – у 32,3 %, 2-й степени – у 17,2 %. Методом простой рандомизации больные были разделены на 8 сопоставимых групп. В 7 группах использовались методы физио- и бальнеотерапии на фоне базисной медикаментозной терапии, лечебной физкультуры, пациенты контрольной группы проходили курс лечебной физкультуры и базисной медикаментозной терапии. Установлено, что многопрофильность действия физических факторов, возможность существенно влиять не только на бронхолегочные, но и на системные проявления заболевания, наличие длительного последействия, возможность "прицельного" влияния на отдельные компоненты заболевания позволяют рассматривать изученные физические факторы (прежде всего, комбинированные) не только в качестве средства повышения эффективности базисной медикаментозной терапии, но и в качестве важного фактора вторичной профилактики обострений и прогрессирования ХОБЛ. Клинические результаты подтверждены данными морфологии и биохимии крови, микроскопии мокроты, спирометрии, динамикой иммунологических показателей, центральной гемодинамикой, физической работоспособностью, а также оценено состояние качества жизни пациента на основании непосредственных и отдаленных результатов.

Повышение эффективности лечения пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – важная медико-социальная проблема современной медицины [1–3]. В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании патогенеза ХОБЛ, что позволило выработать согласованную концепцию лечения, в основе которой лежит базисная медикаментозная терапия, что оправдано с точки зрения современных взглядов на сущность заболевания [2, 4]. Лечение больных ХОБЛ, как правило, является комплексным и практически постоянным. Тем не менее ни одно из лекарственных средств, используемых в терапии данного заболевания, в долговременной перспективе пока не позволяет предупредить прогрессирующее снижение функции легких. В то же время в клинической практике известны ситуации, когда при наличии сопутствующей патологии, плохой переносимости, тахифилаксии, побочных эффектов или иных причин применение медикаментов ограничено или желательна его минимизация.

Представляется важным использование комплексных подходов к медицинской реабилитации, включающих не только базисную лекарственную терапию, образовательные программы, создание благоприятной микросреды, лечебную физкультуру и физические тренировки, но и лечебные физические факторы. Имеется положительный опыт применения физических факторов при ХОБЛ [5, 6]. Комплексный характер их действия, в том числе и на системные проявления ХОБЛ, длительность последействия позволяют снизить медикаментозную нагрузку, затормозить прогрессирование болезни, максимально полно восстановить нарушенные функции, улучшить комплаенс больных и качество их жизни.

Роль и место физических лечебных факторов в лечении и реабилитации больных ХОБЛ окончательно не определены. Целесообразно практическое внедрение патогенетически ориентированных методов реабилитации.

Цель настоящей работы – на основе принципов восстановительной медицины [7] обосновать целесообразность включения в комплекс лечения пациентов с ХОБЛ немедикаментозных методов физической реабилитации, определить их роль, место

и эффективность в зависимости от фазы, степени тяжести и выраженности системных проявлений заболевания и сопутствующих патологий.

Материалы и методы

По дизайну исследование было открытым когортным перспективным, в котором методом простой рандомизации больные (279 человек) были разделены на 8 клинически сопоставимых групп. Среди них было 149 (53,4 %) мужчин и 130 (46,6 %) женщин. Средний возраст больных составил 57,0 ± 2,4 года. По тяжести течения заболевания обследуемые распределились следующим образом: 147 (52,7 %) пациентов с легким течением и 132 (47,3 %) пациента со средней степенью тяжести ХОБЛ. Дыхательная недостаточность I степени выявлена у 141 (50,5 %) пациента, I–II степени – у 90 (32,3 %), II степени – у 48 (17,2 %) больных. В исследование сознательно не включались лица с тяжелым течением заболевания и выраженной дыхательной недостаточностью.

Исследование проводили с использованием стандартизированных индивидуальных карт. При сборе анамнеза оценивали наследственную отягощенность, наличие неблагоприятных факторов, способствующих развитию и прогрессированию заболевания, давность кашлевого анамнеза и первичной установки диагноза, фазу заболевания, количество обострений за последний год и число дней нетрудоспособности по поводу ХОБЛ у работающих лиц. Отмечали наличие специфической медикаментозной терапии, регулярность ее использования. Степень выраженности одышки определяли по шкале Борга и MRS. Помимо общеклинического обследования (клинический и биохимический анализ крови, изучение системы иммунитета, микроскопическое исследование мокроты, электрокардиография (ЭКГ), изучение функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии, рентгенография органов грудной клетки) применялись и специальные методы. Центральную гемодинамику изучали по методу тетраполярной грудной реографии (ТГР) по *Kubicek* в модификации *Ю.Т.Пушкаря* [8]. Для оценки физической работоспособности и исследования вариабельности сердечного ритма выполняли суточное мониторирование ЭКГ с проведением лестничной нагрузочной пробы. Вариабельность ритма исследовали с использованием спектрального анализа. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Анализ адаптационного потенциала проводили по методике *Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакиной, М.А.Уколовой* [9]. Качество жизни больных оценивали по модифицированной шкале ADL [10]. Полученные результаты анализировались с помощью методов вариационной статистики с учетом числа параметров и их распределения (параметрический тест Стьюдента, непараметрический тест Вилкоксона, коэффициент корреляции Пирсона), используя компьютерную программу *Statistica 6.0.* Различия признавались существенными при уровне значимости $p < 0,05$.

Методы терапии

В исследуемых группах больным назначались следующие процедуры: в 1-й группе (34 человека) – нафталанотерапия (НТ) по оригинальной методике [11]; во 2-й группе (68 человек) – сильвинитовая спелеотерапия (ССТ) в камере из натуральных калийно-магниевых солей Верхнекамского месторождения [12]; в 3-й группе (31 человек) – соляные (хлоридо-натриевые-калиевые) ванны (ССВ), аналогичные по химическому составу сильвиниту; в 4-й группе (28 человек) – процедуры нормобарических гипоксических тренировок (ИГТ) [6]; в 5-й группе (31 человек) – комплексное воздействие ССТ и нафталанотерапии по описанным выше методикам [13]; в 6-й группе (30 человек) – комбинация ССТ и ССВ по оригинальной методике [14]; в 7-й группе – комбинация ССТ и ИГТ. В 8-й (контрольной) группе, которую методом случайной выборки сформировали из 28 пациентов, физио- и бальнеопроцедуры не назначались. Во время проведения курса лечения все пациенты основных и контрольной групп получали курс лечебной физкультуры по стандартной методике, базисную медикаментозную терапию [2, 4], а также прошли обучение в школе ХОБЛ [3].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные переносимости процедур и возможные специфические противопоказания. Для удобства сравнения полученной динамики показателей мы использовали балльную оценку в диапазоне от 1 до 8 баллов (по количеству групп) по каждому показателю, при этом максимальному количеству баллов соответствует наиболее выраженная положительная динамика. Понимая всю условность такой градации влияния лечебных факторов на самые различные показатели, их вклад в общую оценку динамики состояния больных ХОБЛ, мы, тем не менее, сочли важным использовать данную шкалу с тем, чтобы по возможности максимально объективно определить эффективность применявшихся методик в сравнении.

Как видно из приведенных в табл. 1 показателей, переносимость процедур в основных группах была лучше, чем в контрольной, поскольку некоторые негативные эффекты в отдельных группах (невозможность проведения процедур ИГТ при выраженной ДН, возможное раздражение кожных покровов при НТ и лечении ваннами, а также возможное раздражение ирритантных рецепторов дыхательных путей при использовании изолированной НТ) значительно компенсировались дополнительными положительными эффектами. Лучшая переносимость отмечена при использовании ССТ.

В табл. 2 сведены данные эффективности непосредственного влияния различных методик лечения на состояние больных ХОБЛ. Очевидно, что показатели применения у больных ХОБЛ всех изучавшихся методик значительно превосходит данные контрольной группы. Доминирование комбинированного

Таблица 1

Переносимость процедур в различных группах больных и возможные специфические противопоказания

Параметры переносимости	Группы больных							
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я
Общее влияние на самочувствие	+	+	+	±	+	+	±	±
Седативный эффект	+	+	+	±	+	+	±	±
Отсутствие раздражения кожных покровов	±	+	±	+	±	±	+	+
Возможность применения при выраженной ДН	+	+	+	–	+	+	–	+
Возможность применения при выраженной сердечно-сосудистой патологии	±	+	±	±	±	±	±	+
Отсутствие раздражения ирритантных рецепторов дыхательных путей	±	+	+	+	±	+	+	+
Уменьшение заложенности носа во время процедур	±	+	+	+	+	+	+	–
Положительное влияние процедур на состояние опорно-двигательного аппарата	+	±	+	±	+	+	±	–
Субъективная оценка процедур пациентами	+	+	+	+	+	+	+	±
Суммарная оценка переносимости процедур в баллах	7	8,5	8	6	7,5	8	6	5,5
Рейтинг переносимости процедур	5	1	2-3	6-7	4	2-3	6-7	8

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность.

использования НТ и ССТ во многом предопределилось максимально выраженным положительным влиянием на функциональные показатели, динамику показателей качества жизни и динамику лабораторных показателей активности воспаления на фоне достаточно ровных остальных показателей. Это не означает, что применение других комбинаций нерационально. В частности, комплексное применение ССТ и ИГТ может реально улучшить функциональные показатели и показатели качества жизни, а ССТ и ССВ – значительно усилить влияние на иммунологический статус больных.

Не менее важным является анализ отдаленных результатов лечения, адекватность которого предопределяется не только репрезентативностью выборки (от 65,5 до 83,9 % больных, закончивших курс лечения), но и примерно одинаковой долей лиц, получавших базисную медикаментозную терапию в течение года после курса лечения перед повторным обследованием (в среднем 76,6 % больных). Среднее число обострений ХОБЛ через 12 месяцев после курса снизилось: в 1-й группе – с 2,7 ± 0,10 до 1,0 ± 0,05 ($p < 0,001$), 2-й группе – с 2,38 ± 0,11 до 1,45 ± 0,06 ($p < 0,001$); 3-й группе – с 2,72 ± 0,11 до 1,34 ± 0,07 ($p < 0,001$), 4-й группе – с 2,68 ± 0,12 до 1,10 ± 0,06 ($p < 0,001$), 5-й группе – с 2,65 ± 0,15 до 0,83 ± 0,11 ($p < 0,001$), 6-й группе – с 2,6 ± 0,01 до 0,83 ± 0,11 ($p < 0,001$), 7 группе – с 2,29 ± 0,05 до 0,54 ± 0,06 ($p < 0,001$), контрольной группе – с 2,39 ± 0,21 до 1,74 ± 0,12 ($p < 0,001$) раза. Достигнутый в результате проведенного курса лечения уровень объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) оставался стабильным во 2-й группе, в остальных группах он возвращался к исходному значению. Комплексная оценка позволяет сделать заключение, что применение только базисной медикаментозной терапии недостаточно обеспечивает устойчивость основных клинических и функциональных показателей больных ХОБЛ. В основных группах эта устойчивость была в 2-3 раза выше (максимальная – в 5-й группе), а также отмечалось прогрессирование положительной динамики некоторых параметров в отдаленном периоде наблюдения.

Проведенный множественный корреляционный анализ рейтинга эффективности методик и важнейших показателей (коэффициент корреляции Пирсона

Таблица 2

Эффективность непосредственного влияния различных методик лечения на состояние больных ХОБЛ (рейтинговые баллы)

Показатели	Группы больных							
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я
Переносимость процедур	4	8	6,5	2,5	5	6,5	2,5	1
Динамика клинических проявлений	8	6	3	2	7	5	4	1
Динамика центральной гемодинамики и физической активности	1	5	1,5	3	8	6	7	1,5
Динамика данных тестирования качества жизни и функциональных показателей	4	3	1	5	8	2	7	6
Динамика лабораторных показателей активности воспаления	4,5	6	4,5	7	8	1,5	3	1,5
Динамика иммунологических показателей	4	3	7	2	6	8	5	1
Сумма рейтинговых баллов	25,5	31	23,5	21,5	42	29	28,5	12
Рейтинг эффективности	5	2	6	7	1	3	4	8

возрастал в среднем от 0,7 при рейтинге 3 до 1,0 при рейтинге 1) позволяет рассматривать эти значения в качестве предикторов эффективности той или иной методики.

Заключение

1. НТ оказывает явное положительное влияние на бронхолегочные проявления ХОБЛ и системное воспаление независимо от фазы заболевания за счет выраженного противовоспалительного действия, подтверждающегося динамикой показателей клинических анализов крови и мокроты, биохимических показателей активности воспаления, снижением уровня кортизола в крови, улучшением показателей неспецифической резистентности и нормализацией исходно измененных иммунологических показателей, в первую очередь, клеточного звена.
2. Микроклимат ССТ оказывает положительное воздействие на состояние больных ХОБЛ независимо от фазы заболевания за счет выраженного седативного, вегетотропного, бронхолитического и секретолитического действия, нормализующего влияния на показатели ФВД, центральной гемодинамики и физической работоспособности, умеренного противовоспалительного действия, подтверждающегося динамикой биохимических показателей активности воспаления, снижением уровня кортизола в крови и нормализацией исходно измененных иммунологических показателей, в первую очередь, гуморального звена.
3. ССВ оказывают умеренное положительное влияние на общее состояние больных ХОБЛ, но за счет гидростатического и термического, седативного и десенсибилизирующего эффектов значительно улучшают иммунологические показатели, снижают нагрузку на костно-мышечную систему и предпочтительны при суставных и сердечно-сосудистых поражениях у пациентов с ХОБЛ.
4. Изолированное применение ИГТ, вызывая напряжение адаптационных механизмов, существенно не улучшает состояние больных ХОБЛ как непосредственно, так и в отдаленном периоде наблюдения, за исключением некоторого улучшения показателей клинического анализа крови и связанных с ним показателей неспецифической резистентности.
5. Комбинация ССВ и ССТ существенно улучшает иммунологические показатели, вегетативную регуляцию и физическую работоспособность, достаточно эффективна при сопутствующей патологии верхних дыхательных путей и при дорсопатиях, может быть выбрана при выраженных исходных нарушениях иммунного ответа.
6. Эффективность комбинированного применения НТ и ССТ в целом оказалось наиболее эффективной методикой и по непосредственным, и по отдаленным результатам лечения больных ХОБЛ (среднее число обострений заболевания в год снизилось более чем на 70 %). Этот комплекс отличался наиболее активным и значительным, по сравнению с другими изучавшимися методиками, положительным влиянием на показатели ФВД, вегетативной регуляции, неспецифической резистентности и биохимические показатели воспаления. Весьма выражено его воздействие на основные клинические проявления ХОБЛ, показатели центральной гемодинамики и физической работоспособности пациентов, на иммунологические показатели и на улучшение показателей анализа мокроты. Все это в сочетании с весьма выраженным положительным эффектом по отношению к больным с сопутствующей (или относящейся к системным проявлениям ХОБЛ) патологией дыхательной системы и при дорсопатиях приводило к существенному повышению качества жизни пациентов. При использовании этой комбинации отмечен эффект взаимоусиления и наиболее удачного сочетания свойственных НТ и ССТ эффектов.
7. Комбинация ИГТ с ССТ позволяет значительно повысить физическую работоспособность пациентов с ХОБЛ, улучшить эвакуацию мокроты и бронхиальную проходимость. Методика наиболее эффективна при сердечно-сосудистой патологии и достаточно действенна при суставных поражениях. Длительность последействия этой комбинации относительно невысока, и она не может применяться у больных с выраженной дыхательной недостаточностью.
8. Многопрофильность физических факторов существенно влияет на бронхолегочные и системные проявления ХОБЛ, обладает длительным последействием, существенно повышает комплаенс больных и эффективность базисной лекарственной терапии. Использование особых свойств отдельных физических факторов, возможность их усиления и суммирования эффектов при комбинированном применении позволяет выбирать наиболее эффективные методики в зависимости от характера течения заболевания и сопутствующей патологии.
9. Разработанный суммарный рейтинг эффективности применяемых методик позволил определить ряд методик, позволяющих добиться наибольшей эффективности в непосредственном и отдаленном периоде, к которым относится комбинированное применение микроклимата сильвинитовой спелеотерапии с аппликациями нафталанотерапии на область проекции корней легких и надпочечников, а также изолированное применение микроклимата сильвинитовой спелеотерапии.
10. Адекватный выбор конкретной методики лечения должен осуществляться с учетом специфических противопоказаний (при НТ возможно раздражение ирритантных рецепторов дыхательных путей и кожных покровов, неблагоприятно воздействие изолированной НТ на показатели центральной гемодинамики, возможно раздражение кожных покровов при применении общих

соляных ванн, плохо переносятся ИГТ при выраженной ДН) и показаний.

Литература

1. *Чучалин А.Г., Аверьянов А.В., Антонова Н.В., Черняев А.Л.* Концепция развития пульмонологической помощи населению российской Федерации (2004–2008 гг.). Пульмонология 2004; 1: 34-37.
2. *Чучалин А.Г.* (ред.). Респираторная медицина. Руководство. М.: Гэотар-МЕДИА; 2007.
3. *Белевский А.С.* Организация и проведение обучения больных хронической обструктивной болезнью легких. М: Изд. дом "Атмосфера"; 2003. 55.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis? Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute; updated 2006.
5. *Малявин А.Г.* Проблемы медицинской реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания. Физиотер., бальнеол. и реабил. 2003; 2: 13-21.
6. *Малявин А.Г.* Респираторная медицинская реабилитация. М.; 2006.
7. *Разумов А.Н., Покровский В.И., Сточик А.М. и др.* Здоровье здорового человека. Научные основы восстановительной медицины. М.; 2007.
8. *Гундаров И.А., Пушкарь Ю.Т., Константинов Е.Н.* О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии. Тер. арх. 1983; 11: 42-45.
9. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. 3-изд., доп. Ростов-на-Дону; 1990.
10. *Зильбер Э.К.* Дыхательная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-физиологическое и медико-социальное значение: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 2006.
11. Пат. № 2310482 РФ. Способ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / Рассулова М.А., Разумов А.Н., Айрапетова Н.С. и др.
12. Сильвинитовая спелеотерапия в восстановительном лечении больных с патологией респираторной системы. / Разумов А.Н., Айрапетова Н.С., Рассулова М.А. и др. Медицинская технология. М.; 2007.
13. *Рассулова М.А., Разумов А.Н., Айрапетова Н.С.* Динамика клинико-функционального состояния больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) под влиянием комплексного применения сильвинитовой спелеотерапии и аппликаций нафталана. Вестн. восстанов. мед. 2007; 4 (22): 45-50.
14. *Рассулова М.А., Разумов А.Н., Айрапетова Н.С.* Использование природных физических факторов в восстановительном лечении больных хронической болезнью легких (ХОБЛ). Пробл. туб. 2007, 12: 10-14.

Поступила 03.04.08
© Рассулова М.А., 2008
УДК 616.24-036.12-085.8

М.М.Юнусбаева [1], А.С.Карунас [1], А.Р.Бикмаева [1], З.Р.Гарифуллин [2], Э.К.Хуснутдинова [1]

Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) у больных инфильтративным туберкулезом легких

1 – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа;
2 – Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

M.M.Yunusbaeva, A.S.Karunas, A.R.Bikmaeva, Z.R.Garifullin, E.K.Khusnutdinova

Genetic analysis of polymorphic loci of cytokine genes (TNFA, IL1B, IL1RA) and genes of detoxification (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

Summary

We assessed contribution of genetic factors to the infiltrative pulmonary tuberculosis development using the association analysis. Analysis of polymorphisms in TNFA (-308G>A) ($p < 0.01$), CYP1A1 (Ile462Val) ($p < 0.05$), and GSTM1 (deletion) ($p < 0.00001$) genes revealed statistically significant differences between patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and control subjects. This information could be used to form the high-risk group for the pulmonary tuberculosis development and to predict its occurrence.

Резюме

В результате проведенного анализа ассоциаций установлен вклад генетических факторов в развитие инфильтративного туберкулеза легких в Башкортостане. Обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов 3 полиморфных локусов -308G>A гена TNFA ($p < 0,01$), CYP1A1(Ile462Val) ($p < 0,05$) и GSTM1 (делеция) ($p < 0,00001$) между больными инфильтративным туберкулезом легких и здоровыми донорами. Определены генетические маркеры предрасположенности к развитию туберкулеза легких, что может быть использовано для выявления групп повышенного риска заболевания, а также для его прогнозирования.

Туберкулез легких (ТЛ) относится к числу наиболее распространенных, трудно поддающихся лечению заболеваний. Ежегодно во всем мире регистрируются 8-9 млн новых случаев заражения ТЛ и около 3 млн смертей. Тенденция роста заболеваемости и смертности объясняет широкий интерес ученых к исследованиям, касающимся основ формирования и развития заболевания.

ТЛ является комплексным (многофакторным) заболеванием с наследственной предрасположенностью, что подтверждается целым рядом исследований среди членов одной семьи и близнецов [1, 2, 3], а также работ по поиску ассоциаций ТЛ с генами, белковые продукты которых тем или иным образом участвуют в развитии заболевания [1, 4, 5].

Данная работа посвящена анализу ассоциаций с ТЛ следующих полиморфных вариантов генов цитокинов: фактора некроза опухолей α (-308G>A TNFA), интерлейкина-1β (-511C>T, 3953C>T IL1B) и его рецепторного антагониста (VNTR IL1RA), а также генов детоксикации ксенобиотиков: цитохромов P450 (Ile462Val CYP1A1, Ins96 CYP2E1) и глутатион-S-трансферазы M1 (делеция GSTM1). Суть анализа ассоциаций заключается в установлении статистической связи между выбранным генетическим фактором (геном, полиморфным маркером) и признаком (заболеванием). При отсутствии ассоциации изучаемого полиморфного локуса с ТЛ следует ожидать, что распределение частот аллелей и генотипов генетических маркеров в группе больных будет соответствовать таковому в группе здоровых доноров. При наличии же генетического контроля над заболеванием может иметь место ассоциация последнего с генетическими маркерами, причем возможные механизмы таких ассоциаций – это плейотропное влияние маркерных генов на заболевание или неравновесие по сцеплению этих генов с генами ТЛ. При выборе генетических маркеров нами учитывались данные литературы о роли определенных генов в патогенезе заболевания, сведения о значении иммунной системы в защите организма от туберкулезной инфекции и влиянии экзогенных факторов среды.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), находящихся на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере г. Уфы. В группу

больных (148 человек) вошли пациенты, не являющиеся родственниками, в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст – 41,73 ± 2,13 года). Диагноз был поставлен на основании данных клинического обследования, анализа микроскопии мазков мокроты и проведения флюорографического исследования. Контрольная группа была сформирована из здоровых жителей Республики Башкортостан, не являющихся родственниками, не состоящих на учете в тубдиспансере и соответствующих выборке больных по возрасту, полу и этнической принадлежности (150 человек). Выделение ДНК проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [6]. Полиморфные локусы генов TNFA (-308G>A), IL1B (-511C>T, 3953C>T), IL1RA (VNTR), CYP1A1 (Ile462Val), CYP2E1 (Ins96), GSTM1 (делеция) идентифицировали с помощью полимеразной цепной реакции с собственными модификациями и праймерами, описанными ранее [7–13]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistic for Windows 5.0* (*StatSoft*), программного обеспечения *Microsoft Excel 2003* и компьютерной программы *RxC* (*Rows x Columns*) [14]. Для оценки риска развития заболевания была использована таблица сопряженности 2 × 2 с вычислением статистик связи (с поправкой Йейтса).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлено распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфных локусов у больных ИТЛ и здоровых доноров.

В ходе анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -308G>A гена TNFA выявлены статистически достоверные различия

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов TNFA (-308G>A), IL1B (-511C>T, 3953C>T), IL1RA (VNTR), CYP1A1 (Ile462Val), CYP2E1 (Ins96), GSTM1 (делеция) у больных ИТЛ и здоровых доноров

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота, % (абс. кол-во)		χ^2; *p*
		больные ИТЛ	группа контроля	
TNFA (-308G>A)	*G/*G	61,9 (91)	79,7 (110)	11,32; 0,002
	*G/*A	36,7 (54)	18,8 (26)	
	*A/*A	1,4 (2)	1,4 (2)	
	*G	80,3 (236)	89,1 (246)	8,56; 0,005
	*A	19,7 (58)	10,9 (30)	
IL1B (-511C>T)	*C/*C	41,3 (57)	35,6 (48)	2,15; 0,332
	*C/*T	48,6 (67)	48,9 (66)	
	*T/*T	10,1 (14)	15,6 (21)	
	*C	65,6 (181)	60,0 (162)	1,82; 0,179
	*T	34,4 (95)	40,0 (108)	
IL1B (3953C>T)	*C/*C	49,7 (71)	62,2 (92)	4,78; 0,081
	*C/*T	44,8 (64)	34,5 (51)	
	*T/*T	5,6 (8)	3,4 (5)	
	*C	72 (206)	79,4 (235)	4,30; 0,046
	*T	28 (80)	20,6 (61)	
IL1RA (VNTR)	*I/*I	67,4 (97)	60,7 (91)	6,35; 0,163
	*I/*II	25,7 (37)	31,3 (47)	
	*I/*III	2,8 (4)	0,7 (1)	
	*II/*II	4,2 (6)	5,3 (8)	
	*III/*III	0	2,0 (3)	
	*I	81,6 (235)	76,7 (230)	2,38; 0,313
	*II	17,0 (49)	21,0 (63)	
	*III	1,4 (4)	2,3 (7)	
CYP1A1 (Ile462Val)	*I/*I	91,4 (128)	81,3 (117)	6,52; 0,025
	*I/*V	7,9 (11)	18,1 (26)	
	*V/*V	0,7 (1)	0,7 (1)	
	*I	95,4 (267)	90,3 (260)	5,47; 0,023
	*V	4,6 (13)	9,7 (28)	
CYP2E1 (инсерция)	Ins96*(-/-)	86,6 (123)	89,9 (133)	0,74; 0,466
	Ins96*(-/+)	13,4 (19)	10,1 (15)	
	Ins96*(-)	93,3 (265)	94,9 (281)	0,69; 0,492
	Ins96*(+)	6,7 (19)	5,1 (15)	
GSTM1 (делеция)	*+/*+	41,5 (61)	66 (97)	17,73; 0,0002
	*0/*0	58,5 (86)	34 (50)	

между анализируемыми выборками больных ИТЛ и группой контроля ($p < 0,01$). При статистическом сравнении распределения частот аллелей и генотипов данного локуса выявлено достоверное увеличение частоты гетерозиготного генотипа TNFA*G/*A и аллеля TNFA*A у больных ИТЛ (36,7 и 19,7 % соответственно) по сравнению с группой контроля (18,8 и 10,9 % соответственно). Относительный риск развития ИТЛ у индивидов с генотипом TNFA*G/*A составил 2,5 ($p < 0,01$; 95%-ный ДИ 1,41–4,47), аллеля TNFA*A – 2,02 ($p < 0,01$; 95%-ный ДИ 1,22–3,34). Ранее в работе *A.G.Wilson et al.* было показано, что аллель TNFA*A полиморфного локуса -308G>A гена TNFA повышает транскрипционную активность гена более чем в 2 раза и способствует избыточной секреции белкового продукта – TNF-α [7]. Данное предположение было подтверждено нами ранее в исследовании с участием больных ИТЛ [15]. Таким образом, можно утверждать, что при чрезмерно высокой концентрации TNF-α действительно повышается чувствительность клеток к повреждающему действию микобактерий туберкулеза и усиливаются цитотоксические реакции Т-киллеров, а, следовательно, заболевание прогрессирует [4, 15]. Другим возможным объяснением выявленной ассоциации может быть неравновесное сцепление маркерного гена TNFA с другими генами иммунного ответа, расположенными рядом, в частности, с антигенами HLA-комплекса.

Интерлейкин-1 (IL-1), как и TNF-α, играет важную роль в липополисахарид-индуцированном воспалении легких [16]. Синтез IL-1 начинается в ответ на внедрение микроорганизмов, например микобактерий туберкулеза, либо повреждение тканей и необходим для развития воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом [8, 9, 16]. Ранее сообщалось, что у больных легочными формами туберкулеза в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже отмечена высокая концентрация IL-1, что подтверждает участие этого цитокина как в местном, так и в системном воспалении при ТЛ [4, 16].

Проведенная нами оценка распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов – 511C>T, 3953C>T гена IL1B и VNTR гена IL1RA не выявила статистически значимых различий между сравниваемыми группами больных ИТЛ и контроля ($p > 0,05$) (табл. 1). Анализ -511C>T полиморфизма гена IL1B показал, что в обеих группах преобладал гетерозиготный генотип IL1B*C/*T (48,6 % у больных ИТЛ и 48,9 % в контроле), следующим по частоте был генотип IL1B*C/*C (41,3 и 35,6 % соответственно). Распределение частот аллелей IL1B*C и IL1B*T между исследуемыми выборками существенно не отличалось. Частота аллеля IL1B*C составляла 60,0 % в группе контроля и 65,6 % у больных ИТЛ.

Оценка распределения частот генотипов и аллелей 3953C>T полиморфизма гена IL1B продемонстрировала, что в обеих анализируемых группах преобладающим был генотип IL1B*C/*C, частота которого в группе пациентов с ИТЛ составляла 49,7 %, а в контрольной группе – 62,2 % (табл. 1). Частота гетерозиготного генотипа IL1B*C/*T у больных ИТЛ составляла 44,8 %, в группе контроля – 34,5 %. Частота аллеля IL1B*C в выборке больных ИТЛ составляла 72 %, а у здоровых доноров – 79,4 %.

При сравнении частот аллелей и генотипов VNTR полиморфизма гена IL1RA между больными ИТЛ и группой контроля в целом достоверные различия также не обнаружены ($\chi^2 = 2,38$; $p = 0,31$ и $\chi^2 = 6,35$; $p = 0,16$ соответственно). Частота генотипа IL1RA*I/*I в общей выборке больных составляла 67,4 %, а в группе контроля – 61,1 %. Генотип IL1RA *I/*II встречался с частотой 31,5 % у здоровых доноров и 25,7 % в группе больных, остальные генотипы определялись с достаточно низкой частотой. Частоты аллелей в выборке здоровых индивидов составляли: IL1RA*I – 77,2 %, IL1RA *II – 21,1 %, IL1RA*III – 1,7 %, а у больных – 81,6, 17,0 и 1,4 % соответственно (табл. 1).

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфных локусов генов IL1B и IL1RA с риском развития ИТЛ в Республике Башкортостан.

Несмотря на отсутствие ассоциации исследованных полиморфизмов генов IL1B и IL1RA с ТЛ, нами был проведен анализ сочетаний генотипов данных локусов с заболеванием, поскольку известно, что белковые продукты этих генов являются естественными антагонистами, конкурируют за связывание с одними клеточными рецепторами и их соотношение может оказывать влияние на течение и исход заболевания [13]. В табл. 2 представлены выявленные в нашей работе комбинации генотипов (VNTR-3953C>T-511C>T) у больных ИТЛ и здоровых доноров. Сравнение выборок больных ИТЛ и контрольной группы в целом по распределению частот комбинаций полиморфных локусов генов IL1RA (VNTR) и IL1B (-511C>T, 3953C>T) продемонстрировало статистически значимые различия между анализируемыми группами ($p < 0,0001$). В группе больных ИТЛ существенно преобладали сочетания генотипов I/I-C/T-C/T (19,5 %) и I/II-C/C-C/T (7,5 %) по сравнению с выборкой контроля (3,82 и 1,53 % соответственно). Риск развития ИТЛ у носителей данных комбинаций генотипов составил 6,12 (95%-ный ДИ – 2,14–18,88; $p < 0,001$) и 5,24 (95%-ный ДИ – 1,05–35,37; $p < 0,05$) соответственно, тогда как комбинация генотипов I/II-C/T-C/C, напротив, чаще наблюдалась у здоровых доноров (11,45 % по сравнению с 1,5 %; $p < 0,01$; отношение шансов (ОШ) = 0,12; 95%-ный ДИ – 0,02–0,56). Различия в частотах других сочетаний генотипов между исследуемыми группами оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$), как показано в табл. 2.

Полученные результаты анализа сочетаний генотипов (VNTR-3953C>T-511C>T) достаточно сложно интерпретировать, поскольку тенденции в выявленных ассоциациях прослеживаются нечетко и невозможно как-либо обобщить данные с учетом функциональной значимости изученных локусов. Чтобы с уверенностью говорить об ассоциации данных

Таблица 2

Распределение частот комбинаций генотипов по VNTR – локусу гена IL1RA и полиморфизмам 3953C>T и -511C>T гена IL1B у больных ИТЛ и здоровых доноров

Комбинация VNTR-3953C>T-511C>T	Частота, % (абс. кол-во)	
	больные ИТЛ	группа контроля
I/I-C/C-C/C	15,0 (20)	12,98 (17)
I/I-C/C-C/T	10,5 (14)	12,21 (16)
I/I-C/C-T/T	3,8 (5)	3,05 (4)
I/I-C/T-C/C	12,8 (17)	19,08 (25)
I/I-C/T-C/T	19,5 (26)	3,82 (5)
I/I-C/T-T/T	0,75 (1)	0
I/I-T/T-C/C	3,0 (4)	4,58 (6)
I/I-T/T-C/T	0,75 (1)	1,53 (2)
I/II-C/C-C/C	3,0 (4)	3,05 (4)
I/II-C/C-C/T	7,5 (10)	1,53 (2)
I/II-C/C-T/T	3,8 (5)	0,76 (1)
I/II-C/T-C/C	1,5 (2)	11,45 (15)
I/II-C/T-C/T	7,5 (10)	11,45 (15)
I/II-C/T-T/T	0,75 (1)	0
I/II-T/T-C/C	0,75 (1)	3,82 (5)
I/II-T/T-C/T	1,5 (2)	2,29 (3)
II/II-C/C-C/C	1,5 (2)	0
II/II-C/C-C/T	0,75 (1)	0
II/II-C/C-T/T	0,75 (1)	0
II/II-C/T-C/C	1,5 (2)	1,53 (2)
II/II-C/T-C/T	0	0,76 (1)
II/II-T/T-C/C	0	3,82 (5)
I/III-C/C-C/C	1,5 (2)	0,76 (1)
I/III-C/C-C/T	0,75 (1)	0
I/III-C/T-C/C	0,75 (1)	0
III/III-C/T-C/C	0	1,53 (2)
N	133	131
χ^2 (*p*)	55,1 (0,0000)	

Примечание: представлены только встретившиеся комбинации генотипов.

сочетаний с риском развития ИТЛ (или, напротив, отсутствием риска), необходимы исследования более обширных выборок, а также анализ схожих работ с участием групп больных и контроля, отвечающих выбранным нами критериям (форма ТЛ, возраст, пол, этническая принадлежность и т. д.).

При сравнении выборки больных ИТЛ с контрольной группой в целом обнаружены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 ($p < 0,05$), представленные в табл. 1. Анализ распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфного локуса показал, что частота аллеля CYP1A1*V (4,6 %) и гетерозиготного генотипа CYP1A1*I/*V у больных ИТЛ (7,9 %) приблизительно 2 раза ниже, чем в группе здоровых доноров (9,7 и 18,1 % соответственно). Риск развития ИТЛ у индивидов с генотипом CYP1A1*I/*V составил 0,39 (95%-ный ДИ – 0,17–0,86; $p < 0,05$), аллелем CYP1A1*V – 0,45 (95%-ный ДИ – 0,22–0,93; $p < 0,05$). Согласно данным литературы, генотипы CYP1A1*V/*V и CYP1A1*I/*V полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 ассоциированы с такими тяжелыми патологиями, как муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь легких и различные виды онкологических заболеваний [12, 17], однако работы, указывающие на влияние данного полиморфного локуса на развитие ТЛ, нами не обнаружены.

В ходе анализа инсерционного полиморфизма гена CYP2E1 не обнаружены различия в частоте аллелей и генотипов данного локуса между больными ИТЛ и здоровыми донорами ($p > 0,05$) (табл. 1).

Сопоставление распределения частот генотипов гена GSTM1 продемонстрировало достоверное увеличение частоты генотипа GSTM1*0/*0 у больных ИТЛ (58,5 %) по сравнению с группой контроля (34 %). Риск развития ИТЛ у носителей нулевого генотипа составил 2,74 ($p < 0,001$; 95%-ный ДИ – 1,66–4,52). Поскольку наличие нулевого генотипа гена GSTM1 приводит к полному отсутствию белкового продукта (глутатион-S-трансферазы), это может способствовать накоплению в клетке токсичных промежуточных метаболитов без их дальнейшего обезвреживания [10]. Такое скопление реактивных веществ в клетке может вызвать оксидативный стресс, способствовать деструкции и развитию апоптоза, что, несомненно, оказывает негативное воздействие на инфицированный микобактериями организм.

Таким образом, разнообразие и сложность генетической регуляции патологического процесса, возникающего при туберкулезном инфицировании, обуславливают необходимость дальнейшего расширения представлений о наследственной предрасположенности к ТЛ. Новые сведения в этой области позволят приблизиться к решению вопросов профилактики и ранней диагностики ТЛ.

Заключение

1. Установлена ассоциация полиморфного локуса -308G>A гена TNFA с ИТЛ. Гетерозиготный генотип TNFA*G/*A является маркером повышенного риска развития ИТЛ (ОШ = 2,5; 95%-ный ДИ – 1,41–4,47).
2. Полиморфные локусы (-511C/T, 3953C>T, VNTR) генов цитокинов IL1B и IL1RA, а также инсерционный полиморфизм гена CYP2E1 не ассоциированы с развитием ИТЛ.
3. Генотип CYP1A1*I/*V полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1 является маркером пониженного риска развития ИТЛ (ОШ = 0,39; 95%-ный ДИ – 0,17–0,86), тогда как нулевой генотип GSTM1*0/*0 гена GSTM1 является фактором, предрасполагающим к развитию ИТЛ (ОШ = 2,74; 95%-ный ДИ – 1,66–4,52).

Литература

1. *Хоменко А.Г. (*ред.). Туберкулез: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1996.
2. *Чуканова В.П., Сергеев А.С., Мороз А.М. и др.* Роль наследственных факторов при туберкулезе. Пробл. туб. 1981; 11: 46–50.
3. *Comstock G. W.* Tuberculosis in twins: a reanalysis of the Prophit survey. Am. Rev. Respir. Dis 1978; 117: 621–624.
4. *Блум Барри Р.* (ред.). Туберкулез: Патогенез, защита, контроль: Пер. с англ. М.: Медицина; 2002.
5. *Delgado J. C., Baena A., Thim S. et al.* Ethnic – specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. J. Infect. Dis. 2002; 186: 1463–1468.
6. *Mathew C. C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. Methods in molecular biology. New York: Humana Press; 1984; vol. 2: 31–34.
7. *Wilson A.G., Symon J.A., McDowel T.L. et al.* Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 3195–3199.
8. *de Giovine F.S., Takhsh E., Blakemore A. J. et al.* Single base polymorphism at -511 in human interleukin-1β gene. Hum. Mol. Genet. 1992; 1: 450–457.
9. *Dominici R., Malferrari G., Mariani C. et al.* The Interleukin 1-β exonic (+3953) polymorphism does not alter in vitro protein secretion. Exp. Mol. Pathol. 2002; 73: 139–141.
10. *Fritsche E., Pittman G.S., Bell D.A.* Localization, sequence analysis, and ethnic distribution of a 96-bp insertion in the promoter of the human CYP2E1 gene. Mut. Res. Genom. 2000; 432: 1–5.
11. *Gronau S., Koenig-Greger D., Jerg M. et al.* GSTM1 enzyme concentration and enzyme activity in correlation to the genotype of detoxification enzymes in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Dis. 2003; 9: 62–67.
12. *Marchand L., Guo C., Benhamou S. et al.* Pooled analysis of the CYP1A1 exon 7 polymorphism and lung cancer (United States). Cancer. Caus. Control. 2003; 14: 339–346.
13. *Santtila S., Savinainen K., Hurme M. et al.* Presence of the IL-1RA allele 2 (IL-1RN*2) is associated with enhanced IL-1β production in vitro. Scand. J. Immunol. 1998; 47: 195–198.
14. *Roff D.A., Bentzen P.* The statistical analysis of mitochondrial DNA: χ^2 and problem of small samples. Mol. Biol. Evolut. 1989; 6: 539–545.
15. *Бикмаева А.Р., Сибиряк С.В., Валиахметова Д.Х., Хуснутдинова Э.К.* Полиморфизм гена TNFA у больных инфильтративным туберкулезом легких и в популяциях Волго-Уральского региона. Молекул. биол. 2002; 36 (5): 631–633.
16. *Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M. et al.* Influence of polymorphism in the genes of interleukin -1 receptor antagonist and IL-1β on tuberculosis. J. Exp. Med. 1999; 189: 1863–1873.
17. *Корытина Г.Ф., Янбаева Д.Г., Викторова Т.В.* Роль полиморфных вариантов генов цитохромов Р450 (CYP1A1, CYP2E1) и микросомальной эпоксидгидролазы (mEPHX) в патогенезе муковисцидоза и хронических заболеваний дыхательной системы. Молекул. биол. 2003; 37 (5): 784–792.

Поступила 15.09.06
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002.5-092

Ж.Т.Исакова[1], З.К.Гончарова[2], А.А.Алдашев[1]

Биологические микрочипы в экспресс-идентификации штаммов M. tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью у больных туберкулезом в Республике Кыргызстан

1 – Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан;
2 – Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, Бишкек, Кыргызстан

J.T.Isakova, Z.K.Goncharova, A.A.Aldashev

Biological microchips for detection of multiple drug resistant M. tuberculosis strains isolated in Kyrgyz Republic

Summary

The aim of the study was to estimate spread of primary and secondary multiple drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MBT) and to characterize rpoB, katG, inhA, and ahpC gene mutations of rifampicin (RIF) and isoniazid (INH) resistant MBT strains isolated from tuberculosis patients in Kyrgyz. We obtained 493 specimens from patients with pulmonary tuberculosis which were diagnosed based on clinical, X-ray, and bacteriological examination. Among them, newly diagnosed pulmonary tuberculosis was in 445 patients (90.2 %), and 48 of the patients (9.8 %) have already been treated for tuberculosis. Mutations of rpoB, KatG, inhA, and ahpC genes associated with RIF and INH resistance were detected by biological chip test. Sensitive MBT strains were detected in 47 % and resistant strains were in 53 % of the newly diagnosed patients. Single-drug resistance to RIF only was detected in 3 % of cases; resistance to INH was found in 20 %, resistance to both the drugs was detected in 30 % of the patients. In pre-treated patients single-drug resistance to RIF was defined in 4 % of cases, resistance to INH was in 8 %, resistance to both the drugs was estimated in 75 % of the patients. Therefore, we suppose that there is a high prevalence of multi-drug resistant MBT in Kyrgyz Republic: 30 % among newly diagnosed patients and 75 % among pre-treated patients. The main cause of RIF-resistance of MBT is Ser531→Leu mutation of rpoB gene, and the main cause of INH- resistance is Ser315→Thr mutation of katG gene.

Резюме

Целью работы было изучить частоту встречаемости штаммов Mycobacterium tuberculosis (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных и ранее пролеченных больных туберкулезом. Обследовано 493 больных (275 мужчин и 218 женщин) с клинически подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза; 445 (90,2 %) пациентов относились к впервые выявленным больным и 48 (9,8 %) человек ранее получали лечение. Мутации в генах rpoB, katG, inhA и ahpC, обусловливающих устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду, определяли методом биологических микрочипов. Обнаружено, что 47 % впервые выявленных больных были инфицированы лекарственно чувствительными и 53 % – лекарственно устойчивыми штаммами МБТ. При этом монорезистентность только к рифампицину определена у 3 % больных, монорезистентность к изониазиду – у 20 %. Мультирезистентные штаммы у впервые выявленных больных выявлены в 30 % случаев. Среди ранее пролеченных больных лекарственно чувствительные штаммы выявлены у 13 %, лекарственно устойчивые штаммы – у 87 % больных. Монорезистентность к рифампицину определена у 4 %, монорезистентность к изониазиду – у 8 % больных. МБТ с мультирезистентностью выявлены у 75 % обследованных. Таким образом, в Республике Кыргызстан отмечается высокий удельный вес туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью как среди впервые выявленных (30 %), так и среди пациентов, ранее получавших лечение (75 %). Устойчивость МБТ к рифампицину чаще всего обусловлена мутацией Ser531→Leu 531 кодона гена rpoB. Устойчивость МБТ к изониазиду в основном обусловлена мутацией Ser315→Thr 315 кодона гена katG.

Современное состояние проблемы туберкулеза характеризуется ростом числа пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди как впервые выявленных, так и ранее лечившихся больных [1]. Основными причинами широкого распространения туберкулеза с МЛУ является запоздалое выявление заболевания и неадекватное применение лекарств, при котором против генетически различных разновидностей возбудителя туберкулеза применяются не соответствующие им типы лекарственных препаратов.

Одним из экспресс-методов быстрого определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) является разработанная в Институте молекулярной биологии им. *В.А.Энгельгардта* РАН (Москва) экспресс-тест-система "ТВ-биочип MDR", идентифицирующая точечные мутации в генах rpoB, katG, inhA и ahpC, обуславливающие устойчивость МБТ к рифампицину (R) и изониазиду (H) [2].

Цель настоящего исследования – изучить распространенность первичной и приобретенной множественной лекарственной устойчивости МБТ у стационарных больных в Республике Кыргызстан, охарактеризовать типы мутаций в генах rpoB, katG, inhA и ahpC, обусловливающих резистентность МБТ к R и H.

Материалы и методы

Всего обследованы 493 больных с клинически подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза. Среди них было 275 (55,8 %) мужчин и 218 (44,2 %)

женщин; 445 (90,2 %) пациентов относились к впервые выявленным и 48 (9,8 %) больных получали лечение ранее.

Согласно требованию международных экспертов [3] резистентность МБТ у пациентов с туберкулезом, ранее получавших лечение, мы расценивали как приобретенную. Устойчивость МБТ у впервые выявленных больных расценивали как первичную лекарственную устойчивость.

Классификация случаев туберкулеза проводилась в соответствии с Рекомендациями для национальных программ ВОЗ [4]. Всем больным помимо традиционных методов диагностики туберкулеза (рентгенография органов грудной клетки, микроскопия мазка мокроты и посев мокроты на выделение МБТ) на базе Института молекулярной биологии и медицины (Бишкек, Кыргызстан) проводилась биочип-диагностика лекарственной устойчивости МБТ к рифампициину и изониазиду. Образцы мокроты больных для исследования были собраны согласно общепринятым методикам [5].

У всех 493 пациентов при поступлении в клинику были обнаружены МБТ методом микроскопии. Бактериологическое исследование культур МБТ на чувствительность к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда проводили методом абсолютных концентраций. В 493 случаях устойчивость МБТ к R и H проводили посредством тест-системы "ТБ-Биочип MDR", разработанной в Институте молекулярной биологии им. *В.А.Энгельгардта* РАН [6]. Данное исследование заключалось в выделении ДНК МБТ из мокроты, проведении 2 последовательных мультиплексных полимеразных цепных реакций (ПЦР) со специфическими для IS6110, rpoB, katG, inhA и ahpC праймерами, гибридизации продуктов амплификации 2-й стадии ПЦР с олигонуклеотидными зондами, установленными в ячейках биочипа. Результаты гибридизации регистрировали на портативном анализаторе биочипов "Чипдетектор-03" (ООО "Биочип-ИМБ", Россия) с соответствующим программным обеспечением *Imageware*. Сопоставляя полученный флуоресцентный образец со схемой расположения олигонуклеотидов на микрочипе, определяли мутации, присутствующие в изучаемой последовательности ДНК, и делали заключение об устойчивости или о чувствительности исследуемого образца к рифампицину или изониазиду [6].

Результаты и обсуждение

Мутации в генах rpoB, katG, inhA, ahpC выявляли на биочипах, и при отсутствии мутаций относили МБТ к чувствительным к R и H, при наличии мутаций – к устойчивым к R или H.

Молекулярно-генетический анализ МБТ показал, что 211 (47 %) из 445 впервые выявленных больных были инфицированы чувствительными к R и H штаммами МБТ, как показано на рисунке. В группе ранее пролеченных пациентов чувствительные к R и H МБТ определены в 13 % случаев (у 6 из 48 человек).

Мутации в генах rpoB, katG, inhA и ahpC были отмечены в 87 % случаев в группе ранее пролеченых и в 53 % – в группе впервые выявленных больных. Достоверно больше МБТ с мультирезистентностью обнаруживались у ранее пролеченных пациентов – в 75 % случаев (36 из 48 человек). МБТ с МЛУ были выделены у 135 из 445 (30 %) впервые выявленных больных.

Первичная устойчивость только к H определена в 20 % (88 из 445), 3 % (11 из 445) составили больные с первичной устойчивостью только к R. Приобретенная монорезистентность к H выявлена у 8 % (4 из 48), к R – у 4 % (2 из 48) больных.

Таким образом, проведенный нами анализ свидетельствует, что в Республике Кыргызстан отмечается высокий удельный вес туберкулеза с МЛУ как среди впервые выявленных, так и среди ранее получавших лечение больных, что создает реальную угрозу биологической безопасности населения.

Анализ посредством биочипов спектра мутаций МБТ, выделенных у больных разных категорий, показал, что в гене rpoB рифампицин-резистентных штаммов МБТ чаще всего встречались мутации в 531, 526, 516 и 511-м кодонах. Мутации в 533, 522, 513 и 512-м кодонах обнаруживались редко. В гене rpoB чаще всего выявлялась мутация Ser531→Leu (61 %) (табл. 1, 2).

Среди изониазид-резистентных штаммов, обнаруженных у впервые выявленных и ранее пролеченных больных, мутации гена katG встречались в 95,3 % случаев, inhA – в 4,1 % и ahpC – 1,17 % случаев. В гене katG чаще всего встречалась мутация Ser315®Thr (94,7 %) (табл.1, 2).

Мутации одновременно в 2 генах МБТ, обусловливающих устойчивость к изониазиду, были идентифицированы в 10 образцах мокроты. Преобладали сочетанные мутации в генах katG и inhA: katG_Ser315→Thr, AGC→ACC inhA_T(15) (табл. 3). Мутации одновременно в 2 кодонах гена rpoB МБТ, ответственного за устойчивость к рифампицину, были детектированы в 7 образцах мокроты (табл. 3). Мутации кодонах в Asp516→Tyr и Leu511→Pro выявлены в 3 образцах. В 2 случаях были зарегистрированы мутации в кодонах Asp516→Tyr и Met515→ILe.

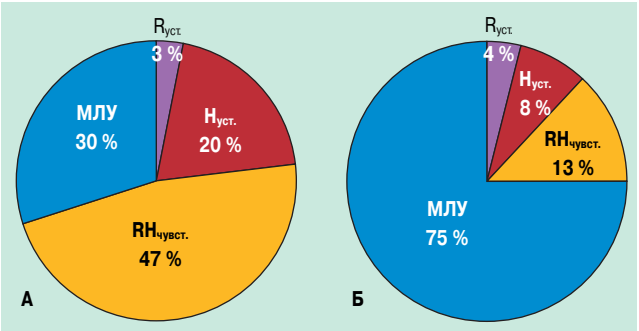


Рисунок. Частота распространенности лекарственно чувствительных / устойчивых штаммов МБТ среди впервые выявленных и ранее пролеченных больных по результатам биочип-анализа
А – первичная, Б – приобретенная лекарственная устойчивость
Примечание: $R_{уст.}$ – рифампицин-устойчивые штаммы; $H_{уст.}$ – изониазид-устойчивые штаммы; $RH_{чувст.}$ – рифампицин- и изониазид-чувствительные штаммы; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

Таблица 1
Распространенность мутаций в генах rpoB, katG, inhA и ahpC МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом

Гены МБТ, ответственные за резистентность к R и H			Абс. (%)
ген rpoB	ген katG	ген inhA	
Ser531→Leu	Ser315→Thr		78 (58)
Ser531→Trp	Ser315→Thr		3 (2,2)
Ser531→Leu	Ser315→Asn		1 (0,75)
Ser531→Leu	Ser315→Arg		1 (0,75)
His526→Arg	Ser315→Thr		6 (4,5)
His526→Asp	Ser315→Thr		6 (4,5)
His526→Tyr	Ser315→Thr		4 (3,0)
His526→Leu	Ser315→Thr		1 (0,75)
His526→Leu		InhA_T15	1 (0,75)
His526→Pro		inhA_G8	1 (0,75)
His526→Asn		inhA_T15	1 (0,75)
Asp516→Tyr	Ser315→Thr		11 (8,3)
Asp516→Val	Ser315→Thr		2 (1,5)
Leu511→Pro	Ser315→Thr		11 (8,3)
Leu533→Pro	Ser315→Thr		8 (6,0)
Всего			135 (100)

Кроме того, было зарегистрировано по 1 случаю мутаций в кодонах His526→Arg и Leu511→Pro и Ser531→Leu и Ser522→Leu.

В 15 (94 %) случаях из 19 МБТ с комбинированной мутацией были обнаружены у впервые выявленных больных и в 4 случаях (21 %) – у ранее пролеченных больных.

Таким образом, в обеих группах пациентов чаще встречались МБТ с мутацией 315-го кодона гена katG (Ser315→Thr) и 531-го кодона гена rpoB Ser531→Leu.

Таблица 2
Частота встречаемости мутаций в генах rpoB, katG, inhA, ahpC МБТ в группе ранее пролеченных больных

Гены МБТ, ответственные за резистентность к R и H			Абс. (%)
ген rpoB	ген katG	ген inhA	
Ser531→Leu	Ser315→Thr		23 (64)
Ser531→Leu		ahpC_6	2 (5,5)
Ser531→Leu		InhA_T15	2 (5,5)
His526→Arg	Ser315→Thr		2 (5,5)
His526→Asp	Ser315→Thr		1 (2,8)
His526→Tyr	Ser315→Thr	InhA_T15	2 (5,5)
His526→Leu	Ser315→Thr		1 (2,8)
Ser522→Leu	Ser315→Thr		1 (2,8)
Asp516→Asn	Ser315→Thr		1 (2,8)
Gln513→Gly	Ser315→Thr		1 (2,8)
Всего			36 (100)

Таблица 3
Частота встречаемости комбинированной мутации в генах rpoB, katG и inhA МБТ, ответственных за резистентность к рифампицину и изониазиду

Гены МБТ, ответственные за резистентность к R и H			Абс. (%)
ген rpoB	ген katG	ген inhA	
Asp516→Tyr, Leu511→Pro	Ser315→Thr		3 (15,7)
Asp516→Tyr, Met515→Ile	Ser315→Thr		2 (10,5)
Leu511→Pro, His526→Arg	Ser315→Thr		1 (6,25)
Ser522→Leu, Ser531→Leu	Ser315→Thr		1 (6,25)
His526→Leu	Ser315→Thr	inhA_T15	7 (36)
His526→Tyr	Ser315→Thr	inhA_T15	2 (10,5)
Ser531→Leu	Ser315→Thr	inhA_T15	1 (5,2)
Ser531→Leu		inhA_T15	1 (5,2)
Ser531→Leu	Ile335→Val, Ser315→Thr		1 (5,2)
Всего			19 (100)

Заключение

1. В Республике Кыргызстан отмечается высокий уровень туберкулезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью как среди впервые выявленных (30,3 %), так и ранее получавших лечение больных (75 %). Множественная лекарственная устойчивость МБТ, циркулирующих на территории Республики Кыргызстан, обусловлена мутацией 531-го кодона гена rpoB (Ser53→Leu), формирующей устойчивость к R, и мутацией 315-го кодона гена katG (Ser315→Thr), отвечающей за устойчивость к H.
2. Тест-система "ТБ-Биочип MDR" позволяет выявить ДНК МБТ и определить чувствительность / устойчивость МБТ к R и H на основе анализа мутаций в гене rpoB, katG, inhA и ahpC в течение 3 дней.

Литература

1. *Фармер П.Е., Кононец Ф.С., Борисов С.Е. и др.* Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству. М.; 1999.
2. *Михайлович В.М., Лапа С.А., Грядунов Д.А. и др.* Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ-микрочипе для обнаружения рифампицин резистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis. Бюл. экспер. биол. 2001; 1: 112–117.
3. *Crofton J., Chaulet P., Maher D.* Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva; 1997.
4. Пресс-релиз ВОЗ/17. Европейское региональное бюро ВОЗ. Женева; 2004.
5. *Maher D., Chaulet P., Spinaci S., Harries A.* Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2nd ed. Geneva: World Health Organisation; 1997.
6. *Mikhailovich V., Lapa S., Grydunov D. et al.* Identification of rifampin-resistant mycobacterium tuberculosis strains by hybridization, PCR, and ligase detection reaction on oligonucleotide microchips. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 2531–2540.

Поступила 01.11.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002.5-078(575.2)

А.С.Кононец [1], С.Г.Сафонова [1], С.В.Сидорова [1], Н.Е.Хорошилова [1], Л.И.Голубева [1], В.Ю.Мишин [1, 2]

Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России

1 – ФСИН России;
2 – Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

A.S.Kononets, S.G.Safonova, S.V.Sidorova, N.E.Khoroshilova, L.I.Golubeva, V.Yu.Mishin

Clinical features and therapeutic efficacy in patients with pulmonary multidrug-resistant cavitary tuberculosis at Russian penitentiary system

Summary

The aim of this study was to analyze the course of the disease and efficacy of treatment of pulmonary multidrug-resistant (MDR) cavitary tuberculosis in antituberculosis settings of Russian penitentiary system. Drug resistant was studied using the method of absolute concentrations. Among 190 males with MBT-positive cavitary pulmonary tuberculosis followed-up in antituberculosis hospitals of Russian penitentiary system in Voronezh in 2003–2006, 79 patients (41.6 ± 3.4 %) were yielded MDR strains resistant to the first-line antimucobacterial drugs and 111 patients (58,4 ± 3,4 %) had strains resistant both to the first-line and the second-line drugs (isoniazid and rifampicin). Moreover, MBT strains resistant to cycloserine and quinolones were found in patients who have not been previously treated with these drugs. Both newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis and those with recurrent cavitary pulmonary tuberculosis had a high rate of primary and secondary MDR to the first-line and the second-line antimicobacterial drugs. Administration of I and IIA chemotherapeutic regimens in these patients resulted in occurrence of additional resistance to a wide spectrum of the first-line and the second-line antibiotics. Patients with chronic pulmonary tuberculosis are at high risk of MDR to combinations of the first-line and the second-line drugs and need other treatment strategies including surgical interventions. Tuberculosis patients with MDR to combinations of the first-line and the second-line drugs were characterized by more severe chronic course of the disease with extended lesions and large cavities in the lungs. Adverse events to the second-line drugs were seen in 42.6 % of the patients with cavitary tuberculosis. Of them, serious adverse events requiring cancellation of the drug and change in chemotherapeutic regimen were noted in 17.9 % of cases.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение течения заболевания и эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к основным и к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов (ПТП) в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России. При исследовании лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) методом абсолютных концентраций у 190 мужчин, больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением по данным микроскопии и посева мокроты, лечившихся в противотуберкулезных больницах УФСИН г. Воронежа в 2003–2006 гг., у 79 (41,6 ± 3,4 %) больных были выделены штаммы с МЛУ к основным ПТП и у 111 (58,4 ± 3,4 %) пациентов – к сочетанию основных и резервных ПТП (изониазиду и рифампицину). Помимо этого, выявлялись штаммы МБТ, устойчивые к циклосерину и к фторхинолонам, хотя больные ранее не получали эти препараты. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом и у больных с рецидивами деструктивного туберкулеза легких отмечается высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным ПТП. При этом использование I и IIa режима химиотерапии ведет к формированию дополнительной МЛУ к большому числу основных и резервных ПТП. Больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что требует применения других, в том числе хирургических, методов лечения. Для больных с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП более характерно хроническое течение заболевания с тяжелой клинической картиной, большой распространенностью специфических изменений и большим размером каверн в легких. Нежелательные реакции на резервные ПТП были установлены у 42,6 % больных деструктивным туберкулезом легких, при этом неустранимые реакции выявлялись в 17,9 % случаев, что требовало отмены препарата и изменения режима химиотерапии.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к сочетанию изониазида и рифампицина является наиболее неблагоприятной в эпидемическом и клиническом плане [1, 2]. В противотуберкулезных учреждениях пенитенциарной системы ФСИН России у бактериовыделителей, состоящих на учете на конец 2006 г., МЛУ МБТ диагностирована в 33,7 % случаев [3], в то время как у того же контингента в гражданском секторе – в 20,3 % [4].

У больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ специфический процесс обычно является распространенным, сопровождается тяжелыми деструктивными изменениями и носит прогрессирующий характер. Лечение таких пациентов затруднено, что приводит к развитию тяжелых, хронических и неизлечимых форм заболевания с неблагоприятным прогнозом [1, 5, 6].

В 2002 г. *В.Ю.Мишин и др.* [5] установили, что МЛУ МБТ может сочетаться не только с основными

противотуберкулезными препаратами (ПТП) (стрептомицином, пиразинамидом и этамбутолом), но и резервными (этионамидом, канамицином, капреомицином, циклосерином, парааминосалициловой кислотой (ПАСК) и фторхинолонами). Была предложена клиническая классификация с выделением 2 групп больных: 1-я группа – пациенты с МЛУ МБТ к основным ПТП, 2-я группа – с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. При МЛУ к основным ПТП резервные могут оказать бактериостатическое действие на МБТ, и химиотерапия оказывается эффективной. В то же время при МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП эффективность химиотерапии снижается, а при лекарственной устойчивости ко всем известным ПТП она бывает полностью неэффективной [5].

В 2006 г. эксперты ВОЗ обратили внимание на эту проблему ввиду роста частоты случаев лекарственной устойчивости к основным и резервным ПТП и эмпирически выделили больных с так называемой *extensively drug-resistance* (XDR). Под этим термином сначала подразумевалась устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину в сочетании с 3 из 6 резервных ПТП (канамицин, амикацин, капреомицин, тиамиды, циклосерин, ПАСК и фторхинолоны) [7, 8]. Тем самым фактически фторхинолоны приравнивались к изониазиду и рифампицину, о чем еще в 2005 г. писал *В.Ю.Мишин* [9].

Среди подходов к химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ экспертами ВОЗ рекомендуется программа DOTS–PLUS, которая ориентирована только на больных с устойчивостью к основным ПТП [10]. Основу ее составляет длительная (≥ 24 месяца) химиотерапия комбинацией резервных ПТП, таких как протионамид, канамицин, капреомицин, циклосерин, ПАСК и фторхинолоны. Вопрос об эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к сочетанию основных и резервных препаратов остается открытым, т. к. отсутствуют данные по этой важной для фтизиатрии проблеме.

Целью настоящего исследования явилось изучение течения заболевания и эффективности лечения у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП среди контингентов противотуберкулезных учреждений ФСИН России.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 190 мужчин, больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением по данным микроскопии и посеву мокроты на питательные среды, лечившихся в противотуберкулезной больницах УФСИН г. Воронежа в период 2003–2006 гг. При исследовании лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций у всех больных были выделены штаммы с устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, при этом у 79 (41,6 ± 3,4 %) больных были выделены штаммы с МЛУ к основным ПТП и

Таблица 1
Режимы химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ

Характер лекарственной устойчивости	Режим химиотерапии
HR	**ZEKPtFq**
HR + E	**ZKPtCsFq**
HR + S	EZKPtFq
HR + S + **K**	ZEPtFqCs
HR + ES + **K** + **Pt**	ZCaFqCsPas
HR + ES + **K** + **Fq**	ZEPtCsCap
HR + ***ES*** + **K** + **Cs**	ZEPtFqPas

Примечание: здесь и далее в таблицах H – изониазид, R – рифампицин, S – стрептомицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, K – канамицин, Pt – протионамид, Fq – фторхинолон, Cap – капреомицин, Cs – циклосерин, Pas – ПАСК.

у 111 (58,4 ± 3,4) человек – к сочетанию основных и резервных ПТП.

Наибольшей по численности оказалась возрастная группа 30–39 лет (48,7 ± 3,6 %). У этих больных были диагностированы следующие клинические формы туберкулеза: фиброзно-кавернозный туберкулез – у 137 (72,1 ± 3,3 %) пациентов, инфильтративный – у 34 (17,9 ± 2,8 %) человек, диссеминированный – в 10 (5,2 ± 1,6 %) и казеозная пневмония – в 9 (4,7 ± 1,5 %) случаях.

Лечение проводилось по индивидуализированным режимам химиотерапии с учетом конкретной устойчивости МБТ к ПТП (табл. 1). При МЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину в сочетании с другими основными ПТП режим химиотерапии включал резервные препараты с использованием пиразинамида и этамбутола, если к ним сохранялась чувствительность МБТ. При МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП режим химиотерапии носил вынужденный характер, и в тех случаях, где набор резервных препаратов был ограничен ввиду устойчивости к ним МБТ, в режиме химиотерапии задействовали пиразинамид и этамбутол в сочетании с резервными препаратами [11]. В лечении больных широко использовались медикаментозные средства патогенетической направленности, такие как иммуностимуляторы (лейкинферон), антиоксиданты (витамин Е, α-токоферол), витамины и др. Результаты лечения оценивались через 9 месяцев от начала химиотерапии.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы *Excel XP*. Достоверность различий рассчитывали по коэффициенту Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Частота и характер множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом легких представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими основными ПТП была установлена у 79 из 190 (41,6 ± 3,6 %) больных, при этом МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина встречалась всего в 3,7 % случаев, а в сочетании с другими основными

Таблица 2

Частота и характер МЛУ МБТ у больных деструктивным туберкулезом легких (M ± m)

Общее число больных (%)	Характер МЛУ МБТ, абс. число (%)						
	HR	HR + E	HR + S	HR + S + K	HR + ES + K + Pt	HR + ES + K + Cs	HR + ES + K + Fq
190 (100)	7 (3,7 ± 1,4)	27 (14,2 ± 2,5)	45 (23,7 ± 3,1)	57 (30,0 ± 3,3)	37 (19,4 ± 2,9)	11 (5,8 ± 1,7)	63,2 ± 1,3

ПТП (с этамбутолом и стрептомицином) – у 72 из 190 (37,9 ± 3,5 %) больных. Следует отметить, что МЛУ проявлялась в виде сочетания изониазида, рифампицина и этамбутола у 14,2 % больных и в виде сочетания изониазида, рифампицина и стрептомицина – у 23,7 % пациентов.

МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП выявлена у 111 из 190 больных (58,4 ± 3,6 %). В этих случаях МЛУ в сочетании со стрептомицином и канамицином отмечалась у 30 % больных, МЛУ в сочетании с этамбутолом, стрептомицином, канамицином и протионамидом – у 19,4 %, МЛУ в сочетании с этамбутолом, стрептомицином и / или с циклосерином и фторхинолонами – соответственно у 5,8 и 3,2 %.

Следует обратить внимание и на тот факт, что у больных деструктивным туберкулезом легких выявлялись штаммы МБТ, устойчивые к циклосерину и фторхинолонам, хотя больные не получали эти ПТП на предыдущих этапах лечения.

Таким образом, спектр МЛУ МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими ПТП очень различен и требует более четкой дифференциации не по всей группе больных, а по конкретному характеру лекарственной устойчивости. Мы проанализировали частоту и характер МЛУ МБТ у различных групп пациентов с деструктивным туберкулезом легких. К группе впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза легких были отнесены пациенты после неэффективного лечения в интенсивной фазе химиотерапии по I и IIа стандартным режимам, у которых через 3 месяца лечения микробиологическим методом посева мокроты на питательные среды установлена МЛУ МБТ. К группе больных с хроническим течением болезни были отнесены пациенты фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с давностью процесса от 5 до 10 лет с МБУ МБТ, по последним данным микробиологического исследования мокроты (табл. 3).

Среди 28 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких у 21 (75,0 ± 8,1 %) пациента была МЛУ МБТ в сочетании изониазида и рифампицина с другими основными ПТП и только у 7 (25,0 ± 8,1 %) человек – МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП (21,4 % – к канамицину и 3,6 % – к канамицину и протионамиду). Следует отметить, что МЛУ у впервые выявленных больных к сочетанию с циклосерином или фторхинолонами выявлено не было.

Среди 25 больных с рецидивами деструктивного туберкулеза легких с МЛУ наблюдалась несколько другая ситуация. Так МЛУ к сочетанию основных ПТП встречалась у 13 из 25 (52,0 ± 9,9 %) больных, МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП уже в 48,0 ± 9,9 % (у 12 из 25 пациентов). При этом у 1 (4 %) больного была МЛУ к сочетанию с циклосерином и у 1 (4 %) пациента – с фторхинолонами.

Следовательно, у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами деструктивного туберкулеза легких имеет место высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным ПТП. При этом использование I и IIа режимов химиотерапии ведет к формированию дополнительной МЛУ к большому числу основных и резервных ПТП – т. н. феномену индукции (усиления), нарастающей вторичной лекарственной устойчивости МБТ при стандартных курсах химиотерапии, описанной в 2000 г. *В.Ю.Мишиным* и *В.И.Чукановым* [12]. В этих случаях у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами деструктивного туберкулеза легких при высоком риске развития первичной и вторичной МЛУ МБТ в интенсивной фазе лечения необходимо применять стандартный режим химиотерапии IIб [11].

Среди 137 больных с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких только у 45 из 137 (32,8 ± 4,0 %) пациентов определялась МЛУ к сочетанию с основными ПТП, в то время как у 92 (67,2 ± 4,0 %) человек выявлялась МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что свидетельствует не только о довольно низкой эффективности лечения данной категории, но и, по-видимому, о неадекватных режимах химиотерапии на предыдущих этапах лечения.

Таблица 3

Частота и характер МЛУ МБТ у различных групп больных деструктивным туберкулезом легких (M ± m)

Группа	Число больных, абс. число (%)	Характер МЛУ МБТ, абс. число (%)						
		HR	HR + E	HR + S	HR + S + K	HR + ES + K + Pt	HR + ES + K + Cs	HR + ES + K + Fq
Впервые выявленные	28 (100)	3 (10,7 ± 5,8)	7 (25,0 ± 8,1)	11 (39,3 ± 9,2)	6 (21,4 ± 7,7)	1 (3,6 ± 3,6)	–	–
С рецидивами заболевания	25 (100)	1 (4,0 ± 4,0)	3 (12,0 ± 6,5)	9 (36,0 ± 9,6)	7 (28,0 ± 9,0)	3 (12,0 ± 6,5)	1 (4,0 ± 4,0)	1 (4,0 ± 4,0)
С хроническим течением заболевания	137 (100)	3 (2,1 ± 1,2)	17 (12,4 ± 2,8)	25 (18,2 ± 4,5)	44 (32,1 ± 5,4)	33 (24,1 ± 3,6)	10 (7,3 ± 2,2)	5 (3,6 ± 1,6)

Таблица 4

Дифференциация больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в зависимости от распространенности специфического процесса и размера каверн в легких (M ± m)

Характер МЛУ	Число больных (%)	Распространенность процесса, абс. число (%)			Размеры каверн, абс. число (%)		
		до 1 доли	1-2 доли	3–5 долей	1-2 см	3-4 см	> 4 см
HR	7 (100)	3 (42,8 ± 16,7)	4 (57,2 ± 16,7)	–	7 (100,0)	–	–
HR + E	27 (100)	12 (44,4 ± 9,6)	15 (55,6 ± 9,6)	–	12 (44,4 ± 9,6)	15 (55,6 ± 9,6)	–
HR + S	45 (100)	24 (53,3 ± 7,4)	19 (42,2 ± 9,5)	2 (4,4 ± 3,9)	26 (57,8 ± 7,4)	19 (42,2 ± 7,4)	–
HR + S + **K**	57 (100)	16 (28,1 ± 5,9)	32 (56,1 ± 6,6)	9 (15,8 ± 4,8)	26 (45,6 ± 6,6)	23 (40,4 ± 6,5)	8 (17,8 ± 5,1)
HR + ES + **K** + **Pt**	37 (100)	–	14 (37,8 ± 7,9)	23 (62,2 ± 7,9)	3 (8,1 ± 4,5)	18 (48,6 ± 8,2)	16 (43,2 ± 8,1)
HR + ES + **K** + **Fq**	11 (100)	–	3 (37,5 ± 14,5)	8 (72,7 ± 14,5)	–	6 (54,5 ± 15,0)	5 (45,5 ± 15,0)
HR + ES + **K** + **Cs**	6 (100)	–	–	6 (100,0)	–	2 (33,3 ± 19,2)	4 (66,7 ± 19,2)
Всего	190 (100)	55 (28,9 ± 3,3)	87 (45,8 ± 3,6)	48 (25,3 ± 9,9)	74 (38,9 ± 3,5)	83 (43,7 ± 3,6)	33 (17,4 ± 2,8)

Таким образом, больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что существенно осложняет химиотерапию, которая, как правило, будет неэффективна, поэтому потребуются другие методы лечения, в том числе оперативное вмешательство.

Дифференциация больных деструктивным туберкулезом легких в зависимости от распространенности специфического процесса и размеров каверн в легких представлена в табл. 4. Как следует из приведенных данных, в группе больных с МЛУ к сочетанию основных ПТП в основном встречались пациенты с локализацией процесса в 1-2 долях и с размером каверн 1-2 см. Как правило, это были пациенты с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и рецидивами заболевания.

В группе больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП было характерно поражение более 2 долей легких с кавернами большего размера до гигантских. У пациентов с МЛУ к основным ПТП клинические проявления заболевания были умеренно выражены, в то время как у больных с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП клинические проявления сопровождались выраженным синдромом интоксикации и бронхолегочными проявлениями болезни. Таким образом, для больных с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП более характерно хроническое течение заболевания с тяжелой клинической картиной с большой распространенностью специфических изменений и с большим размером каверн в легких.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что МЛУ, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину может сочетаться не только с другими основными противотуберкулезными препаратами, но и почти в $^1/_3$ случаев – с резервными препаратами, что необходимо учитывать при проведении комбинированной химиотерапии.

Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких через 9 месяцев химиотерапии представлены в табл. 5. Только у 39,5 % больных прекратилось бактериовыделение и закрылись каверны в легких, у 33,1 % пациентов прекратилось бактериовыделение, но оставались каверны. В то же время у 19,5 % пациентов сохранялись бактериовыделение и каверны, и 7,9 % больных умерли по причине неуклонного прогрессирования и осложненного течения специфического процесса в легких.

У больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным ПТП (при сочетании изониазида и рифампицина с этамбутолом или стрептомицином) при использовании режимов химиотерапии резервными ПТП с учетом конкретной лекарственной чувствительности МБТ прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких было установлено у 46 из 79 (58,2 ± 5,5 %) пациентов, прекращение бактериовыделения, но при сохранение каверн – у 26 из 79 (32,9 ± 5,3 %) больных. Только

Таблица 5

Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ через 9 месяцев химиотерапии (M ± m)

Характер МЛУ	Число больных (%)	Результаты лечения, абс. число (%)			Умерло больных
		МБТ– Каверна–	МБТ– Каверна+	МБТ+ Каверна+	
HR	7 (100)	6 (85,7 ± 13,2)	1 (14,3 ± 13,2)	–	–
HR + E	27 (100)	9 (33,3 ± 9,1)	16 (59,3 ± 9,5)	2 (7,4 ± 5,0)	–
HR + S	45 (100)	31 (68,9 ± 6,9)	9 (20,0 ± 6,0)	5 (11,1 ± 4,7)	–
HR + S + **K**	57 (100)	25 (43,9 ± 6,6)	23 (40,6 ± 6,5)	9 (15,8 ± 4,8)	–
HR + ES + **K** + **Pt**	37 (100)	4 (10,8 ± 5,1)	14 (37,8 ± 7,9)	12 (32,4 ± 7,7)	7 (18,9 ± 6,4)
HR + ES + **K** + **Fq**	11 (100)	–	–	7 (63,6 ± 14,5)	4 (36,4 ± 14,5)
HR + ES + **K** + **Cs**	6 (100)	–	–	2 (33,3 ± 19,2)	4 (66,7 ± 19,2)
Всего	190 (100)	75 (39,5 ± 3,5)	63 (33,1 ± 3,4)	37 (19,5 ± 2,9)	15 (7,9 ± 1,9)

в 7 из 79 (8,9 ± 3,2 %) случаев через 9 месяцев химиотерапии не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких.

Однако эти показатели существенно различались у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП. У пациентов с МЛУ к сочетанию изониазида, рифампицина, стрептомицина и канамицина прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких было установлено в 43,9 % случаев, прекращение бактериовыделения при сохранении каверн – в 40,6 %. У 15,8 % больных за 9 месяцев химиотерапии не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких.

Эффективность лечения существенно снижалась при развитии МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, при этом отмечались случаи смерти при прогрессирующем и осложненном течении туберкулеза. Так, при МЛУ МБТ к сочетанию основных ПТП с канамицином и протионамидом прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких наблюдалось всего у 10,8 % пациентов, прекращение бактериовыделения, но с сохранением каверн – у 37,8 % больных. В 32,4 % случаев через 9 месяцев не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн, а у 7 пациентов исход был летальным.

У 54 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным ПТП в сочетании с канамицином, фторхинолоном или циклосерином ни в одном случае не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, при этом умерли 8 пациентов. Всего исход был летальным у 15 больных в сроки от 7 до 9 месяцев от начала лечения. У 10 пациентов был фиброзно-кавернозный туберкулез, у 2 – диссеминированный и у 2 – казеозная пневмония. При этом у всех умерших пациентов установлена МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, у 7 была устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и протионамиду, у 4 – к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и фторхинолонам и у 4 – к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и циклосерину. Основными причинами смерти у 10 больных явились генерализация и прогрессирование туберкулезного процесса, гемаспирация в результате легочного кровотечения встречалась у 3 умерших, отек головного мозга при специфическом поражении оболочек мозга привел к смерти 2 пациентов.

Таким образом, химиотерапия резервными ПТП эффективна только у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ к основным ПТП, в то время как для пациентов с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП она не действенна, что требует использовать весь арсенал комплексного лечения, включая коллапсотерапию и хирургические вмешательства.

Клиническими и лабораторными методами у 81 (42,6 ± 3,6 %) из 190 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ были выявлены нежелательные реакции на используемые ПТП. Анализ клинических проявлений и лабораторных исследований нежелательных реакций позволил установить, что частота побочного действия ПАСК составляла 78,1 %, протионамида – 50,1 %, циклосерина – 47,1 %, канамицина – 42,3 %, капреомицина – 23,1 %, ломефлоксацина – 5,7 %, офлоксацина – 5,8 %, левофлоксацина – 1,2 %.

Органные реакции при комбинированной химиотерапии резервными ПТП со стороны ЖКТ (тошнота, изжога, рвота, боли в животе, диарея) наблюдались в 42,8 % случаев, со стороны печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) – в 29,9 %, со стороны центральной и периферической нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, психоз, парастезии, ототоксичность и т. п.) – в 19,7 %, со стороны крови (анемия, агранулоцитоз, лимфопения) – в 18,4 %, нарушения функции почек – в 16,6 %, электролитные нарушения – в 16,1 %. Кожно-аллергические реакции и реакции гиперчувствительности отмечались у 36,9 % пациентов. Другие реакции, такие как артралгии, гипотиреоидизм, нарушения сердечно-сосудистой системы, расстройства зрения встречались с частотой от 0,6 до 7,7 % случаев.

Применение комплексного патогенетического лечения, как и непродолжительные перерывы в лечении, позволили у 67 (82,7 ± 4,2 %) из 81 больных с побочными реакциями на резервные ПТП устранить нежелательные эффекты химиотерапии и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных противотуберкулезных препаратов. У 14 (17,3 ± 4,2 %) из 81 пациента реакции носили неустранимый характер и требовали отмены конкретного лекарственного средства и изменение начального режима химиотерапии.

Таким образом, применение резервных ПТП в режимах химиотерапии деструктивного туберкулеза легких с МЛУ МБТ вызывает значительное число нежелательных реакций, что затрудняет проведение качественного лечения данной категории больных и требует тщательного клинического и лабораторного мониторинга, а также проведения профилактики и комплексного патогенетического лечения медикаментозных осложнений.

Заключение

1. У пациентов с туберкулезом легких лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину может сочетаться как с другими основными (стрептомицин, пиразинамид и этамбутол), так и резервными ПТП, при этом наиболее тяжелое течение заболевания и более распространенные инфильтративно-деструктивные процессы выявляются при МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов.
2. Режим химиотерапии комбинацией резервных препаратов высоко эффективен только у больных с МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими основными ПТП, тогда как при МЛУ

к сочетанию основных и резервных препаратов данный режим химиотерапии неэффективен.

3. Нежелательные реакции на используемые резервные ПТП были установлены у 42,6 % больных деструктивным туберкулезом легких, при этом они были неустранимыми в 17,9 % случаев, что требовало отмены конкретного препарата и изменения режима химиотерапии.

Литература

1. *Мишин В.Ю.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Пульмонология 4; 2001: 40–46.
2. Guidelines for the management of drag-resistant tuberculosis. Jeneva: WHO; 1997.
3. *Кононец А.С.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы. Человек: преступление и наказание 2007; 4: 13–14.
4. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж; 2007.
5. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А.* Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18–23.
6. *Соколова Г.Б., Богадельникова И.В., Бирон М.Г. и др.* Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза. Пробл. туб. 2006; 12: 16–20.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world-wide. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 7 (55): 301–305.
8. *Migliori G.B., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M.C.* 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? Eur. Respir J. 2007; 29 (3): 423–427.
9. *Мишин В.Ю.* Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: Учеб. пособие для врачей. М: МГМСУ; 2005.
10. Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrag resistance tuberculosis [MDR-TB]. Jeneva: WHO; 2000.
11. *Мишин В.Ю.* Режимы химиотерапии. В кн.: Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия: Национальное руководство. М.; 2007; гл. 27: 418–427.
12. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И.* Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн.: X Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. С.-Пб. 2000. 293.

Поступила 03.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002.5-085.2/.3

И.В.Лещенко

Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, МО "Новая больница", г. Екатеринбург

I.V.Leshchenko

Drug therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease

Объем лечения при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями. На всех стадиях ХОБЛ необходимы меры по прекращению табакокурения, обучение больных профилактическим и реабилитационным мероприятиям (уровень доказательности А).

Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должен быть ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания. Никакой из существующих лекарственных препаратов при длительном применении не может замедлить прогрессирующее снижение функции легких при ХОБЛ (уровень доказательности А), поэтому целью лекарственной терапии ХОБЛ является уменьшение выраженности симптомов и осложнений

ХОБЛ – это заболевание, которое можно предупредить и лечить.

Предпочтительной является ингаляционная терапия (уровень доказательности А). Препаратами 1-й линии для симптоматического лечения больных ХОБЛ являются бронходилататоры, которые применяются по необходимости или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов заболевания и / или осложнений (уровень доказательности А). Основными бронхолитическими препаратами являются антихолинергические средства, β_2-агонисты, теофиллины и их комбинации (уровень доказательности А). Регулярное лечение длительно действующими бронходилататорами более эффективно и удобно по сравнению с терапией коротко действующими бронходилататорами (уровень доказательности А).

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) добавляют к регулярной терапии бронходилататорами у больных ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) < 50 $\%_{долж.}$ (3-я тяжелая стадия и крайне тяжелая 4-я стадия) и при повторяющихся обострениях (уровень доказательности А).

Следует избегать постоянного применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) в связи с неблагоприятными отношением пользы / риска (уровень доказательности А).

У больных ХОБЛ применение противогриппозных вакцин снижает частоту обострений заболевания (уровень доказательности А). Для всех пациентов с ХОБЛ высокоэффективными являются программы тренировки, которые улучшают толерантность к физическим нагрузкам, уменьшают одышку и слабость (уровень доказательности А). Длительное применение кислорода (> 15 ч в сутки) у больных с хронической дыхательной недостаточностью (ХДН) повышает выживаемость (уровень доказательности А).

Основными направлениями лечения при стабильном течении ХОБЛ являются:

1) снижение влияния факторов риска;
2) образовательные программы;
3) медикаментозное лечение.

Снижение влияния факторов риска

Курение. Прекращение и профилактика

Прекращение курения – первый обязательный шаг в программе лечения ХОБЛ. Пациент должен четко осознавать вредное влияние табачного дыма на дыхательную систему. Прекращение курения является единственным наиболее эффективным и экономически обоснованным способом, позволяющим сократить риск развития ХОБЛ и предотвратить прогрессирование заболевания (уровень доказательности А) [3]. Анамнез курения включает в себя индекс курения, выраженный показателем пачек / лет. Он должен быть документирован у каждого больного (уровень доказательности D). Всех больных ХОБЛ, независимо от возраста, следует поддерживать в их желании бросить курить (уровень доказательности А).

Доказанной эффективностью обладают только 2 метода – никотинозаместительная терапия и беседы врачей и медперсонала. Руководство по лечению табачной зависимости содержит 3 программы [4]:

1) длительная лечебная программа с целью полного отказа от курения;
2) короткая лечебная программа с целью сокращения курения и усиления мотивации к отказу от него;
3) программа снижения интенсивности курения.

Длительная лечебная программа (от 6 месяцев до 1 года) предназначена для пациентов с твердым

желанием бросить курить. Она включает периодические беседы врача с пациентом, более частые в первые 2 месяца отказа от курения, и прием пациентом никотиносодержащих лекарственных средств (ЛС). Длительность приема ЛС индивидуальна и зависит от степени никотиновой зависимости пациента.

Короткая лечебная программа предназначена для пациентов, не желающих бросить курить, но не отвергающих эту возможность в будущем. Кроме того, она подойдет пациентам, желающим снизить интенсивность курения. Длительность короткой программы – от 1 до 3 месяцев. Лечение в течение одного месяца позволяет снизить интенсивность курения в среднем в 1,5 раза, в течение 3 месяцев – в 2-3 раза. Короткая лечебная программа строится по тем же принципам, что и длительная: беседы врача, стратегия поведения пациента, никотинозаместительная терапия, выявление и лечение хронического бронхита и профилактика его обострения в результате отказа от курения. Отличие заключается в том, что полный отказ от курения не достигается. Короткие курсы лечения табачной зависимости более эффективны. Даже 3-минутная беседа с курильщиком может побудить его бросить курить, и такая беседа должна проводиться с каждым курильщиком на каждом врачебном приеме (уровень доказательности А) [1, 2, 4]. Более интенсивные стратегии повышают вероятность отказа от курения.

Существуют программы для пациентов, которые не желают бросить курение, но готовы снизить его интенсивность. Пациент продолжает получать никотин в привычной для него дозе, комбинируя курение сигарет с приемом никотиносодержащих препаратов, но при этом уменьшает число сигарет. В течение месяца интенсивность курения в среднем снижается в 1,5-2 раза, т. е. пациент получает меньшее количество вредных веществ, содержащихся в сигаретном дыме, что является положительным результатом лечения.

Фармакотерапия рекомендуется, когда одних бесед недостаточно, чтобы помочь пациенту бросить курить. Ее применение следует тщательно обдумать, если человек выкуривает менее 10 сигарет в день, при лечении беременных, подростков и людей с противопоказаниями (нестабильная стенокардия, пептическая язва, недавний инфаркт миокарда, непереносимость никотиносодержащих ЛС). В данный момент нет лекарственной терапии, способной замедлить ухудшение функций легкого, если больной продолжает курить. У этих пациентов препараты вызывают только субъективное улучшение и облегчают симптоматику при тяжелых обострениях.

Производственные вредности, атмосферные и домашние поллютанты

Снижение риска неблагоприятного влияния атмосферных и домашних поллютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных и гигиенических мероприятий. Первичные профилактические мероприятия заключаются в элиминации или сокращении влияния различных патогенных субстанций на рабочем месте. Не менее важна вторичная профилактика – эпидемиологический контроль и раннее выявление ХОБЛ.

Необходимо контролировать и учитывать восприимчивость и характерные для каждого больного индивидуальные особенности в семейном анамнезе, влияние промышленных и домашних поллютантов [5]. Больные ХОБЛ и пациенты из группы высокого риска должны избегать интенсивных нагрузок при повышенном загрязнении воздуха. При использовании твердого топлива необходима адекватная вентиляция. Применение очистителей воздуха и воздушных фильтров, направленных на защиту от поллютантов из домашних источников или поступающего атмосферного воздуха, не обладает доказанным положительным влиянием на состояния здоровья.

Образовательные программы

Для больных ХОБЛ обучение играет важную роль. Наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ имеют программы отказа от курения. Обучение должно проводиться по всем аспектам лечения заболевания и может иметь разные формы: консультации врача или другого медицинского работника, домашние программы, занятия вне дома, полноценные программы легочной реабилитации.

Рекомендуемые темы обучающих программ

Всем пациентам, независимо от тяжести заболевания, требуются информация и рекомендации по уменьшению факторов риска.

Больным с легкой, средней тяжести и тяжелой ХОБЛ (1–3-я стадии) дополнительно необходимы:

- осведомленность о сущности заболевания;
- обучение правильному пользованию индивидуальными ингаляторами, спейсерами, небулайзерами;
- распознавание и лечение обострений; стратегия минимизации одышки.

Пациентам с крайне тяжелой ХОБЛ (4-я стадия) требуются:

- информация об осложнениях;
- информация об оксигенотерапии;
- предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути.

Обучение должно входить в консультацию специалиста, быть адаптированным к нуждам и окружению конкретного больного, интерактивным, простым в осуществлении, практичным, соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и тех, кто за ним ухаживает, и направленным на улучшение качества жизни.

Рекомендовано включение следующих компонентов в программы обучения: отказ от курения; базовая информация о ХОБЛ; общие подходы к терапии, специфические вопросы лечения; навыки самоведения и принятие решений во время обострения. Существуют различные типы программ обучения – от простого распространения печатных материалов до образовательных занятий и семинаров,

направленных на предоставление информации о заболевании и на обучение больных специальным навыкам.

Обучение наиболее эффективно, когда оно проводится в небольших группах.

Экономическая эффективность программ обучения больных ХОБЛ в большей степени зависит от местных факторов, которые обусловливают стоимость медицинской помощи.

Обучение пациента

Наибольшее потенциальное влияние на течение ХОБЛ имеет обучение пациента с целью мотивации к отказу от курения. Больные должны понимать природу заболевания, факторы риска, собственную роль и роль врача в достижении оптимального результата лечения. Обучение должно быть адаптировано к потребностям и окружению конкретного больного, быть интерактивным, направленным на улучшение качества жизни, простым в осуществлении, практичным и соответствующим интеллектуальному и социальному уровню больного и ухаживающих за ним лиц.

Программы обучения должны содержать следующие компоненты: отказ от курения; информация о ХОБЛ; основные подходы к терапии, специфические вопросы лечения (в частности, правильное применение ингаляционных ЛС; навыки по самоведению (пикфлоуметрия) и принятие решений во время обострения). Эти программы должны включать распространение печатных материалов, образовательные занятия и семинары (как с предоставлением информации о заболевании, так и с обучением специальным навыкам).

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия используется для профилактики и контроля симптомов заболевания, улучшения функций легких, сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке. Ни одно из имеющихся средств для лечения ХОБЛ не влияет на долгосрочное снижение легочной функции, что является отличительной чертой этой болезни (уровень доказательности А) [2]. В результате лечения возможно снижение темпов прогрессирования патологии.

Вакцинация

Для профилактики обострения ХОБЛ во время эпидемических вспышек гриппа рекомендованы к применению вакцины, содержащие убитые или инактивированные вирусы, назначаемые однократно с октября по первую половину ноября ежегодно (уровень доказательности А) [6]. Гриппозная вакцина на 30–80 % способна уменьшить тяжесть течения и смертность у больных ХОБЛ (уровень доказательности А) [7].

Применяется также пневмококковая вакцина, содержащая 23 вирулентных серотипа. Вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной должна проводится всем больным ХОБЛ в возрасте ≥ 65 лет и пациентам с ХОБЛ при $ОФВ_1 < 40\ \%_{долж.}$ [1, 2] (уровень доказательности В).

При 1-й (легкой) стадии ХОБЛ и отсутствии клинических проявлений заболевания больной не нуждается в регулярной лекарственной терапии [1, 2]. Больным с интермиттирующими симптомами при появлении частого кашля с мокротой или без нее показаны бронходилататоры короткого действия: ингаляционные β_2-агонисты, М-холинолитики или их комбинация, которые применяются по требованию (уровень доказательности А) [8, 9]. Комбинированные бронходилататоры короткого действия, применяемые по требованию, обладают более выраженным бронхолитическим действием, чем каждый из этих препаратов в отдельности (уровень доказательности А) [8].

Бронходилататоры длительного действия

При 2–4-й стадиях ХОБЛ (средняя, тяжелая и крайне тяжелая) необходимо длительное и регулярное лечение бронходилататорами длительного действия (уровень доказательности А) [1, 2]. Длительно действующие бронхолитики играют центральную роль в лечении ХОБЛ (уровень доказательности А) [1, 2]. Побочные эффекты бронхолитической терапии фармакологически предсказуемы и дозозависимы. Показано, что все категории бронхолитиков улучшают физические возможности больных ХОБЛ и состояние их здоровья.

Начиная со 2-й стадии ХОБЛ, рекомендуется систематическое применение одного длительно действующего бронходилататора или комбинации пролонгированных бронходилататоров: тиотропия бромид (ТБ), формотерол (ФОР), сальметерол (САЛ), теофиллин. Согласно последним международным и национальным рекомендациям, посвященным ХОБЛ, ТБ является одним из основных бронходилататоров для лечения ХОБЛ [1, 2]. Он воздействует на основные патофизиологические механизмы, развивающиеся при данном заболевании, обладает длительным бронхорасширяющим и противовоспалительным действием, сокращает синдром гиперинфляции.

Длительное бронхолитическое действие ТБ связано с более длительной блокадой М3-рецепторов по сравнению с ипратропиума бромидом (ИБ) [10]. Установлено, что ТБ предотвращает влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В4 и может уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ, косвенно оказывая противовоспалительное действие на стенку бронха [9].

В большом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценена эффективность ТБ (18 мкг в сутки) у 500 больных ХОБЛ по сравнению с плацебо у 510 аналогичных пациентов [11]. Установлено, что в группе ТБ, по сравнению с группой плацебо, было достоверно отсрочено время 1-го обострения болезни почти на 100 дней, уменьшилось число обострений и их длительность обострения на 35 и 37 % соответственно. Аналогичные результаты получены *D.J.Powrie et al.* [12]:

применение ТБ у больных ХОБЛ привело к сокращению частоты обострений заболевания в течение года на 52 % (отношение шансов – 1,17 к 2,46). Число дней в году с обострением ХОБЛ среди группы больных, получавших ТБ, по сравнению с группой плацебо составило 17,3 против 34,5.

Считается доказанным положительное влияние в результате применения ТБ у больных с тяжелым течением ХОБЛ на показатели функции внешнего дыхания, характеризующие легочную гиперинфляцию [13]. Определено, что уже после однократной ингаляции ТБ отмечается уменьшение остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких, увеличивается инспираторная емкость, а через 6 недель происходит статистически значимое уменьшение общей емкости легких [13].

Пациенты с ХОБЛ – часто старшего возраста, имеющие сопутствующие заболевания, в частности сердечно-сосудистые. Антихолинергические препараты (АХП) предпочтительны для лечения больных ХОБЛ с кардиологической патологией (уровень доказательности А) [9]. В этой связи заслуживает внимание исследование, посвященное изучению особенностей течения сочетанных ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС снижение $ОФВ_1$ на каждые 10 % приводит к повышению частоты кардиоваскулярных причин смерти на 28 % и коронарной патологии – на 20 % у больных с ХОБЛ легкой и средней тяжести [14].

Такие препараты, как β_2-агонисты длительного действия (ДДБА) – САЛ и ФОР, независимо от изменений показателей бронхиальной проходимости, улучшают клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ, способны уменьшить число обострений (уровень доказательности В) [15–17]. Известно, что принципом действия β_2-агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов, благодаря стимуляции β_2-адренергических рецепторов, которые повышают уровень циклического аденозинмонофосфата и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. ФОР, являясь высокоактивным β_2-агонистом быстрого и длительного действия, уменьшает бронхиальную обструкцию за счет 12-часового устранения констрикции гладкой мускулатуры бронхов.

Комбинация АХП с ДДБА с различными механизмами и длительностью действия более эффективна и с большей вероятностью уменьшает частоту обострений ХОБЛ, чем каждое ЛС в отдельности (уровень доказательности А) [1, 2]. В работе *J.A.van Noord et al.* [18] у больных с преимущественно с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ установлено сокращение потребности в сальбутамоле, улучшение утреннего показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), уменьшение одышки в большей степени, чем монотерапия каждым из препаратов. В исследовании *F.Di Marco et al.* [19] определено, что у больных с обострением ХОБЛ сочетанное применение ФОР и ТБ на фоне СГКС и антибактериальной терапии уже в первые часы обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект и улучшает насыщение крови кислородом (SpO_2) по сравнению с монотерапией длительнодействующими бронхолитическими препаратами.

Лечение ингаляционными бронходилататорами длительного действия может дополняться приемом внутрь пролонгированных теофиллинов, способствующих облегчению симптомов (уровень доказательности В) [2]. Комбинированная терапия АХП, ДДБА и / или теофиллинами приводит к более выраженному улучшению спирографических показателей, общего состояния здоровья у больных ХОБЛ, чем лечение каждым из этих препаратов в отдельности (уровень доказательности А) [1, 2].

Небулайзерная терапия бронхолитическими ЛС проводится при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (3-я и 4-я стадии), особенно если наступало улучшение после лечения при обострении заболевания. Чтобы уточнить показания для небулайзерной терапии необходим мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 2 недель лечения и продолжение терапии при улучшении показателя ПСВ. Небулайзерная терапия бронхолитическими препаратами при стабильном течении ХОБЛ проводится, если доказано ее превосходство над терапией обычными дозами бронхолитических лекарств.

В табл. 1 представлена схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ при стабильном течении.

Муколитические средства и антиоксиданты

При стабильным течением ХОБЛ, начиная со 2-й (средней) стадии, кроме длительнодействующих бронходилататоров, применяются муколитические средства и антиоксиданты [1, 2]. Результаты многочисленных исследований показывают, что у некото-

Таблица 1

Схема лечения бронходилататорами на различных стадиях ХОБЛ вне обострения

1-я стадия (легкая)	2-я стадия (средняя)	3-я стадия (тяжелая)	4-я стадия (крайне тяжелая)
Ингаляционные бронходилататоры короткого действия только по требованию: КДБА, М-холинолитики короткого действия или их сочетание			
Не показано	· **Регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия;**		
	· **регулярные ингаляции ДДБА;**		
	· **регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и ДДБА;**		
	· **регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и теофиллины длительного действия внутрь;**		
	· **регулярные ингаляции ДДБА и теофиллины длительного действия внутрь;**		
	· **регулярные ингаляции М-холинолитиков длительного действия и ДДБА и теофиллины длительного действия внутрь**		

Примечание: КДБА – коротко действующие β_2-агонисты, ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты.

рых больных с вязкой мокротой может наступить улучшение после приема муколитических средств: амброксола, карбоцистеина, йодината глицерола. В метаанализе применения муколитических средств у больных с $ОФВ_1 > 50\ \%_{долж.}$ сообщается о статистически значимом сокращении эпизодов обострения заболевания по сравнению с группой плацебо [20]. Однако, согласно имеющимся в настоящее время данным, широкое применение этих препаратов не может быть рекомендовано для лечения больных с ХОБЛ (уровень доказательности D) [1, 2].

Иное значение имеет применение антиоксидантов при лечении больных ХОБЛ. Антиоксиданты, особенно N-ацетилцистеин, по данным небольших исследований, уменьшают частоту обострений ХОБЛ и позволяют рекомендовать эти препараты для лечения больных ХОБЛ (уровень доказательности В [1, 2]. Данные метаанализа показали, что N-ацетилцистеин в дозах от 400 до 1 200 мг в сутки *per os* при длительном применении (около 6 месяцев) примерно на 50 % снижает риск развития обострений ХОБЛ у больных, не получавших лечение иГКС (уровень доказательности А) [20]. *E.R.Sutherland et al.* [21] доказали, что одновременное использование иГКС существенно уменьшает положительное влияние N-ацетилцистеина, чем и объясняется некоторое противоречие в результатах разных исследований. Такой эффект N-ацетилцистеина, по-видимому, связан с увеличением запасов внутриклеточного глютатиона под влиянием препарата. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании BRONCUS показано, что прием N-ацетилцистеина 600 мг в сутки в течение года у больных ХОБЛ снижает функциональную остаточную емкость легких, что может приводить к уменьшению выраженности одышки, вероятно, за счет снижения активности воспаления в мелких дыхательных путях в результате как муколитического, так и антиоксидатного действия [22]. Однако в других исследованиях и метаанализе не выявлена взаимосвязь между приемом N-ацетилцистеина и динамикой легочной функции. В работе *E.M.Grandjean et al.* [23] доказано, что N-ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием и наряду с ТБ приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости легких, т. е. снижению гиперинфляции. N-ацетилцистеин может быть эффективным и рекомендован для лечения больных ХОБЛ, не получающих иГКС, в сочетании с пролонгированными бронходилататорами.

иГКС

Роль иГКС в лечении стабильной ХОБЛ ограничена специфическими показаниями, и их роль менее заметна, чем при БА [2]. Назначение иГКС больным с ХОБЛ не приводит к такому значимому быстрому положительному клиническому эффекту, как при бронхиальной астме (БА). Ни один из этих препаратов не лицензирован для монотерапии ХОБЛ [24]. Плановое лечение иГКС не предотвращает долговременное падение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ [25–27]. Добавление к лечению пролонгированными бронходилататорами длительной терапии иГКС показано пациентам с клинически значимыми симптомами при $ОФВ_1 < 50\ \%_{долж.}$ (3-я и 4-я стадии ХОБЛ) и повторяющимися обострениями (например, 3 за последние 3 года) (уровень доказательности А) [28–30], некоторым больным, прекратившим лечение иГКС, и при обострении заболевания [31]. В работе *R.Tkacova et al.* [32] установлено влияние иГКС на выживаемость больных ХОБЛ на фоне длительной кислородотерапии. Применение иГКС при тяжелом течении ХОБЛ и ДН, требующей длительной кислородотерапии, приводит к снижению риска смерти от всех причин в течение 1 года на 54 %.

Таблица 2
Расчетные эквипотентные дозы иГКС

Препарат	Дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
БДП	200–500	>500–1 000	>1 000–2 000
БУД	200–400	>400–800	>800–1600
ФП	100–250	>250–500	>500–1000

Примечание: БДП – беклометазона дипропионат, ФП – флутиказона пропионат.

Включение иГКС в схему лечения больных тяжелой ХОБЛ позволяет уменьшить частоту обострений заболевания, повышает уровень качества жизни, но не приводит к улучшению функциональных показателей (уровень доказательности А). На конгрессе *American Thoracic Society P.M.Calverley* в 2007 г. в своем сообщении, посвященном фармакотерапии по предотвращению обострения ХОБЛ, делает вывод о том, что применение иГКС способно снизить необходимость в назначении СГКС, но может привести к увеличению потребности в назначении антибактериальных препаратов [33]. Дозозависимый эффект иГКС и безопасность при лечении ХОБЛ не определены [2]. В клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности иГКС при ХОБЛ, применялись только средние и высокие дозы препаратов. Так, назначение больным ХОБЛ с постбронходилататорной $ОФВ_1 < 60\ \%_{долж.}$ будесонида (БУД) в дозе 1 600 мкг в сутки в течение 4 недель, по сравнению с группой плацебо, вызывало нормализацию уровня эозинофилов в индуцированной мокроте у 38 % пациентов и статистически значимое увеличение постбронходилататорной величины $ОФВ_1$ на 100 мл [34].

Разные дозы иГКС сравнимы по своей эффективности (табл. 2).

Все побочные эффекты иГКС, связанные с приемом иГКС, разделяются на местные и системные. Системные эффекты развиваются вследствие системной абсорбции, местные – в месте депозиции препаратов (табл. 3).

Комбинированные бронходилататоры длительного действия и иГКС

Комбинация ДДБА и иГКС более эффективна и обуславливает более выигрышные соотношения риска / пользы по сравнению с отдельными компонентами (уровень доказательности А) [35, 36], однако не решает проблемы лечения больных с тяжелым и крайне

Таблица 3
Побочные эффекты иГКС

Локальные	Системные
• Дисфония вследствие миопатии или пареза мышц голосовых связок;	• Подавление функции коры надпочечников;
• орофарингеальные грибковые инфекции;	• пневмония;
• кашель и бронхоконстрикция	• петехии;
	• остеопороз, снижение плотности костей;
	• катаракта;
	• глаукома;
	• метаболические нарушения;
	• психические расстройства

тяжелым течением ХОБЛ. Поэтому до настоящего времени практикующие врачи испытывают сомнения и трудности при лечении больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. В связи с этим мы считаем необходимым привести результаты нескольких многоцентровых исследований, цель которых заключалась в обосновании целесообразности длительного применения при ХОБЛ комбинации ДДБА и иГКС и сочетанного применения ТБ и комбинации ДДБА и иГКС.

В работе *W.Szafranski et al.* [35] доказана целесообразность применения фиксированной комбинации ФОР / БУД у больных с тяжелым ХОБЛ по сравнению с монотерапией ФОР и БУД. Установлено снижение частоты тяжелых обострений в год, требующих назначения СГКС, улучшение $ОФВ_1$, утренней ПСВ, снижение интенсивности симптомов болезни и применения β_2-агонистов короткого действия (КДБА), улучшение качества жизни ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо и монотерапией) [35]. В 3-летнем проспективном клиническом исследовании *TOwards a Revolution in COPD Health* (TORCH) показано, что комбинированная терапия ФП / САЛ привела к уменьшению риска смерти среди больных ХОБЛ на 17,5 %, снижению смертности – на 2,6 % ($p < 0,052$ статистически недостоверно), частоты среднетяжелых и тяжелых обострений – на 25 % и частоты обострений, требующих применения СГКС, – на 43 %, по сравнению с плацебо [37]. Результаты исследования TORCH сопоставимы с данными изучения влияния статинов на смертность. Так, метаанализ 17 исследований эффективности статинов показал снижение относительного риска смерти от любых причин на 16 % (снижение абсолютного риска составило 1,8 %) в среднем за 5 лет у пациентов с ишемической болезнью сердца [38]. Обращает на себя внимание тот факт, что комбинированная терапия ДДБА и иГКС повышает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ, не влияющий на смертность [37].

В работе *M.D'Amato et al.* [39] в группах больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ монотерапия ТБ и ФП / САЛ приводила к одинаковому увеличению $ОФВ_1$. Не установлена разница в увеличении $ОФВ_1$ через 3 месяца раздельной терапии ТБ и ФП / САЛ. Комбинация ТБ + ФП / САЛ у этой категории пациентов обеспечивала больший прирост $ОФВ_1$, по сравнению с монотерапией ТБ и ФП / САЛ.

Данное наблюдение не сопровождалось лучшим контролем симптомов и меньшей потребностью в сальбутамоле. В ходе его не были определены различия в сокращении числа обострений, госпитализаций, требующих назначения ГКС у больных, получающих ТБ и ФП / САЛ раздельно, тогда как в группе больных, использующих ТБ + ФП / САЛ, этот показатель был ниже.

В одногодичном исследовании *S.D.Aaron et al.* [40] при изучении эффективности ТБ в комбинации с плацебо, ТБ + САЛ или ФП / САЛ при средней и тяжелой стадии ХОБЛ установили, что доля пациентов, имевших обострение заболевания в группе ТБ + плацебо, статистически достоверно не отличалась от групп ТБ + САЛ и ТБ + ФП / САЛ (62,8; 64,8 и 60,0 % соответственно). Эти же данные подтверждаются в 2-годичном исследовании *Investigator New Standard for Prophylaxis in Reducing Exacerbations* (INSPIRE) [41], в котором отсутствовали различия в частоте ежегодных обострений у тяжелых и очень тяжелых больных ХОБЛ в течение 2 лет в группах монотерапии ТБ и ФП / САЛ ($p = 0,656$). Комбинация иГКС / ДДБА снижала потребность в СГКС и улучшала состояние здоровья в целом, в сравнении с антихолинергической терапией ($p = 0,039$), однако антибиотики более часто назначались, и пневмония более часто диагностировалась в группе ФП / САЛ в сравнении с терапией ТБ [41]. В исследовании INSPIRE [41] терапия ФП / САЛ и ТБ привела к одинаковым показателям частоты обострений, но с разными механизмами, что доказывает разницу в использовании СГКС и антибиотиков. В то же время, *S.D.Aaron et al.* [40] свидетельствуют, что дополнительное введение ФП / САЛ в терапию ТБ в течение 1 года может иметь положительное влияние на качество жизни, функцию легких и частоту госпитализаций без увеличения количества серьезных нежелательных явлений.

Результаты исследований по применению комбинации ДДБА и иГКС и сочетанного применения ТБ и комбинации ДДБА и иГКС свидетельствуют об их способности уменьшать выраженность симптомов и осложнений у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Требуются дальнейшие изучения с учетом соотношений стоимости / эффективности, риска / пользы этих ЛС и оценкой критериев клинической и статистической достоверности при лечении пациентов с наиболее тяжелым течением ХОБЛ.

Таблица 4
Медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания

Стадия ХОБЛ	Лекарственные средства
Легкая	КДБА, или ИБ, или фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию)
Средняя	• ТБ + КДБА (по требованию);
	• ДДБА + ИБ или фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ + ДДБА + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ + ДДБА +теофиллин + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию)
Тяжелая и крайне тяжелая	• ТБ + ДДБА ± теофиллин + иГКС + фиксированная комбинация КДБА и ИБ (по требованию);
	• ТБ ± Т + фиксированная комбинация иГКС и ДДБА + фиксированная комбинация КДБА + ИБ (по требованию)

СГКС

Длительное назначение СГКС при стабильном течении ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, не рекомендуется (уровень доказательности А) [2]. Постоянная терапия СГКС неэффективна и чревата осложнениями. Имеются доказательства того, что в результате лечения коротким курсом СГКС не удается правильно предсказать долговременный ответ на иГКС [27, 43]. Согласно последним международным рекомендациям по ХОБЛ [2] нецелесообразно применение короткого курса СГКС у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронхолитики.

В табл. 4 представлены медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания.

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента с ХОБЛ может проводиться на основании ответов на вопросы:

1. Помогает ли вам лечение?
2. Легко ли вы дышите в любой ситуации?
3. Можете ли вы выполнять в настоящее время ту работу, которую раньше не могли делать, или делаете ли вы ее быстрее?
4. Испытываете ли вы затрудненное дыхание при выполнении работы, которую ранее делали свободно?
5. Улучшился ли ваш сон?

Следует отметить, что перечень ЛС, которые применяются при стабильном течении ХОБЛ и эффективность которых доказана в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, весьма ограничен и включает длительнодействующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, их комбинацию и антиоксиданты с муколитическими свойствами.

Самоконтроль больных ХОБЛ

Больные с высоким риском развития обострения должны обязательно иметь план самоконтроля и знать, что необходимо делать при обострении:

- начать прием СГКС (при нарастании одышки, ограничении физической активности);
- начать антибактериальную терапию при появлении гнойной мокроты;
- увеличить объем бронхолитической терапии.

Применение данных ЛС может проводиться в амбулаторных условиях и должно осуществляться под контролем врача.

Ведение больных ХОБЛ с развитием легочного сердца

Под хроническим легочным сердцем (ХЛС) понимают изменения правого желудочка, гипертрофию, дилатацию и дисфункцию, возникшие вследствие легочной гипертензии, развившейся в результате ряда легочных заболеваний, и не связанные с первичным поражением левого предсердия или врожденными пороками сердца. Развитие легочной гипертензии и легочного сердца является закономерным исходом длительного течения ХОБЛ.

Для больных ХОБЛ бронхитического типа характерно более раннее развитие ХЛС, чем для пациентов с эмфизематозным типом. Клинические проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности у больных бронхитическим типом ХОБЛ наблюдаются чаще в пожилом возрасте.

Целью лечения больных ХОБЛ с ХЛС является предупреждение дальнейшего нарастания легочной гипертензии. Важнейшими задачами для достижения этой цели следует считать улучшение транспорта кислорода и снижение гипоксемии. Появление отеков у больных с ХЛС обычно является основанием для назначения диуретиков (уровень доказательности D). При ХЛС не рекомендованы следующие ЛС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы, сердечные гликозиды (кроме эпизодов фибрилляции предсердий).

Комплексная терапия ХЛС включает, прежде всего, лечение собственно ХОБЛ и коррекцию дыхательной и сердечной недостаточности. Лечение и профилактика обострений ХОБЛ являются важнейшими составляющими комплексной терапии ХЛС.

Заключение

Продолжение курения обычно способствует прогрессированию обструкции дыхательных путей, приводящему к ранней нетрудоспособности и сокращению продолжительности жизни. После отказа от курения происходит замедление снижения $ОФВ_1$ и прогрессирования заболевания. Для облегчения состояния многие больные вынуждены до конца жизни принимать ЛС в постепенно возрастающих дозах, а также использовать дополнительные средства в период обострений.

Таблица 5
Схема амбулаторного наблюдения больных ХОБЛ врачом первичного звена (участковым терапевтом, врачом общей практики)

ХОБЛ, тяжесть заболевания	Частота посещений	Наименование исследований и их частота	Консультация пульмонолога
1-я стадия (легкая)	1 раз в год	Клинический осмотр 1 раз в год; спирометрия с бронходилатационным тестом 1 раз в год; при обострении ХОБЛ – общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки	При отсутствии эффекта от лечения в течение 7–14 дней, для подтверждения диагноза
2-я стадия (средней тяжести)	1 раз в год	Объем и частота исследований те же	Показания те же
3-я стадия	2 раза в год	Клинический осмотр 2 раза в год;	При обострении;
(тяжелая)		спирометрия с бронходилатационным тестом 1 раз в год;	при прогрессировании ДН;
		при обострении ХОБЛ – общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки;	для подтверждения диагноза ХОБЛ и стойкой утраты трудоспособности.
		ЭКГ 1 раз в год	SpO_2 1-2 раза в год
4-я стадия	2 раза в год	Объем и частота исследований те же	При обострении;
(крайне тяжелая)			при прогрессировании ДН и признаках ЗСН;
			для подтверждения диагноза ХОБЛ и стойкой утраты трудоспособности.
			SpO_2 1-2 раза в год

В табл. 5 и 6 представлены схема амбулаторного наблюдения пациентов с ХОБЛ врачом первичного звена (участковым терапевтом, врачом общей практики) и алгоритм лечения при стабильном течении заболевания.

Таблица 6
Алгоритм лечения при стабильном течении ХОБЛ

Клиническая стадия	Стадия по GOLD	Медикаментозная терапия	Немедикаментозное лечение
Интермиттирующие симптомы. Клиническая картина особенно выражена при обострении	I	Ингаляции "по требованию" одного из перечисленных препаратов: сальбутамол 200–400 мкг; фенотерол 200–400 мкг; ИБ 40 мкг; фиксированная комбинация фенотерола (100 мкг) и ИБ (40 мкг) – 2 дозы	Ежегодная вакцинация противогриппозной вакциной, по показаниям – пневмококковой вакциной
Персистирующие симптомы	II	Схемы ингаляционной терапии:	Легочная реабилитация
		ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + сальбутамол 200–400 мкг или фенотерол 200–400 мкг.	
		САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + ИБ 40 мкг или фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию).	
		ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию).	
		ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + внутрь теофиллин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию).	
		САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + внутрь теофиллин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию).	
		ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + внутрь теофиллин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию)	
Частые обострения, ДН	III	ТБ 18 мкг 1 раз в сутки + САЛ 50 мкг 2 раза в сутки или ФОР 12–24 мкг (ПИ) / 4,5–9,0 мкг (ДАИ) 2 раза в сутки + беклометазон HFA 1 000–2 000 мкг в сутки, или БУД 800–1 200 мкг в сутки, или ФП 500–1 000 мкг в сутки, или фиксированные комбинации ФП / САЛ 500–1 000 /100 мкг в сутки или БУД / ФОР 640 / 18 мкг в сутки – при повторяющихся обострениях в течение года + фиксированная комбинация фенотерола 100 мкг и ИБ 40 мкг (по требованию)	Легочная реабилитация по назначенной врачом программе
ДН выражена, определяет клиническую картину	IV	То же	• Поддерживающая кислородотерапия;
			• хирургическое лечение эмфиземы легких;
			• пересадка легких

Примечание: ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, ПИ – порошковые ингаляторы.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральная программа: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007 (www. goldcopd.com).
3. *Britton J., Knox A.* Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines. Thorax 1999; 54: 1–2.
4. *Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю.* Практическое руководство по лечению табачной зависимости. М.; 2001.
5. *Samet J., Utell M.J.* Ambient air pollution. In: Rosenstock L., Cullen M., eds. Textbook of occupational and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994. 53–60.
6. *Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J. et al.* The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 778–784.
7. *Cotton M.M., Bucknall C.E., Dagg K.D. et al.* Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Thorax 2000; 55: 902–906.
8. *Siafakas N.M., Vermeire P. Pride N.B. et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
9. *Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al.* Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996; 110: 62–70.
10. *Own L.S., Boonyongsunchai P., Webb S. et al.* Function of pulmonary Neuronal M? Muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1320–1325.
11. *Dusser D., Bravo M-L., Iacono P.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2006; 27: 547–555.
12. *Powrie D.J., Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C. et al.* Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. Eur. Respir. J. 2007; 30: 472–478.
13. *O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 24: 86–94.
14. *Halpin D.M.G.* Number needed to treat as a measure of treatment effect. Proceeding ATS 2007. San Francisco, May 18–23, 2007.
15. *Mahler D.A., Donohue J.E., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957–965.
16. *Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D. et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 778–784.
17. *Rossi A., Kristufec K., Levine B.E. et al.* Comparison of the efficacy, tolerability and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002; 121: 1058–1069.
18. *van Noord J.A., Aumann J-L.* Comparison of tiotropium once daily,formoterol twice daily and both combined jnce daily in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2005; 26: 214–222.
19. *Di Marco F., Verga M., Santus P. et al.* Effects of formoterol, tiotropium and there combination in the treatment of exacerbation COPD. Respir. Med. 2006; 100: 1925–1932.
20. *Poole P.J., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; www.update-software.com.
21. *Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P.* N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2006; 3: 195–202.
22. *Decramer M., Rutten van Molken M. Dekhuijzen P.N. et al.* Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9470): 1552–1560.
23. *Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al.* Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. Clin. Ther. 2000; 22: 209–221.
24. Management of COPD in adults in primary and secondary care. NICE Guideline-Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Thorax 2004; 59 (suppl.): 1–232.
25. *Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819–1823.
26. *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.
27. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomized, 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.
28. *Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (8): 1084–1091.
29. *Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 449–56.
30. *Jones P.W., Willitis L.R., Burge P.S. et al.* Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21 (1): 68–73.
31. *van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al.* Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (10): 1358–1363.
32. *Tkacova R., Toth S., Sin D.D.* Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. Respir. Med. 2006; 100: 385–392.
33. *Calverley P.M.* Pharmacotherapy can prevent exacerbations of COPD. Proceeding ATS 2007. San Francisco, May 18–23, 2007.
34. *Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M. et al.* Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur. Respir. J. 2006; 27: 964–971.
35. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 74–81.

36. *Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 449–56.
37. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007. V. 22. № 356(8). P. 775–789.
38. *Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al.* Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1427–1436.
39. *D'Amato M., Ando F., Santus P.P. et al.* Clinical effects of adding fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium in severe-to-very severe. Eur. Respir. J. 2005; 26 (suppl. 49): s14.
40. *Aaron S.D., Vandemheem K.L., Fergusson D. et al.* Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. An. Intern. Med. 2007; 146: 545–556.
41. *Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al.* The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 19–26.
42. *Celli B.R., MacNee W.,* and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932–946.
43. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. Thorax 2003; 58 (8): 654–658.

Поступила 02.07.08
© Лещенко И.В., 2008
УДК 616.24-036.12-085

Беродуал®Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромида 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

Включен в федеральный перечень ЛЛО

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании **"Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"**:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

Ф.И.Петровский, Л.М.Огородова

Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы

F.I.Petrovsky, L.M.Ogorodova

Choice of pharmacotherapy in severe asthma

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее клинически значимых и распространенных заболеваний. У большинства пациентов ее течение легкое или среднетяжелое, однако у значительной части (10–20 %) диагностируется тяжелое или терапевтически резистентное заболевание [1, 2]. Чем тяжелее БА, тем больше ее негативное влияние на самого пациента, членов семьи и общество в целом. С увеличением тяжести заболевания растут и затраты на применение большого количества препаратов в высоких дозах, частые госпитализации, обращения за неотложной помощью и т. д. [3, 4]. Несмотря на успехи фармакотерапии и выявление многих ключевых механизмов данной патологии, тяжелая форма БА остается наименее изученной [1, 3, 4]. При том, что тяжелая БА является самой проблемной и на ее долю приходится до 80 % расходов, связанных с лечением, до настоящего времени лишь очень небольшое количество клинических исследований было посвящено этой форме заболевания. Неудивительно, что руководство GINA выделяет тяжелую БА в качестве одного из направлений наиболее актуальных исследований [5].

Клиническая характеристика тяжелой БА у взрослых описана в нескольких когортных исследованиях, одно из которых было проведено в России [3, 4, 6–8]. В каждом из них получены сходные данные, свидетельствующие о том, что данная форма отличается высокой частотой симптомов, сниженной функцией легких, частыми обострениями и обращениями за неотложной помощью, причем на фоне применения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), зачастую в комбинации с длительно действующими β_2-агонистами (ДДБА) (табл. 1). В рамках российского исследования НАБАТ было проведено сравнение течения БА на фоне различных вариантов терапии [7, 9]. При применении иГКС / ДДБА меньше были количество госпитализаций и их продолжительность (в сравнении с монотерапией иГКС), пациенты реже обращались к врачу из-за ухудшения течения БА и ночных пробуждений; при этом использовались более низкие дозы иГКС [7, 9]. Необходимо отметить, что это преимущество было очень незначительным, и в целом БА оставалась неконтролируемой (объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) – 70 $\%_{долж.}$, 30 дней приема системных кортикостероидов в течение последнего года, пробуждения почти каждую ночь). Это реальная клиническая практика, которая, к сожалению, существенно отличается от рекомендуемого стандарта. Так, в российской популяции пациентов с тяжелой БА значительная их часть не имели письменного плана действий, не мониторировали течение заболевания [7, 9]. Однако основной проблемой, по всей видимости, является то, что больные получают лечение нерегулярно из-за высокой стоимости средств базисной терапии [7, 9].

Вместе с тем, результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют о том, что течение тяжелой БА может быть улучшено, более того, как будет описано ниже, современные препараты базисной терапии позволяют не только снижать частоту симптомов, но также весьма эффективно предотвращать обострения.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных тяжелой БА в когортных исследованиях и пациентов, включенных в обсуждаемые клинические исследования эффективности комбинированных препаратов

Показатель	Исследования						
	А.Г.Чучалин и др., 2005 г. [7]	*S.T.Holgate et al.*, 2003 г. (ENFUMOSA) [3]	*H.A.Jenkins et al.*, 2003 г. [8]	*Р.С.Фассахов и др.* (ГРОЗА) [6]	*E.D.Bateman et al.*, 2004 г. (GOAL) [10]	*J.Bousquet et al.*, 2007 г. [11]	*K.F. Rabe et al.*, 2006 г. (SMILE) [13]
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	68	72	57	70	75–76*	70–71*	72
Доза иГКС, мкг в сутки	1 062	1 773 (медиана)	1 178	793	от 500 до 1 000	705–720*	751–758*
Доля больных, получавших ДДБА	30	96	80	0	0	54–56	59
Доля больных, получавших СКС	38	33	80	100	0	0	0

Примечание: * – в разных группах.

Эта обзорная статья основана на анализе данных нескольких клинических исследований, в которых изучались эффекты современных комбинированных средств базисной терапии, а популяции участвовавших больных ближе всего соответствуют описанным в когортных исследованиях (табл. 1) [3, 6–8].

Целью исследования ГРОЗА явилась оценка того, у какой доли больных с гормонально зависимой БА возможна отмена системных кортикостероидов при применении монотерапии флутиказона пропионатом (ФП) и комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (САЛ / ФП) в высоких дозах (1 000 мкг/сут и 100 / 1 000 мкг/сут соответственно) [6]. Несмотря на то, что до включения в исследование большинство (85 %) пациентов получали в дополнение к системным кортикостероидам ингаляционные препараты, назначение ФП или САЛ / ФП сопровождалось значительным улучшением как клинических, так и функциональных показателей. Было установлено, что использование как монотерапии, так и комбинированного препарата сопровождается улучшением $ОФВ_1$ (до 78,3 $\%_{долж.}$ в группе САЛ / ФП), значительным снижением выраженности ночных и дневных симптомов, а также двукратным и более уменьшением потребности в применении препарата скорой помощи (в 3 раза меньшим по сравнению с исходным в группе САЛ / ФП) [6]. Продолжительность лечебного периода в этом исследовании составила примерно полгода (24 недели); за это время у $^1/_2$ больных в группе САЛ / ФП удалось полностью отменить системные кортикостероиды, а среди получавших монотерапию – у $^1/_3$ [6]. У остальных пациентов доза системных кортикостероидов была многократно снижена. Из результатов этой работы следует, что при адекватной фармакотерапии течение тяжелой БА может быть значительно улучшено даже у больных, получающих системные кортикостероиды. Более того, высокие результаты терапии возможны при применении монотерапии иГКС.

Пациенты, участвовавшие в исследовании GOAL, были стратифицированы в 3 группы в соответствии с объемом терапии (следовательно, и со степенью тяжести), которую они получали до этапа включения [10]. Третью страту составили больные, получавшие от 500 до 1 000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент (средние дозы) [10]. Исходное значение $ОФВ_1$ в этой группе и его стандартное отклонение свидетельствуют, что у значительного количества пациентов в ней течение заболевания было тяжелым, поэтому полученные данные могут быть с определенной осторожностью экстраполированы на всю популяцию "тяжелых" больных. Было установлено, что хороший контроль БА (соответствующий определению, приведенному в рекомендациях GINA 2002 г.) в течение года терапии был достигнут более чем у 60 % пациентов, получавших комбинированный препарат [10]. Результаты монотерапии иГКС также были весьма значительны (хороший контроль у 47 % больных) [10]. У подавляющего большинства пациентов контроль удавалось поддерживать до окончания исследования. Очень важным достижением терапии было снижение частоты тяжелых обострений (потребовавших назначения пероральных стероидов, госпитализаций или обращений за неотложной помощью; здесь и далее в тексте частота обострений приводится в пересчете на пациента в год). В 3-й страте среди получавших САЛ / ФП этот показатель уменьшился более чем в 2 раза (с 0,7 до 0,27), а при монотерапии ФП – почти в 2 раза (с 0,7 до 0,37) [10]. При анализе данных только за 2-ю фазу исследования (пациенты продолжали получать терапию в дозе, при которой был достигнут полный контроль, или максимальной) частота обострений была еще ниже: 0,2 и 0,3 при применении САЛ / ФП и ФП соответственно.

Для оценки эффективности стратегии SMART (применение ФОР / БУД для базисной и симптоматической терапии) при неконтролируемой БА на фоне использования средних / высоких доз иГКС в качестве монотерапии или в сочетании с ДДБА было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором больные получали формотерол / будесонид (ФОР / БУД) 4,5 / 160 мкг по

Таблица 2

Частота тяжелых обострений БА (в пересчете на 1 пациента в год) при различных вариантах комбинированной фармакотерапии

Показатели	Исследования						
	E.D.Bateman et al., 2004 г. (GOAL, 3-я страта) [10]		*J.Bousquet et al.*, 2007 г. [11]		*K.F.Rabe et al., 2006 г.* (SMILE) [13]		
	САЛ / ФП	ФП	ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по требованию	САЛ / ФП 50 / 500 мкг 2 раза в день + тербуталин по требованию	ФОР / БУД 4,5 /160 мкг 2 раза в день + ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по требованию	ФОР / БУД 4,5 / 60 мкг 12 раза в день + ФОР 4,5 мкг по требованию	ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг 2 раза в день + тербуталин по требованию
Период исследования	12 месяцев		6 месяцев		12 мес		
Исходная частота обострений	0,7	0,7	1,8	1,9	≥ 2*	≥ 2*	≥ 2*
Достигнутая частота обострений	0,27	0,37	0,25	0,31	0,19	0,29	0,37

Примечание: * – согласно критериям включения больные должны были иметь более 1 тяжелого обострения в течение предшествовавших 12 месяцев.

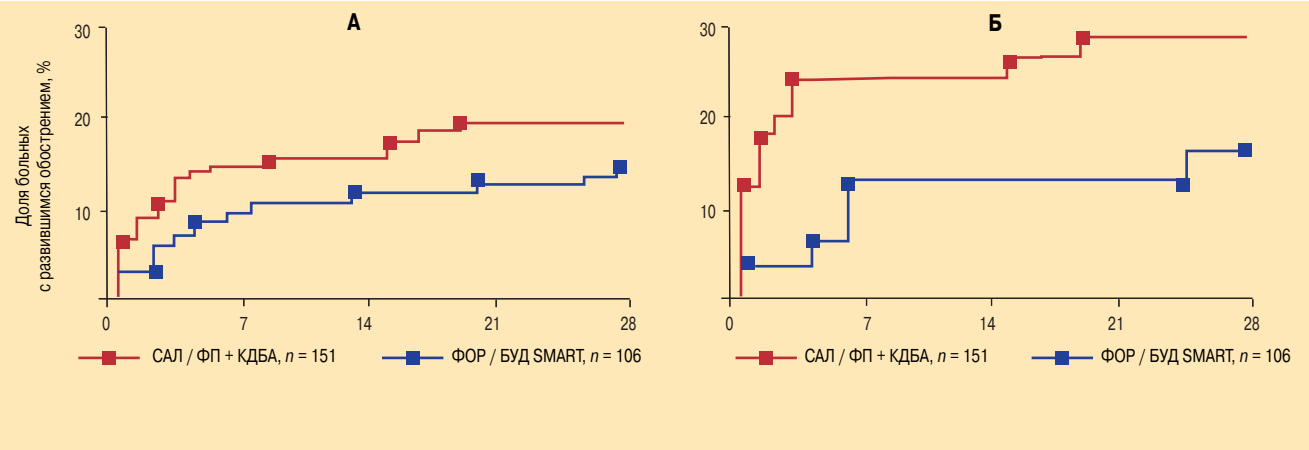


Рис. 1. Динамика развития обострений после повышения потребности в применении препарата для купирования симптомов на фоне различных вариантов комбинированной терапии при тяжелой БА: А – > 6 ингаляций препарата для купирования симптомов в день в течение, по меньшей мере, 1 дня в ходе исследования; Б – > 8 ингаляций препарата для купирования симптомов в день в течение, по меньшей мере, 1 дня в ходе исследования

Примечание: САЛ – сальметерол, ФП – флутиказона пропионат, ФОР – формотерол, БУД – будесонид, КДБА – β_2-агонист короткого действия, SMART – применение комбинированного препарата ФОР / БУД для базисной и симптоматической терапии.

2 ингаляции дважды в день регулярно и дополнительные ингаляции для купирования симптомов или САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день и тербуталин для симптоматической терапии (табл. 2) [11]. Это исследование является одним из немногих, оценивавших эффективность комбинированной терапии и проведенных в популяции пациентов с тяжелым течением заболевания. Исходные клиническая характеристика и фармакотерапия больных в этом исследовании лучше всего соответствуют описанным когортам тяжелой БА (табл. 1). Было установлено, что терапия SMART сопровождается снижением частоты тяжелых обострений (потребовавших госпитализации или неотложной терапии и / или применения системных кортикостероидов в течение не менее 3 дней) до 0,25 в пересчете на пациента в год, что эквивалентно 1 обострению в течение 4 лет [11]. Необходимо подчеркнуть, что эти данные были получены в течение 6 месяцев; при более длительной терапии разумно ожидать большего эффекта. Несяяколько худшие показатели были получены при применении САЛ / ФП (0,31 обострения на пациента в год; $p = 0,039$) [11]. В целом при использовании обоих режимов терапии были достигнуты очень хорошие результаты: как при SMART, так и при использовании высокой стабильной дозы САЛ / ФП количество дней с контролируемым течением БА составило почти 50 %, а среднее значение опросника по контролю симптомов заболевания (ACQ-5) было близким к 1 (хороший контроль) [11].

В данном исследовании также были получены прямые доказательства того, что стратегия SMART способна более эффективно предотвращать обострения в сравнении с традиционным подходом стабильного дозирования. У примерно одинакового количества пациентов (29 и 27 % в группах САЛ / ФП и ФОР / БУД соответственно) были зафиксированы эпизоды повышения потребности в применении препарата для купирования симптомов до > 4 ингаляций в день. Если при этом использовалась терапия SMART, то в 2 раза реже развивались обострения и в 2 раза реже больные обращались за неотложной помощью [11].

Очень важные результаты были получены при анализе развития обострений в течение 28 дней после повышения потребности в препарате для купирования симптомов до > 6 ингаляций и > 8 ингаляций в день. Оказалось, что доли пациентов с обострениями при применении стратегии SMART примерно одинаковы, тогда как при использовании фиксированных доз САЛ / ФП увеличение потребности в использовании бронхолитика сопровождалось соответствующим ростом исходов в обострения (рис. 1) [11].

Сходные данные были получены в исследовании COMPASS в подгруппе пациентов с исходной дозой иГКС на момент включения > 1 000 мкг в сутки по беклометазону [12]. Применение SMART почти с одинаковой эффективностью предотвращало обострения как в общей популяции, так и у наиболее

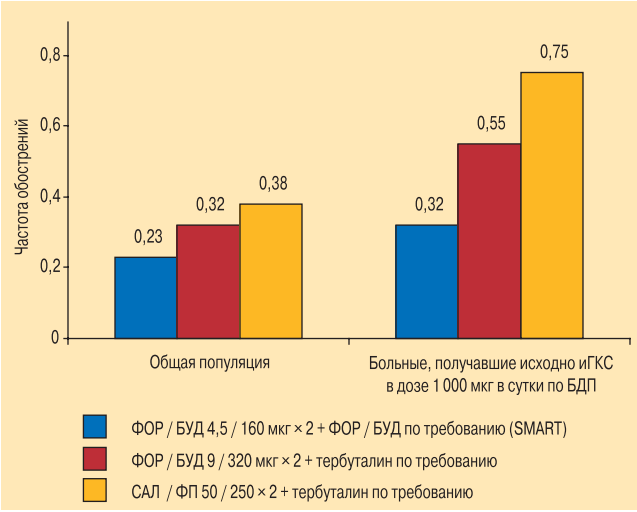


Рис. 2. Частота тяжелых обострений в общей популяции больных исследования COMPASS и подгруппе пациентов, исходно получавших высокие дозы иГКС

"тяжелых" больных, чего нельзя сказать о результатах терапии препаратами в стабильной дозировке (рис. 2). Таким образом, стратегия SMART позволяет отвечать на развивающееся обострение соответствующим увеличением объема терапии и эффективно предотвращать его развитие даже при относительно небольшом объеме регулярной терапии. Это основная и наиболее важная ее особенность.

Кроме клинических преимуществ, в исследовании *J.Bousquet et al.* было показано, что SMART сопровождается снижением кортикостероидной нагрузки. В пересчете на беклометазона дипропионат пациенты, получавшие ФОР / БУД в рамках базисной и симптоматической терапии, использовали дозу иГКС на 38 % меньше (1 238 мкг в сутки и 2 000 мкг в сутки при применении ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Также на 23 % была меньше общая продолжительность применения системных кортикостероидов (764 и 990 дней при использовании ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Это исследование является далеко не единственным, в котором было показано снижение кортикостероидной нагрузки при SMART [12–14]. Вместе с тем необходимо отметить, что применение меньших, в сравнении с традиционным подходом, доз иГКС не сопровождается худшими показателями активности хронического воспаления, лежащего в основе симптомов БА. Так, уровень эозинофилов в индуцированной мокроте при терапии SMART в средней дозе 748 мкг в сутки (по БДП) был сопоставим с показателями в группе пациентов, получавших традиционное лечение в значительно большей дозе (1 015 мкг в сутки по БДП; 82 % больных получали также ДДБА) [14].

В настоящее время для комбинированной терапии БА в России используются 2 препарата – Серетид (САЛ / ФП) и Симбикорт (ФОР / БУД), свойства которых определяют терапевтические стратегии их применения: длительное стабильное дозирование и SMART. Эффективность длительного стабильного дозирования доказана во многих исследованиях, а сам подход является традиционным: комбинированный препарат используется в фиксированной дозе для базисной терапии, а отдельный ингалятор с β_2-агонистом короткого действия (КДБА) – для купирования симптомов [5, 10]. В зависимости от уровня контроля объем базисной терапии должен регулярно переоцениваться. Применение ФОР / БУД в базисной и симптоматической терапии SMART также всесторонне изучено [11–14]. Этот подход основан на том, что, используя комбинированный препарат для купирования симптомов, пациент увеличивает его суммарную суточную дозу. В случае развития обострения повышение потребности в ингаляциях препарата для купирования симптомов происходит за 5–7 дней до их максимальной выраженности [15]. Таким образом, повышение объема противовоспалительной терапии за счет применения препарата по требованию происходит как раз в то время, когда существует возможность предотвратить обострение (купировать его дальнейшее развитие).

Какой из вариантов терапии представляется наиболее перспективным при тяжелом течении БА? Достаточно убедительно на этот вопрос отвечают результаты исследования *J.Bousquet et al.* [11]. Применение стратегии SMART оказалось существенно эффективнее в отношении предотвращения тяжелых обострений, обращений за неотложной помощью и госпитализаций в сравнении с более высокой (максимально разрешенной) фиксированной дозой САЛ / ФП [11]. Также можно сопоставить эффективность терапии SMART, по данным исследований *J.Bousquet et al.,* и SMILE с показателями, достигнутыми в 3-й страте исследования GOAL в группе САЛ / ФП (более 80 % пациентов на протяжении почти всего периода исследования получали максимальную дозу препарата 50 / 500 мкг дважды в день). Определения обострений, использовавшиеся в этих исследованиях, почти идентичны, поэтому эти показатели можно сравнить. При терапии SMART в исследовании *J.Bousquet et al.* частота обострений составила 0,25 случая на пациента в год (исходно – 1,8; снижение частоты в 7,2 раза; табл. 2), а при применении САЛ / ФП в исследовании GOAL – 0,27 (исходно – 0,7; снижение частоты в 2,6 раза; табл. 2) [10, 11]. Исходная клиническая характеристика больных в работе *J.Bousquet et al.* была значительно хуже в сравнении с 3-й стратой исследования GOAL, поэтому корректнее будет сопоставить результаты исследований GOAL и SMILE: при SMART (ФОР / БУД в дозе 4,5 / 160 мкг дважды в день и по требованию) частота обострений составила 0,19 (исходно – ≥ 2; снижение частоты в > 10 раз; табл. 2) [13]. Таким образом, стратегия SMART является более эффективной.

При сравнении результатов исследований *J.Bousquet et al.* и GOAL стоит также обратить внимание на эффективность длительного стабильного дозирования САЛ / ФП: в первом случае удалось достичь частоты обострений 0,31, тогда как во втором – 0,27 (при вдвое большей продолжительности терапии) [10, 11]. При условии того, что исходно клиническая характеристика больных в работе *J.Bousquet et al.* была намного более худшей, включая высокую частоту обострений, можно сделать вывод о том, что традиционный подход имеет определенный предел эффективности.

Результаты рандомизированных клинических исследований могут существенно отличаться от реальной практики, поскольку они проводятся, как правило, в группах больных с высокой комплаентностью. Низкая приверженность ингаляционной терапии, в особенности иГКС, описана и расценивается как одна из наиболее значимых проблем фармакотерапии БА [5, 16]. Подходы, использующиеся для повышения комплаентности больных (образовательные программы, совершенствование ингаляторов), не имеют значительного эффекта [16]. Применение средства базисной терапии для купирования симптомов открывает новые возможности для

повышения ее объема у пациентов, не склонных в полной мере следовать рекомендациям врача. Было показано, что у больных с исходной низкой приверженностью терапии иГКС (< 70 % от рекомендованной дозы) и неконтролируемым течением БА применение стратегии SMART в сравнении со стабильным дозированием БУД приводит к использованию существенно большей (почти в 2 раза) дозы кортикостероида: 448 мкг в сутки (было прописано 200 / 6 мкг в сутки регулярно и 200 / 6 мкг по требованию) и 252 мкг в сутки (было прописано 400 мкг в сутки) соответственно; указаны отмеренные дозы препаратов [16]. Важно отметить, что эти результаты были получены в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике.

Известно, что большей частью клинический эффект иГКС наблюдается при применении низких и средних доз препаратов [17]. Если не стремиться к идеальному "полному контролю", значительного успеха можно достичь уже на фоне относительно небольшого объема терапии. Однако при тяжелой БА, которая характеризуется меньшей чувствительностью к кортикостероидам, для получения желаемого результата дозы противовоспалительных препаратов должны быть больше [17]. При том, что существующие методы улучшения комплаентности малоэффективны, стратегия SMART является фактически единственным подходом, способным привести к увеличению объема противовоспалительного лечения у пациентов с низкой приверженностью к терапии иГКС. Эта особенность стратегии SMART может быть наиболее значима именно при тяжелой БА.

При выборе регулярной фармакотерапии необходимо учитывать ее стоимость. По данным Российского фармакоэпидемиологического исследования, пациенты с тяжелой БА указывают высокую стоимость как основную причину нерегулярного базисного лечения в 38 % случаев (значительно чаще других) [7, 9]. Несмотря на очевидно большую стоимость купирования симптомов при помощи комбинированного ингалятора в сравнении с КДБА, в нескольких исследованиях были показаны значительные фармакоэкономические преимущества стратегии SMART, когда регулярное применение ФОР / БУД составляло 1 ингаляцию 2 раза в день [13, 18]. В исследовании *J.Bousquet et al.*, где было показано клиническое превосходство использования этого препарата для базисной и симптоматической терапии в сравнении с применением САЛ / ФП в максимальной дозе при тяжелой БА, режим дозирования ФОР / БУД включал 2 ингаляции дважды в день. Пациенты обеих групп нуждались в купировании симптомов в среднем 1 раз в день (средняя потребность в симптоматической терапии составила 0,95 и 1,01 ингаляции в сутки в группах ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Несложно посчитать, что в этом случае стоимость применения стратегии SMART будет сопоставима со стоимостью использования САЛ / ФП в высокой дозе.

Заключение

Как стабильное дозирование, так и стратегия SMART отличаются очень высокой и во многом сопоставимой эффективностью и позволяют контролировать течение БА у подавляющего большинства пациентов. Это было продемонстрировано в целом ряде исследований в популяциях больных легкой и среднетяжелой БА. При более тяжелом течении достижение контроля заболевания и бессимптомного ее течения является сложной задачей. В ходе исследования *J.Bousquet et al.* в группах САЛ / ФП и в рамках терапии SMART приблизительно одинаковые доли пациентов имели эпизоды увеличения потребности в применении препарата для купирования симптомов до потребности в > 4, > 6 и > 8 ингаляций в день (29, 13, 4 % в группе САЛ / ФП и 27, 9, 3 % в группе SMART соответственно) [11]. Однако различия в частоте обострений были существенными, особенно у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. Таким образом, применение одного ингалятора для базисного и симптоматического лечения, предполагающее значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при купировании симптомов, представляет собой наиболее эффективный подход к терапии тяжелой БА и предотвращению обострений.

Литература

1. *Wenzel S.E.* A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 397–398.
2. World Health Organization, 2000. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO. Доступно на: http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html
3. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 470–477.
4. *Dolan C.M., Fraher K.E., Bleecker E.R. et al.* Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004; 92: 32–39.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report [Электронный ресурс], 2007. Доступ: http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309
6. *Фассахов Р.С., Ильина Н.М, Решетникова И.Д. и др.* Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцетрового исследования ГРОЗА). Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2005; 2: 56–59.
7. *Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др.* Мониторирование и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. Тер. арх. 2005; 3: 36–43.
8. *Jenkins H.A., Cherniack R., Szefler S.J. et al.* A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. Chest 2003; 124: 1318–1324.

Симбикорт® SMART*

Поддерживающая и симптоматическая терапия бронхиальной астмы одним ингалятором

АСТМА

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

* Симбикорт® SMART
Symbicort Maintenance and Reliever Therapy

Симбикорт® СМАРТ
Симбикорт® для поддерживающей и симптоматической терапии

АстраЗенека

Регистрационное удостоверение: П №013167/01
Препарат может иметь противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата.
Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании.
119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр.1. Тел.: +7 495 799 5599, факс: +7 495 799 5598

Симбикорт®
будесонид/формотерол

SYM.2307
Дата выпуска апрель 2008

9. *Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др.* Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. Пульмонология 2004; 6: 68–77.
10. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170 (8): 836–844.
11. *Bousquet J., Boulet L., Peters M.J. et al.* Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir. Med. 2007; 101: 2437–2446.
12. *Kuna P., Peters M., Buhl R.* Budesonide/formoterol for maintenance and relief vs. higher dose ICS/LABA therapy: outcomes in patients symptomatic on high-dose inhaled corticosteroids (HDICS). Eur. Respir. J. 2007; 30 (suppl. 51): 357s.
13. *Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al.* Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368: 744–753.
14. *Sears M.R., Boulet L.P., Laviolette M. et al.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. Eur. Respir. J. 2008; Jan 23; [Epub ahead of print].
15. *Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al.* Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160 (2): 594–599.
16. *Sovani M.P., Whale C.I., Oborne J. et al.* Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? Br. J. Gen. Pract. 2008; 58 (546): 37–43.
17. *Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А.* Клиническая фармакология бронхиальной астмы. 2 / Под ред. Чучалина А.Г. Томск: Изд-во СибГМУ; 2006.
18. *Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю.* Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2007; 3: 34–40.

Поступила 14.03.08
© Петровский Ф.И., Огородова Л.М., 2008
УДК 616.248-085.234

Н.М.Ненашева

Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

N.M.Nenasheva

Control of asthma and its achievement

Бронхиальная астма (БА) относится к одним из самых распространенных заболеваний человека во всех возрастных группах. Особенно резкий скачок БА произошел во 2-й половине XX в., когда за 50-летний период с 30-х по 80-е гг. ее распространенность в США и Европе выросла в 7–10 раз [1]. В 1998 г. во всем мире насчитывалось приблизительно 155 млн человек с БА, а в настоящее время их число достигло 300 млн [2], увеличившись почти вдвое. По данным некоторых прогностических аналитических исследований, к 2025 г., если процесс урбанизации будет продолжаться теми же темпами и доля городского населения в мире изменится с 45 до 59 %, БА разовьется еще у 100–150 млн человек [3]. В настоящее время в Европе этой болезнью страдают более 30 млн человек. Распространенность БА в России, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, лишь за 4-летний период с 1991 г. по 1994 г. возросла на 32,3 %, а с 1998 г. по 2002 г. отмечался дальнейший рост этого показателя на 28,2 % [1]. Считается, что в нашей стране количество пациентов с БА составляет около 5 млн человек.

Угрожающим является тот факт, что в 1 случае из каждых 250 смертей в мире повинна БА, причем большую часть этих летальных исходов можно было предотвратить [3]. Анализ причин смерти от БА свидетельствует, прежде всего, о недостаточной базисной противовоспалительной терапии у большинства больных, а также о не оказанной своевременно неотложной помощи при обострении заболевания, ставшего фатальным [3].

Экономическое бремя БА существенно как в отношении прямых медицинских затрат (госпитализации, лекарственные препараты), так и непрямых затрат (дни нетрудоспособности и преждевременная смерть). Количество лет нетрудоспособности вследствие БА, так называемых DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), рассчитанных за год, составляет около 15 млн; и на долю БА приходится 1 % в общей структуре DALY, что свидетельствует о высокой распространенности и отсутствии контроля над заболеванием [3].

Однако несмотря на все эти малооптимистичные данные, очевиден прогресс в терапии БА за последние годы. За 50 с небольшим лет фармакотерапия в данной области прошла путь от неселективных бронхолитиков, принимаемых внутрь и имеющих массу нежелательных явлений, до высокотехнологичных препаратов, обладающих высокой эффективностью и практически лишенных побочного действия. В 1956 г. был создан первый дозированный аэрозольный ингалятор "Медихалер" с неселективным адреномиметиком изопреналином. В 1965 г. *R.Altounyan* создает Интал (кромогликат натрия) и именно это открытие показало, что лечение БА не сводится только к использованию бронхолитических препаратов. Появилась идея о целесообразности контроля воспаления, являющегося причиной развития данного заболевания. В 1968 г. был разработан селективный β_2-агонист сальбутамол (Вентолин, GSK).

Наконец, в 1972 г. происходит революционное событие, изменившее подход к терапии БА и позволившее многим пациентам почувствовать себя полноценными и социально активными членами общества. Был создан первый ингаляционный кортикостероид беклометазона дипропионат. Однако потребовались долгие годы, чтобы сломать стереотипы стероидофобии у врачей и внедрить ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в качестве базисной противоастматической терапии. Борьба со стероидофобией пациентов продолжается и в настоящее время, что обусловлено низким уровнем их знаний о БА. В 1990 г. синтезируется длительно действующий β_2-агонист (ДДБА) – сальметерол, а в 1998 г. появляется первый комбинированный препарат иГКС и ДДБА: флутиказон пропионат (ФП) и сальметерол (САЛ) – Серетид.

В 1993 г. была создана Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA), а в 1995 г. – опубликован доклад рабочей группы, который на основании данных доказательной медицины предоставил врачам руководство по диагностике и лечению БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Совершенствование научных знаний и накопление клинического опыта определяют постоянное развитие концепции БА, требующее постоянного пересмотра существующих руководств. В докладе GINA 2002 г. приведена цитата председателя GINA проф. *П.О'Бирна*: "Есть все основания полагать, что у большинства пациентов, страдающих БА, возможен и должен быть достигнут контроль над заболеванием с последующим удержанием ремиссии в течение длительного времени". Доклад GINA, опубликованный

в 2006 г., опирается на это утверждение и включает обновленную научную информацию с описанием подходов к ведению пациентов с БА, основанных в большей степени на принципах контроля заболевания, чем на тяжести заболевания. Достижение контроля БА становится главным показателем эффективности терапии.

Контроль БА означает контроль клинических проявлений заболевания, критерии которого определены в GINA 2006 г. [2]:

- отсутствие дневных симптомов БА (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ночных симптомов;
- отсутствие ограничений повседневной активности (включая физические упражнения);
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или ≤ 2 в неделю);
- отсутствие обострений;
- нормальные показатели функции внешнего дыхания.

В идеале полный контроль БА должен означать не только устранение признаков и нормализацию функции легких, но и отсутствие воспаления в нижних дыхательных путях (слизистой бронхиального дерева), которое, как известно, может сохраняться и приводить к бронхиальной гиперреактивности (БГР) даже без явных клинических симптомов. Воспалительные изменения и ремоделирование бронхиальной стенки наблюдаются не только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, но и у больных с легкой формой болезни, у которых они отличаются лишь меньшей интенсивностью [4]. У пациентов с легкой БА могут развиваться тяжелые обострения: 30–40 % госпитализаций по поводу обострения БА приходится на долю пациентов с легкой формой [4]. В инфраструктуре БА легкая форма болезни занимает ведущее место: от 50 до 75 % больных страдают легкой БА [4] и, как правило, именно для этих пациентов характерна переоценка контроля над своим заболеванием, использование симптоматического лечения и отсутствие адекватной противовоспалительной терапии.

Основными составляющими контроля над БА являются: своевременная диагностика БА и сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, подбор и назначение адекватной терапии для достижения и длительного поддержания контроля над симптомами БА, элиминационные мероприятия и меры по сокращению контакта с аллергенами и другими триггерами, приверженность лечению и правильная техника ингаляционной терапии, отказ от курения, сотрудничество между пациентом и врачом, обучение пациента.

Итак, первым шагом на пути достижения контроля над БА является оценка тяжести БА и существующего уровня контроля. Критерии оценки тяжести БА и уровня контроля одинаковы: частота использования бронхолитических препаратов, степень ограничения обычной дневной активности, ночные астматические проявления, степень нарушения легочной функции и частота обострений.

Очень важна оценка всех критериев, т. к. они отражают различные проявления болезни и могут не коррелировать друг с другом. Кроме того, время, необходимое для достижения контроля над различными показателями, варьирует. Например, ночные симптомы и показатели легочной функции улучшаются относительно быстро, в то время как для снижения гиперреактивности дыхательных путей требуется несколько месяцев и даже лет [5]. Таким образом, оценка какого-то одного из проявлений БА может искажать истинную степень контроля над заболеванием. В хорошо известном исследовании GOAL [6] было изучено, насколько возможно достижение полного или хорошего контроля при использовании рекомендуемой поддерживающей терапии комбинированным препаратом САЛ / ФП или ФП. Эффективность оценивалась посредством многокомпонентного показателя на основании клинических критериев, использующихся для оценки контроля БА и рекомендованных GINA. Результаты четко показали, что достижение контроля возможно у большого числа пациентов, – наблюдалась тенденция к росту их числа в течение 12-месячного периода исследования, даже если больные получали стабильную дозу препарата.

В ходе недавно проведенного дополнительного анализа итогов GOAL [7] было обнаружено, что каждый из индивидуальных критериев, составляющих определение многокомпонентного контроля, требует различного времени для достижения ответа. Сравнительно быстро удалось добиться эффекта в отношении количества эпизодов ночного пробуждения и возрастания показателя утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), по крайней мере, до 80 $\%_{долж.}$, в то время как прекращение приема коротко действующих β_2-агонистов по требованию и облегчение дневных симптомов требовало большего времени, хотя в целом улучшение перечисленных показателей было отмечено на протяжении всего периода исследования. Для каждого из критериев, за исключением эпизодов ночного пробуждения, был отмечен лучший ответ в группе САЛ / ФП, чем при монотерапии ФП. Учитывая, что наиболее значимое влияние на общий контроль было отмечено в группе САЛ / ФП, есть вероятность того, что добавление в терапию ДДБА позволяет достичь контроля и поддерживать его с использованием более низкой дозы иГКС. Кроме того, сальметерол и флутиказона пропионат показали способность оказывать синергический эффект на клеточном уровне при воздействии на рецепторы [8]. Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозин монофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы, β_2-агонисты увеличивают ядерную транслокацию глюкокортикоидных (ГК) рецепторов и непрямым путем оказывают влияние на них через активацию митоген-активированной протеинкиназы [8]. Повышение контроля БА нашло свое отражение и в продолжающих улучшаться показателях качества жизни пациентов, оцененных с помощью AQLQ (Вопросник оценки качества жизни пациента с БА).

В настоящее время обсуждается эффективность оценки т. н. биомаркеров – минимально инвазивных маркеров аллергического воспаления, таких как оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе и эозинофилы в мокроте. Однако, учитывая трудоемкость, необходимость специального оборудования и неоднозначность интерпретации результатов, эти методы требуют дальнейшего изучения, чтобы быть рекомендованными для обычной практики. И напротив, использование Теста по контролю над астмой (АСТ) может быть полезным для оценки контроля БА в рутинной клинической практике.

Международные и отечественные исследования последних лет демонстрируют, что число больных БА с полным или частичным контролем заболевания не превышает 50 %, остальные пациенты имеют неконтролируемое течение БА. Неудовлетворительный контроль БА обусловлен многими факторами, которые могут зависеть как от пациента, так и от врача.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от пациента:
- низкий уровень знаний пациента о своем заболевании, методах и способах его лечения;
- неадекватная оценка контроля БА;
- низкий уровень ожиданий от лечения;
- низкая приверженность назначенной терапии;
- неправильная техника ингаляции;
- несоблюдение элиминационных мероприятий;
- нежелание постоянно поддерживать фармакотерапию;
- страх перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарств.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от врача:
- неадекватная оценка контроля заболевания;
- назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;
- низкий уровень ожиданий от лечения;
- несоблюдение существующих национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;
- частая замена одного препарата другим вследствие отсутствия в аптечной сети (последний фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских учреждений).

Одним из ключевых моментов в достижении контроля над БА является адекватная противовоспалительная фармакотерапия. Среди препаратов безусловный приоритет имеют иГКС. Они показаны для лечения персистирующей БА любой степени тяжести (рисунок). Начальная доза иГКС зависит от выраженности клинических проявлений заболевания и степени нарушения функции легких. У большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз иГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. Он имеет дозозависимый характер, и контроля БА можно добиться быстрее, используя более высокие дозы лекарственного препарата. Однако с увеличением доз иГКС повышается риск развития нежелательных побочных эффектов. Поэтому при отсутствии контроля над заболеванием следует предпочесть добавление к иГКС препаратов другого класса. Наиболее эффективной и перспективной является комбинация иГКС и ДДБА. Это направление фармакотерапии БА активно развивается в настоящее время: создаются и регистрируются новые комбинированные препараты.

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА является эффективной в лечении БА, начиная с 3-й ступени (рисунок). В частности, комбинация САЛ и ФП облегчает симптомы, улучшает легочную функцию, снижает риск развития обострений у пациентов с умеренно выраженными нарушениями легочной функции ($ОФВ_1 < 80\ \%_{долж.}$) при сравнении с ФП в тех же или даже удвоенных дозах [9, 10]. В некоторых исследованиях выявлен более выраженный эффект комбинированной терапии САЛ / ФП (50 / 100 мкг 2 раза в день) по сравнению с ФП (100 мкг 2 раза в день) в отношении легочной функции больных с легкой БА, уже получавших ранее низкие дозы иГКС [11]. Преимущества комбинированной терапии у этой группы больных трудно оценить, используя обычную спирометрию, т. к. у большинствв таких пациентов показатели $ОФВ_1$ изначально нормальные. Однако с помощью более чувствительных методов оценки функции легких, в частности бодиплетизмографии, было показано достоверное уменьшение сопротивления (Raw) дыхательных путей у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ / ФП, по сравнению с больными, лечившимися ФП, при этом увеличение $ОФВ_1$ было не столь выраженным, хотя разница между группами была достоверна [11].

Это исследование важно с точки зрения изучения влияния фармакотерапии на периферические дыхательные пути. Доказано участие мелких дыхательных путей в развитии БА – даже у пациентов с легкой формой заболевания [12]. Поэтому увеличение депозиции иГКС в них может привести к значимому клиническому эффекту за счет противовоспалительного действия [12]. Существует мнение, что комбинированная терапия может привести к увеличению объема доставки иГКС в периферические дыхательные пути [13]. Кроме того, ДДБА могут оказывать прямое бронхолитическое действие в малых дыхательных путях [13]. В рассматриваемом исследовании было выявлено, что показатели легочной функции, измеренные после приема дозы препаратов, оставались стабильными в течение 4 недель в обеих группах. Ранее высказывались некоторые опасения по поводу развития десенситизации β_2-адренорецепторов в результате длительного лечения ДДБА. Вместе с тем долгосрочные исследования (≥ 12 месяцев) не показали никаких признаков тахифилаксии или изменения ответа бронхов на короткодействующие β_2-агонисты после длительного постоянного применения комбинированного САЛ / ФП [14, 15]. Кроме того, была отмечена тенденция в уменьшении бронхиальной гиперреактивности у пациентов, получавших терапию комбинированным

препаратом САЛ / ФП по сравнению с монотерапией ФП, но она была недостоверна. Однако в другом, недавнем, исследовании возможности достижения длительного контроля БА у пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания, проведенном в Швеции, было показано достоверное снижение БГР [16]. Уменьшение БГР в тесте с метахолином через 12 месяцев лечения оказалось значительно более выраженным у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ / ФП: провокационная концентрация метахолина, вызывающая падение $ОФВ_1$ на 20 %, увеличилась с 0,5 до 1,8 мг по сравнению с пациентами, применявшими ФП (с 0,6 до 1,1 мг; $p < 0,01$). Это исследование еще раз продемонстрировало, что длительная (в течение 12 месяцев) комбинированная терапия САЛ / ФП значительно эффективнее монотерапии ФП в отношении как клинических проявлений болезни, так и влияния на БГР. Важно, что частота и спектр побочных эффектов были одинаковы как среди пациентов, получавших САЛ / ФП, так и в группе терапии ФП.

В последние годы активно изучается стратегия раннего назначения комбинированных препаратов при БА. *R.A.Rojas et al.* [17] изучили эффективность стартовой поддерживающей терапии комбинацией препаратом САЛ / ФП (50 / 250 мкг 2 раза в день) в сравнении с монотерапией ФП (250 мкг 2 раза в день) у 362 пациентов со среднетяжелой персистирующей БА, получавших на момент участия в исследовании только β_2-агонисты по требованию. В результате 12-недельного лечения повысилась утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ), бывшая первичным критерием эффективности, в обеих группах пациентов, однако достоверная разница составила 21 л/мин в пользу группы больных, получавших САЛ / ФП. В течение периода лечения процент дней, в которые не проявлялись симптомы БА, увеличился до 78 % в группе САЛ / ФП и до 61 % – в группе ФП. Число ночей без астматических симптомов также повысилось до 91 % в группе САЛ / ФП и до 75 % – в группе ФП. В период с 5-й по 12-ю недели лечения 46 % пациентов в группе комбинированной терапии САЛ / ФП и 32 % – в группе монотерапии ФП достигли статуса хорошо контролируемой БА, тогда как в базальный период (за 2 недели до лечения) такие пациенты составляли по группам лишь 2 % и < 1 % соответственно. Таким образом, стартовая поддерживающая терапия комбинированным препаратом САЛ / ФП в суточной дозе 50 / 250 мкг 2 раза в день оказалась эффективнее монотерапии ФП в суточной дозе 250 мкг дважды в день как в отношении влияния на легочную функцию, так и на симптомы БА, причем при сравнимом профиле безопасности (вид, частота и выраженность нежелательных явлений практически не отличалась в обеих группах).

Проведен анализ 4 рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах эффективности стартовой поддерживающей терапии САЛ / ФП в дозе 50 / 100 мкг 2 раза в день в сравнении с монотерапией ФП 100 мкг дважды в день у пациентов с персистирующими симптомами БА, получавшими на момент участия в исследовании только β_2-агонисты по требованию [18]. Результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты, имевшие изначально 2-3 признака неконтролируемой БА (ограничение воздушного потока, астматические симптомы, потребность в бронхолитиках), значительно быстрее и лучше достигали хорошо контролируемой БА на фоне лечения САЛ / ФП, чем на фоне монотерапии ФП. Раннее назначение комбинированной терапии имеет ряд преимуществ. Быстрое наступление эффекта усиливает приверженность лечению со стороны пациента, способствует профилактике обострений и необратимых изменений бронхиальной стенки. Применение САЛ / ФП может быть рекомендовано в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персисти-

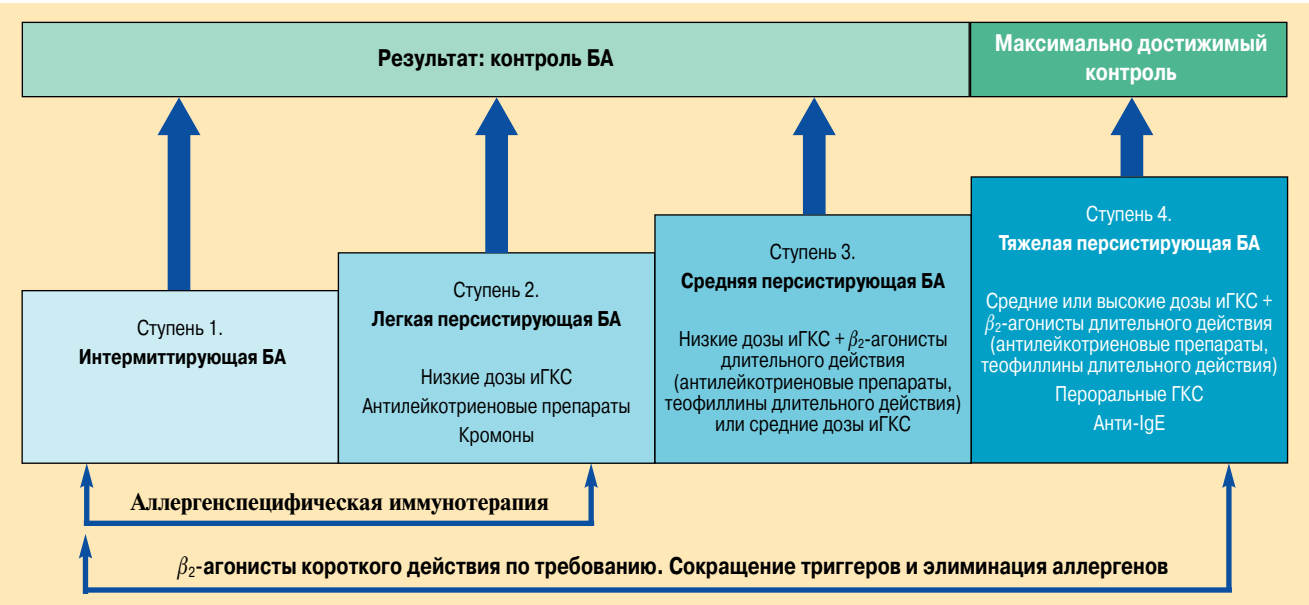


Рисунок. Терапия БА

рующей БА, когда необходимо быстро добиться контроля над заболеванием.

Даже в рамках клинических исследований не все пациенты достигают уровня полного или хорошего контроля БА. Всего 1 206 (35 %) больных (710 из них получали ФП и 496 – САЛ / ФП) в исследовании GOAL не удалось достичь как минимум хорошо контролируемой БА. В работе *S.Pedersen et al.* [19] были проанализированы возможные причины этого. По сравнению с пациентами, у которых контроль заболевания был хорошим, в группу с неконтролируемой БА вошло большее число курильщиков или бывших курильщиков, более высокими были исходная частота применения короткодействующих β_2-агонистов, число ночных симптомов / пробуждений и средние показатели по шкале симптомов в предшествующие 24 ч, а показатель ПСВ – более низким. В обеих группах соотношение мужчин и женщин и исходный возраст были одинаковыми. Оказалось, что статус табакокурения и применяемая ранее терапия имеют наибольшее влияние на достижение контроля БА, вместе с тем тяжесть заболевания не была связана со статусом табакокурения. У курильщиков ослаблен ответ на терапию иГКС.

Исследования, в которых оценивались клеточные эффекты, позволили сделать некоторые выводы о влиянии табакокурения на патофизиологию БА. У курильщиков происходит повреждение фенотипов воспалительных клеток дыхательных путей, изменения в соотношении α/β-глюкокортикоидных рецепторов, снижение активности деацетилазы гистонов, уменьшение количества рецепторов к ГК, отмечается сниженный аффинитет лигандов к ГК, ослабевает способность ГК связываться с ДНК или повышается экспрессия воспалительных факторов транскрипции, взаимодействующих с комплексом ГК-ДНК. Кроме того, у них наблюдается выраженное ремоделирование дыхательных путей. В исследовании *S.Pedersen et al.* было показано, что у женщин и пациентов, не принимавших иГКС прежде, на 65 и 55 % соответственно была выше возможность достичь как минимум хорошо контролируемой БА, нежели у мужчин и у больных, получавших иГКС ранее ($p < 0{,}0001$).

Важно отметить, что у 86 до 96 % пациентов с неконтролируемой БА (в зависимости от группы – ФП или САЛ / ФП) произошло полноценное улучшение как минимум 1 из критериев, использующихся для оценки клинической эффективности. У большего числа пациентов значимо улучшились показатели легочной функции (ПСВ – от 45 до 73 %, $ОФВ_1$ – от 42 до 67 % в зависимости от группы) и количество ночных пробуждений (от 63 до 69 % в зависимости от группы), по сравнению с другими критериями, включая показатели шкалы дневных симптомов (от 15 до 38 %, в зависимости от группы) и применения β_2-агонистов (от 28 до 50 %, в зависимости от группы). Примерно у $^1/_2$ пациентов были отмечены улучшения по 3–6 критериям. В целом у пациентов в группе САЛ / ФП наблюдалось улучшение большего числа критериев, чем в группе монотерапии ФП, независимо от статуса табакокурения. При объединении данных всех подгрупп доли пациентов в группах САЛ / ФП и ФП, у которых не наступило улучшение ни по одному из критериев, в зависимости от статуса табакокурения, составили соответственно 5 и 11 % некурящих, 10 и 10 % бывших курильщиков и 10 и 10 % курильщиков. В этом исследовании был поднят весьма важный вопрос о необходимости тщательного анализа причин, по которым не удается достичь контроля БА при том, что пациент получает адекватную базисную терапию. Среди них основными являются табакокурение, наличие неконтролируемых сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, постоянный контакт с аллергеном или профессиональными факторами.

Таким образом, на сегодняшний день достижение полного или хорошего контроля БА возможно у большинства пациентов при условии своевременной диагностики БА и сопутствующих заболеваний, адекватной оценки уровня контроля БА и назначения адекватной противоастматической длительной базисной терапии. Причем в базисной терапии должны использоваться наиболее эффективные современные препараты, позволяющие добиться полного контроля заболевания с минимальным риском развития нежелательных побочных эффектов. Эту группу лекарственных средств составляют комбинированные препараты ДДБА и иГКС, применение которых должно быть приоритетным при среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА. Правильно подобранная стабильная доза этих препаратов при постоянном и длительном (на протяжении месяцев и лет) приеме делает возможным контроль БА, оценивать который следует комплексно (клинически, функционально и посредством самооценки пациента с помощью АСТ). Необходимо помнить, что комбинированные препараты (ДДБА и иГКС) и собственно ИГКС позволяют добиться полного контроля БА, однако они не излечивают заболевание и прекращение их приема зачастую приводит к возвращению симптомов. После его достижения возможно снижение дозы поддерживающей терапии и длительное сохранение ее в стабильном режиме при условии регулярной комплексной оценкой уровня контроля БА.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. *Чучалин А.Г.* Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1–2.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г.: Пер.с англ. М.: Атмосфера; 2007.
3. *Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. Allergy 2004; 59: 469–478.
4. *Dusser D. et al.* Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation. Allergy 2007; 62: 591–604.

5. *Ward C., Pais M., Bish R. et al.* Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002; 57: 309–316.
6. *Bateman E.D., Boushey H., Bousquet J. et al.* Can guideline-defned asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma controL study. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2004; 170: 836–844.
7. *Bateman E.D., Clark T.J.H., Frith L. et al.* Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study. J. Asthma 2007; 44: 667–673.
8. *Barnes P.J.* Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19: 182–191.
9. *Ind P.W., Dal Negro R., Colman N.C. et al.* Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate to severe asthma. Respir. Med. 2003, 97: 555–562.
10. *Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C.* Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107 (suppl. 5): 783–789.
11. *Houghton C.M., Lawson N., Borrill Z.L. et al.* Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma. Respir. Res. 2007, 8: 52.
12. *Martin R.J.* Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109 (suppl. 2): S447–S460.
13. *Currie G.P., Stenback S., Lipworth B.J.* Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003; 56: 11–17.
14. *Britton M.G., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D.* A twelve month comparison of salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. Eur. Respir. J. 1992; 5: 1062–1067.
15. *Lundback B., Rawlinson D.W., Palmer J.B.D.* Twelve month comparison of salmeterol with salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. Thorax 1993, 48: 148–153.
16. *Lundback B. et al.* Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. Respir. Med. 2006; 100: 2–10.
17. *Rojas R.A., Paluga I., Goldfrad C.H. et al.* Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate. J. Asthma 2007; 44: 437–441.
18. *Barnes N.C., Jasques L., Goldfrad C., Bateman E.D.* Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 mcg bd versus fluticasone propionate 100 mcg bd alone in patients with persisitent asthma: integrated analysis of four randomized trials. Respir. Med. 2007; 101: 2358–2365.
19. *Pedersen S.E., Bateman E.D., Bousquet J. et al.* Determinates of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma controL study. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 1036–1042.

Поступила 15.05.08
© Ненашева Н.М., 2008
УДК 616.248-085.234

Почувствуй свободу от астмы

СЕРЕТИД
сальметерол/флутиказона пропионат

Серетид обеспечивает постоянное предотвращение симптомов астмы и даёт возможность пациентам жить полной жизнью[1-3]

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказона пропионат) П № 011630/01 10.03.2006 (Мультидиск). П № 015937/01 26.10.2004 (ДАИ))

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/дозе, 25/125 мкг/дозе, 25/250 мкг/дозе, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/дозе, 50/250 мкг/дозе, 50/500 мкг/дозе, 60 доз. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: сальметерола ксинафоат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактоза монохидрат (Мультидиск). МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказона пропионат, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказона пропионат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИГКС; пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетида, который содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИГКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к улучшению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозирующий аэрозольный ингалятор: Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Данных о применении Серетида Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетида у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Серетид содержит сальметерол и флутиказона пропионат, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, передозировавший бронхоспазм (в случае его возникновения следует незамедлительно применить короткодействующий ингаляционный бронходилататор, отменить Серетид, в при наличии показаний назначить альтернативную терапию). ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Серетид предназначен для длительного лечения заболеваний, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Иначе опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентов, переведенных с пероральных кортикостероидов на ингаляционную терапию Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Литература: 1. Bateman ED et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-44. 2. Woodcock AA et al. Prim Care Respir J 2007; 16: 155-61. 3. Bateman ED et al. Eur Respir J 2007; 29: 56-63.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline
по адресу: Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес Парк "Крылатские Холмы",
тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

gsk

Но правах рекламы

Дата выпуска: июль 2008

Н.В.Мусатова, Н.В.Кузьмина

Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких

Сургутский государственный университет, г. Сургут

N.V.Musatova, N.V.Kuzmina

Diagnosis and differential of miliary lung tuberculosis

В последнее десятилетие в большинстве стран мира отмечается рост распространенности туберкулеза и смертности от него, увеличивается число пациентов с тяжелыми, быстро прогрессирующими формами этого заболевания. При этом более половины из них, как правило, обращаются за медицинской помощью в лечебные учреждения общей медицинской сети, где верный диагноз подчас устанавливается поздно, и больные поступают в специализированные противотуберкулезные учреждения в тяжелом состоянии. Поэтому своевременная диагностика остропрогрессирующих форм является актуальной проблемой не только фтизиатрии, но и общей медицины.

Милиарный туберкулез, или острая гематогенная диссеминация туберкулеза легких, является одной из самых сложных для диагностики и лечения форм заболевания и без специфической терапии почти всегда заканчивается летально. Благодаря вакцинации его классическая форма у маленьких детей, возникающая при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ), стала редкостью. Вместе с тем за последние десятилетия увеличилась его частота среди лиц среднего и пожилого возраста [1].

Патогенез и патологическая анатомия милиарного туберкулеза

Милиарный туберкулез никогда не развивается сразу вслед за первичным заражением, т. к. необходимыми условиями этого являются повторная бактериемия, общая сенсибилизация и резкое снижение сопротивляемости организма. Генез данной формы всегда гематогенный, развивается остро в результате генерализации инфекции в организме и связан с наличием микобактериемии [3, 4]. *А.Я.Штернбер*г отмечал склонность туберкулеза распространяться по органам, родственным по своему происхождению (развившимся из одного зародышевого листка). Преимущественно поражаются серозные оболочки, легкие, лимфатические узлы, селезенка, почки, костный мозг [3]. Генерализация очагов туберкулезного воспаления может развиваться при любой форме туберкулеза, особенно гематогенного. При этом уже через 7–10 дней после гематогенной диссеминации поражаются капилляры и мелкие вены. Отмечается гиперергическая реакция капилляров в виде деорганизации коллагена и фибриноидного некроза стенки, что приводит к повышению проницаемости стенки капилляров. Создаются условия для проникновения микобактерий из крови в легкие и развития васкулитов, лимфангитов. В межальвеолярных перегородках, реже в альвеолах, образуются в основном продуктивные бугорки, диаметром 1-2 мм, по ходу сосудов, что приводит к развитию в легких острых микроциркуляторных дистрофических изменений, острой эмфиземы, возможно формирование тонкостенных полостей распада – так называемых штампованных каверн. Легкие при милиарном туберкулезе поражаются на всем протяжении, но иногда процесс может локализоваться только в верхних долях. При микроскопическом исследовании в центре бугорка обнаруживается казеоз, окруженный эпителиоидными и единичными гигантскими клетками, а по периферии – клетками лимфоидного ряда. Лимфоцитами инфильтрированы и альвеолярные перегородки [2, 3].

Возникновению микобактериемии в значительной мере способствует гиперсенсибилизация организма на почве бактериальной или вирусной (корь, грипп) инфекции, аллергических и иммунных расстройств, авитаминоза, нарушения белкового и других видов обмена [2]. Особую патогенетическую роль в развитии милиарного туберкулеза играют иммунодефицитное состояние и нарушение фагоцитарной функции макрофагов [1]. Макрофаги разрушаются в зоне специфического воспаления в легких. Это ведет к выделению ферментов лизосом, простагландинов в окружающую ткань, что в значительной степени определяет характер и выраженность специфического воспаления, повышает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для диссеминации МБТ в различные органы и системы организма. В этих процессах важная роль отводится МБТ, которые на фоне выраженного иммунодефицита имеют повышенную вирулентность, специфически сенсибилизируя стенки сосудов и легочную ткань. Существенное влияние могут оказывать эндокринные нарушения, которые развиваются в связи с физиологическими факторами (во время беременности, после родов, при старческом увядании организма) или патологическими состояниями (при поражении гипофиза, адреналовой системы и др.) [2, 4].

Клинические проявления и течение милиарного туберкулеза

Течение милиарного туберкулеза характеризуется преимущественно подострым началом, при этом практически у всех пациентов отмечаются симптомы интоксикации и бронхолегочные проявления заболевания. Даже при наличии выраженных симптомов заболевания в течение 1 месяца после их появления в лечебную сеть обращаются только 10 % больных милиарным туберкулезом [5, 6]. Вначале больные жалуются на общее недомогание, ухудшение сна и аппетита, диспепсические расстройства, головную боль, субфебрильную температуру тела. У таких пациентов кашель чаще сухой, надсадный или с выделением небольшого количества слизистой мокроты, в которой редко обнаруживаются МБТ. При физикальном исследовании легких определяется тимпанит, жесткое дыхание, иногда небольшое количество сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов. Характерно быстрое, в течение 1-2 недель, ухудшение состояния, нарастание симптомов интоксикации: повышение температуры тела до 39-40 °С, появление ночной потливости, нарастание слабости, адинамии, тахикардии, акроцианоза, одышки.

В зависимости от преобладания отдельных клинических симптомов условно выделяют тифоидную, легочную и менингеальную формы милиарного туберкулеза. Тифоидная форма, описанная *Н.И.Пироговым* в 1842–1848 гг., характеризуется чертами острой тяжелой общей инфекции. Как и при брюшном тифе, возможно появление розеолезной сыпи на коже, увеличение печени и селезенки. От брюшного тифа милиарный туберкулез отличается более внезапным началом заболевания с повышением температуры до 39-40 °С, лихорадкой неправильного типа, тахикардией, одышкой, цианозом, лимфопенией, нормальным содержанием лейкоцитов или небольшим лейкоцитозом, тотальным мелкоочаговым обсеменением легких. В настоящее время дифференцировать милиарный туберкулез и брюшной тиф приходится редко в связи с низкой распространенностью последнего. При легочной форме милиарного туберкулеза преобладают упорный сухой кашель, тяжелая одышка, цианоз, гектическая лихорадка с профузными потами, могут выслушиваться мелкопузырчатые влажные субкрепитирующие хрипы. Перкуторный тон над грудной клеткой равномерно укорочен с коробочным оттенком [7].

При появлении диссеминации в мозговых оболочках и веществе мозга развиваются признаки менингита: ригидность затылка, положительные симптомы *Кернига* и *Бабинского*. В таких случаях необходима люмбальная пункция и исследование спинномозговой жидкости. В настоящее время у большинства больных наблюдается генерализация туберкулезного процесса с поражением, помимо легких, печени, селезенки, почек, серозных оболочек, лимфатических узлов. Гематологические сдвиги свидетельствует о значении недостаточности иммунной системы при возникновении этой формы туберкулеза и подтверждают остроту заболевания.

На начальном этапе развития милиарного туберкулеза отмечается лейкоцитоз до 15–18 × 10^9/л, который по мере прогрессирования сменяется лимфопенией и тромбоцитопенией. Одновременно наблюдаются эозинопения, лимфопения, абсолютный и относительный нейтрофилез со сдвигом влево, но без токсической зернистости цитоплазы. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) резко повышена до 40–50 мм/ч. В моче иногда определяются белок, микрогематурия, положительная диазореакция. Реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л в большинстве случаев бывает отрицательной, что связано с выраженными явлениями вторичного иммунодефицита, характерного для данной категории больных.

При милиарном туберкулезе рентгенологическая картина в первые дни заболевания характеризуется диффузным понижением прозрачности легких со смазанностью сосудистого рисунка, а затем появлением мелкопетлистой сетки вследствие воспалительного уплотнения интерстициальной ткани. На этом фоне определяются множественные, округлой формы, хорошо отграниченные и расположенные в виде цепочек очаги размером 1-2 мм в диаметре. Интенсивность очагов малая или средняя, они не сливаются между собой, расположены симметрично – гуще в средних и нижних отделах легких. Этот феномен объясняется неодинаковой в различных отделах легких суммацией теней на рентгенограмме [2, 3, 8]. Характерная рентгенологическая картина может сформироваться не одновременно с клиническими проявлениями, а через 1-2 недели, что связано с разрешающими возможностями рентгенографии. В этих случаях компьютерная томография позволяет установить факт наличия диссеминации на самых ранних этапах болезни при отсутствии этих изменений на рентгенограмме [1, 8].

Диагностика милиарного туберкулеза легких

Диагностика милиарного туберкулеза включает оценку анамнестических данных, особенностей клинической картины заболевания, микробиологические, лучевые, инструментальные и другие методы исследования.

В обязательный диагностический минимум входит сбор анамнеза, объективное исследование, анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, исследования мазков мокроты на МБТ. Дополнительные методы исследования включают расширенную микробиологическую диагностику мокроты, крови и другого патологического материала с обязательным его посевом на питательные среды, углубленную лучевую диагностику, в том числе компьютерную томографию.

Из инструментальных (инвазивных) методов исследования наиболее значимое диагностическое значение имеет бронхоскопия с различными видами биопсий, таких как аспирационная, щеточная, трансстрахеальная, трансбронхиальная и др., с обязательным цитологическим и гистологическим изучением полученного материала. Биопсия печени и костного

мозга дает положительный результат примерно в $^{2}/_{3}$ случаев, что связано с гематогенным распространением инфекции [6].

Анализ причин несвоевременного выявления туберкулеза легких врачами лечебных учреждений общей медицинской сети показал, что при проведении диагностики туберкулеза легких недостаточное внимание придается эпидемиологическому и социальному анамнезу, а также не учитывается, относится ли пациент к одной из групп повышенного риска [9].

Группы повышенного риска заболевания туберкулезом:

1) пациенты с рентгенологическими признаками остаточных посттуберкулезных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах в виде кальцинатов, фиброзных очагов, плевральных спаек, участков пневмосклероза;
2) пациенты из следующих социальных групп: лица без определенного места жительства, беженцы, мигранты, освободившиеся из пенитенциарных учреждений, лица, проживающие в приютах, ночлежках, интернатах для престарелых, пациенты наркологических и психиатрических учреждений;
3) пациенты, имеющие различные сопутствующие заболевания, такие как профессиональные (пылевые) заболевания легких, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, инфицированные ВИЧ или больные СПИДом;
4) лица, получавшие цитостатическую, кортикостероидную и лучевую терапию, лица молодого возраста, перенесшие экссудативный плеврит, женщины в послеродовом периоде.

Обязательный учет перечисленных анамнестических данных в значительной степени позволит заподозрить у пациента милиарный туберкулез. Основой этиологического диагноза туберкулеза легких является обнаружение МБТ в биологическом материале (мокрота, кровь, биоптат) или выявление в биоптатах морфологических признаков туберкулезного воспаления (казеоз, эпителиоидные и многоядерные клетки *Пирогова–Лангханса*). Однако при милиарном туберкулезе бактериовыделение выявляется лишь у незначительной части пациентов.

Большое значение для этиологической диагностики имеет также люминесцентная микроскопия мазков капиллярной крови, окрашенных аурамином и родамином по методу *Боя*, модифицированного *В.П.Пузановым и др.* [2]. Кроме того, важен осмотр глазного дна, где даже при начальных проявлениях заболевания можно увидеть мелкие очаги специфического воспаления [8].

Определенное диагностическое значение при милиарном туберкулезе имеет тест-терапия противотуберкулезными препаратами, когда в течение 2 месяцев назначают изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. При выраженном рассасывании очаговых изменений легких процесс расценивают как специфический и противотуберкулезную терапию продолжают.

Такие иммунологические тесты, как проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, иммуноферментный анализ определения противотуберкулезных антител и туберкулезных антигенов в сыворотке крови, особого диагностического значения при милиарном туберкулезе не имеют ввиду иммунодефицита с развитием отрицательной анергии.

Дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких

Острый милиарный туберкулез приходится дифференцировать от диссеминированных процессов в легких, которые на рентгенограммах представлены симметричными мелкоочаговыми тенями и сопровождаются интоксикационным синдромом различной степени выраженности и бронхолегочными проявлениями заболевания. При этом наиболее часто встречающимися заболеваниями, вызывающими ошибки в диагностике, являются экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА), карциноматоз и саркоидоз легких II стадии с поражением легких.

Карциноматоз легких может быть следствием гематогенного метастазирования из первичного очага, находящегося как в самом легком, так и в других органах и тканях. Он характеризуется симптомами первичной опухоли, раковой интоксикацией, прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В диагностике решающее значение имеет обнаружение основной опухоли (или анамнез оперированного рака), метастазов другой локализации, опухолевых клеток в мокроте. В ряде случаев приходится прибегать к биопсии легкого. При карциноматозе на рентгенограмме обнаруживают множественные несимметричные очаговые изменения. Очаги разной величины могут сливаться между собой.

Заболевание, от которого наиболее часто приходится дифференцировать милиарный туберкулез, – это саркоидоз легких II стадии, согласно классификации *K.Wurm*. Для симптомокомплекса саркоидоза, когда он проявляется диссеминацией в легких, характерны скудные клинические проявления в виде кашля, затрудненного дыхания, отсутствие признаков интоксикации (лихорадки, слабости, повышенной потливости), нормальная или умеренно повышенная СОЭ, отрицательная туберкулиновая реакция, саркоидозная гранулема в биоптате, лимфоцитоз в жидкости БАЛ. Узловатая эритема, артралгии при общем удовлетворительном состоянии пациента и отрицательной туберкулиновой реакции позволяют диагносцировать саркоидоз у 35–40 % больных. Рентгенологическая картина саркоидоза легких характеризуется двусторонней мелкоочаговой диссеминацией, обычно имеет место двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

ЭАА – группа заболеваний, характеризующихся развитием аллергической реакции в легких в результате гиперчувствительности к определенным антигенам. Этиологическими агентами заболевания являются различные бактерии, грибы, антигены животного и растительного происхождения, некоторые химические соединения (диизоцианаты, соли тяжелых металлов) и лекарства (антибиотики). В данное время

число больных ЭАА составляет около 3 % от общего числа пациентов пульмонологического профиля. Распространенность ЭАА зависит от профессии, бытовых условий, состояния окружающей среды. Поэтому в дифференциальной диагностике милиарного туберкулеза и ЭАА важное значение имеет анамнез: длительный и массивный контакт с вредными веществами, санитарно-гигиеническая оценка условий труда и мест проживания.

Симптомокомплекс, свойственный ЭАА, включает симптомы интоксикации и хронического бронхита, часто с обструктивным синдромом, приступы удушья (бронхиальная астма), рецидивирующую пневмонию и другие клинические проявления (артралгии, аллергический ринит, конъюнктивит). На рентгенограммах обычно выявляются мелкоочаговые и интерстициальные изменения.

Для верификации диагноза ЭАА должна быть доказана специфическая сенсибилизация к этиологически значимым аллергенам (куриный антиген, антиген табака, древесины) или предполагаемому лекарству (амидорон и т. д.). Диагноз устанавливается на основании выявления специфических антител, эпителиоидных клеток в биоптате, полученном при бронхоскопии, и быстрой положительной динамики клинических проявлений и рентгенологических изменений у больных ЭАА на фоне прекращения контакта с этиологически значимым аллергеном или кортикостероидной терапии. Окончательную верификацию диагноза обычно осуществляют с помощью чрезбронхиальной биопсии легких. Информативность этого метода составляет 86–92 %.

Лечение

При раннем выявлении и своевременно начатом лечении милиарного туберкулеза исход благоприятный даже при тотальной генерализации. Лечение проводится в соответствии со стандартными режимами химиотерапии с обязательным применением десенсибилизирующей, противовоспалительной и сосудистой терапии, симптоматических средств. Назначение в качестве десенсибилизирующей противовоспалительной терапии глюкокортикостероидов в настоящее время затруднено в связи с высокой распространенностью лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам.

Литература

1. *Баласанянц Г.С.* Клиническая характеристика милиарного туберкулеза в современных условиях. Клин. мед. 1999; 9: 22–23.
2. *Кузьмина Н.В.* Течение и эффективность лечения больных диссеминированным туберкулезом легких в период напряженной эпидемической ситуации: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
3. *Корнетова Н.В.* Острый милиарный туберкулез. Пробл. туб. 199; 1: 37–40.
4. *Мишин В.Ю., Демихова О.В., Кузьмина Н.В.* Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких. Consilium Medicum 2002; 96: 498–503.
5. *Мишин В.Ю., Назарова Н.В., Кононец А.С.* Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких. Пробл. туб. 2006; 10: 7–12.
6. *Перельман М.И., Корякин В.А.* Фтизиатрия. М.: Медицина; 2004.
7. *Путов Н.В.* Диссеминированные процессы в легких. М.: Медицина; 1984.
8. *Смурова Т.Ф.* Диссеминированный туберкулез легких. Мед. помощь 2005; 2: 15–19.
9. *Хоменко А.Г.* Туберкулез. М.; 1996.

Поступила 01.08.07
© Мусатова Н.В., Кузьмина Н.В., 2008
УДК 616.24-002.511-07

Д.Келер

Клиническое значение и оценка содержания кислорода в органах дыхания

Специализированная больница Kloster Grafschaft, г. Шмалленберг, Германия

Источник: Deutsches Arzteblatt 2005; 28–29

D.Köhler

Clinical relevance of oxygen supply

Концентрация кислорода в воздухе на уровне моря в наших широтах составляет около 21 %. Это соответствует уровню парциального давления кислорода (PO_2) ~ 150 мм рт. ст. На вершине Эвереста концентрация кислорода составляет также 21 %, однако воздух там намного более разряженный (значение PO_2 составляет приблизительно 55 мм рт. ст.). Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) является доступным параметром, который получил особенное распространение также благодаря тому, что он легко определяется современными приборами и относительно быстро реагирует на патологические изменения (например, пневмонию, легочную эмболию и другие заболевания).

Парциальное давление атмосферных газов проявляется и в жидкостях, т. к. небольшое количество газа там находится в растворенном состоянии. Для усвоения большего количества кислорода необходимы большие поверхности и небольшие расстояния – этими возможностями обладают, например, легкие или жабры.

В легких гемоглобин насыщается кислородом, а на периферии снова освобождается для производства аденозин-3-фосфата. Количество транспортируемых молекул кислорода – содержание кислорода (CaO_2) – важно, однако в медицинской практике ему не придается значения, хотя при помощи данного показателя можно объяснить большое число противоречивых результатов в пульмонологии и интенсивной медицине.

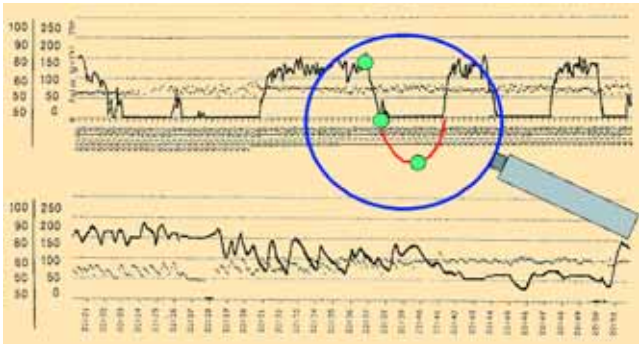


Рис. 1. Насыщение крови кислородом (SaO_2) при синдроме ожирения–гиповентиляции

Гипоксемия, гипоксия органов

Поражает несоответствие параметров газообмена между стабильным состоянием и гипоксемией (пониженным значением PaO_2 в крови), которое можно наблюдать, например, при походах в высокогорье или у пациентов с хроническими легочными заболеваниями. Здесь иногда происходит такое падение PaO_2, которое многих врачей интенсивной медицины заставило бы провести немедленную интубацию трахеи. На рис. 1 показан пример кривой сатурации кислорода (SaO_2) у больного с синдромом ожирения / гиповентиляции (сочетание ожирения и ХОБЛ). SaO_2 во время сна иногда падает ниже 50 %, причем это не оказывает непосредственного отрицательного влияния на пациента в момент гипоксемии или на следующее утро после нее. У больного наблюдаются хронические изменения вследствие гипоксемии – легочное сердце и полицитемия, однако прямые последствия или необратимые нарушения вследствие гипоксемии таких критических органов, как сердце или мозг, отсутствуют. На рис. 2 данный пример перенесен на кривую связывания кислородом гемоглобина. Видно, что у данного больного в тяжелых фазах гиповентиляции показатель PaO_2 снижается до значений около 20 мм рт. ст., что приблизительно соответствует содержанию кислорода на высоте 7 500 метров над уровнем моря.

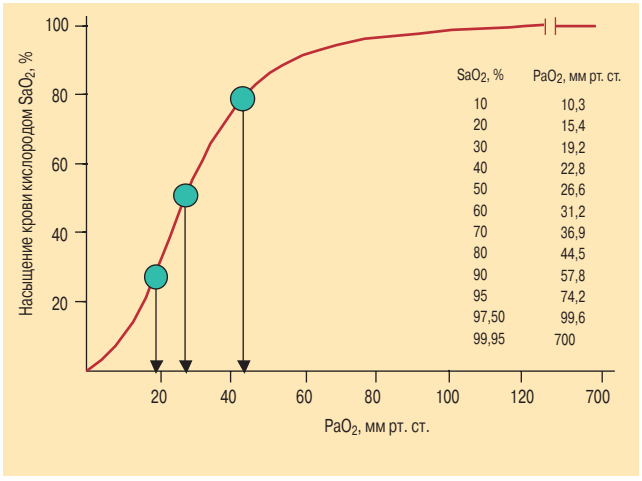


Рис. 2. Кривая диссоциации оксигемоглобина

С другой стороны, 2 ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования длительной терапии кислородом при хронической гипоксемии вследствие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (уровень доказательности 1), результаты которых были опубликованы еще в 1980 г., показали, что долговременная подача 2 л кислорода не менее 16 ч в день позволяет увеличить продолжительность жизни больных ХОБЛ с гипоксемией [1, 2]. Дальнейшие исследования длительной терапии кислородом не выявили непосредственного влияния PaO_2 на ожидаемую продолжительность жизни. Эти же исследования показали, что у пациентов с ХОБЛ гипоксемия может сочетаться с гиперкапнией [1, 2].

При хронической гиперкапнии всегда существует вентиляционная недостаточность, которая отражает хроническую нагрузку на дыхательную мускулатуру [3]. Исходя из выполняемой функции, дыхательную мускулатуру называют дыхательным насосом, основным компонентом которого является диафрагма.

Распространенные респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, силикоз, нейромышечные патологии и др. приводят к компенсаторной гиповентиляции и тем самым предупреждают нарушение функции дыхательного насоса [3–6]. Гиповентиляция проявляется в газах крови как гиперкапния. Вследствие недостаточной вентиляции развивается вторичная гипоксемия. Организм при помощи компенсаторных механизмов, таких как полицитемия [7–10], изменение концентрации 2,3-дифосфоглицерата (ДФГ) в эритроцитах [11, 12] и увеличение устойчивых к кислороду изоэнзимов дыхательной цепи [13–15], может не допустить гипоксии органов (недостаточности кислорода в тканях). Изменения могут быть обратимыми, если будут устранены причины гиповентиляции или перегрузка дыхательного насоса [10, 16]. У этих больных значение CaO_2 минимально отличается от показателей у здоровых людей. Поэтому пациенты, несмотря на низкий уровень CaO_2, в действительности не испытывают существенного дефицита в обеспечении органов кислородом. Посредством гиповентиляции они защищают свою ограничительную систему – дыхательный насос.

Доставка кислорода

Основным показателем всего транспорта кислорода от альвеол до капилляров является доставка кислорода (DO_2) к органам, потому что организм пытается постоянно приспособить ее к расходу кислорода в организме, например при физической нагрузке, повышении температуры тела и в других ситуациях. Факторы, влияющие на эту величину, вызывают многие патологические феномены, касающиеся обмена газов, вентиляции и перфузии. Знание этих взаимосвязей могло бы привести к соответствующим терапевтическим последствиям, особенно в интенсивной терапии. Но поскольку и здесь основным критерием для принятия терапевтических решений часто служит параметр PaO_2 (PaO_2 / FiO_2 (фракция

Рис. 3. Компоненты транспорта кислорода DaO_2 и CaO_2 в норме и при тяжелой ХОБЛ

выброса O_2) < 200 мм рт. ст. рассматривается как показатель для интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции легких – ИВЛ), упускаются из виду важные взаимосвязи, что приводит к излишней терапии без необходимости. DO_2 рассчитывается как произведение при умножении сердечного выброса (CO) на CaO_2 (рис. 3).

В норме физически растворенного кислорода в крови сравнительно мало. Он играет определенную роль в гипербарической кислородотерапии и нарушениях перфузии в стенке капилляра, например после операций. CaO_2 рассчитывается по формуле:

SaO_2 × содержание гемоглобина (Hb) × число Гюфнера (1,34).

Число Гюфнера показывает, сколько мл кислорода может связать 1 г гемоглобина. Только посредством кривой связывания кислорода (рис. 2) можно определить PaO_2, но в действительности PaO_2 имеет второстепенное значение в обеспечении организма кислородом.

На рис. 4 представлено отношение между CaO_2, содержанием Hb и SaO_2. SaO_2 и Hb можно пересчитать в отношении к CaO_2, что редко используется в практике. Так, например, на снижение гемоглобина с 13 до 11 мг (около 15 %) обычно не обращают внимания. В то же время соответствующее падение SaO_2 с 96 до 84 % требует интенсивной терапии, хотя для CaO_2 последствия будут точно такими же. Критичность падения SaO_2 или PaO_2 обоснованна, поскольку указывает на острое осложнение, например

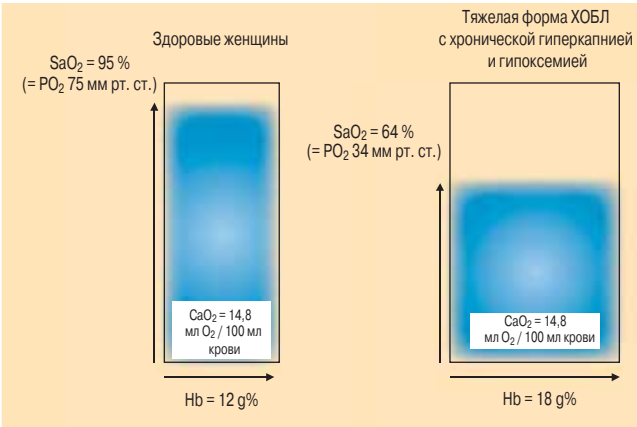


Рис. 4. Взаимоотношения SaO_2 и CaO_2 в норме и при тяжелой ХОБЛ

бронхиальную обструкцию или аспирационную пневмонию, и требует принятия соответствующих мер. Однако для обеспечения организма кислородом это снижение на 15 % чаще всего несущественно. Влияние других факторов на кривую связывания кислорода, таких как температура, PaO_2 или pH, при фокусировании внимания на CaO_2 столь мало, что на практике не имеет значения [11].

Вентиляция через сердечный минутный объем учитывается при расчете DO_2, если в качестве второй важной величины используется значение соотношения вентиляции / перфузии. Организм старается постоянно поддерживать данное соотношение на уровне 0,85 [11]. Так, например, при физической нагрузке пропорционально повышаются минутный объем дыхания и минутный объем кровообращения (МОК). Поэтому в формулу определения DO_2 можно подставить значение вентиляции (V) (рис. 2):

$$DO_2 = V \times CO \times 0{,}85,$$

благодаря чему можно объяснить многие патологические феномены. Это частичное экстрагирование в случае заболевания изменяется только в тяжелых случаях, так что для ориентировочного заключения оно не играет никакой роли [17–19]. Основное внимание при изучение DO_2 должно быть направлено на CaO_2, не менее значим при этом и показатель CO. CaO_2 на периферии зависит от перфузии и количества молекул кислорода.

Значение для интенсивной терапии

При анемии вследствие понижения CaO_2 при совершенно нормальном PaO_2 организм вынужден компенсаторно повышать минутный объем кровообращения (т. н. гиперциркуляторная анемия) для постоянного поддержания DO_2. У пациентов с сердечной недостаточностью эта анемия связана с плохим прогнозом [20, 21]. Наоборот, кардиохирургам известно, что трансфузия крови у критических послеоперационных больных улучшает исход [22–25], что объясняется снижением МОК с последующим уменьшением нагрузки на сердце. Также при инфаркте [7] и сердечной недостаточности выживание больных [26, 27] без пребывания в отделении интенсивной терапии зависит от коррекции анемии. Правда, улучшение прогноза касается только больных с критическим CaO_2 на периферии.

Напротив, если сравнить больных, находящихся на ИВЛ, включая пациентов без тяжелых последствий после операции, без тяжелых кардиальных и легочных заболеваний, с теми, у которых была проведена трансфузия крови, различия между этими группами больных не будет. Неблагоприятным фактором является иммунологический компонент трансфузии [22, 28].

При вентиляционной недостаточности с гиповентиляцией, которая служит для предупреждения перегрузки дыхательной мускулатуры (что выражается в развитии гиперкапнии), возникает компенсаторное повышение CaO_2 вследствие полиглобулии. Тем самым организму удается поддерживать постоянную DO_2 при компенсации основного заболевания (например, ХОБЛ). Исследования доказывают, что при отмене использования ИВЛ хронических гиперкапнических больных с сопутствующей анемией уже одна только трансфузия крови приводит к снижению работы дыхательной мускулатуры, что выражается в снижении вентиляции [29]. Таким образом, переливание крови помогает прекратить применять ИВЛ у части пациентов [30].

Абсолютная величина DO_2 также имеет значение. Прежние попытки улучшить прогноз у пациентов, находящихся на ИВЛ, с помощью супернормальной DO_2 потерпели неудачу [17, 18, 31, 32]. Однако зачастую косвенно повышают подачу кислорода, не придавая этому внимания, например путем назначения катехоламинов [33]. Данные мероприятия, как правило, пропорционально увеличивают МОК, а также вентиляцию. Если из 2 систем – сердца или дыхательной мускулатуры – одна уже критически нагружена, то у больных, получающих интенсивную терапию, как правило, критический орган также будет перегружен. Последние резервы, такие как мышечный глюкоген [34–37], в критических органах (сердце, диафрагма) в результате катехоламин-зависимой перегрузки расходуются для повышения доставки кислорода. К тому же, катехоламины повышают расход кислорода [38]. Резервов глюкогена хватает, в зависимости от перегрузки, на 1-2 дня. Наоборот, снижение потребления кислорода, например посредством назначения седативных препаратов, с контролируемой вентиляцией (уменьшение мышечного тонуса и выключение дыхательной мускулатуры) ведет к уменьшению нагрузки на сердце [39, 40], что в критических ситуациях, таких как инфаркт миокарда с отеком легких, имеет благоприятные последствия. Одновременное назначение катехоламинов может снова ухудшить результат. Однако есть исключение – у пациентов после операции с нарушением обеспечения кислородом в ране вследствие разреза сосудов. У таких больных повышение подачи кислорода или PaO_2 может снижает выраженность инфекционного процесса в ране [41, 42]. Посредством увеличения количества физически растворимого кислорода, вероятно, уменьшаются анаэробные участки в районе раны.

Предельные значения CaO_2

Недостаточное понимание значения CaO_2 в интенсивной медицине, по-видимому, связано с отсутствием простых прямых методов измерения данного показателя. CaO_2 можно рассчитать с помощью показателей SaO_2 и гемоглобина (рис. 3), при этом следует использовать оксиметрические показатели SaO_2 – они более точны, чем расчетные данные на основе анализа газов крови [43, 44]. Кроме того, пока не определены нормы CaO_2. На рис. 5 показана номограмма для расчета CaO_2 исходя из сатурации и гемоглобина. Предельные значения CaO_2 основаны на данных литературы [45–52]. Это показатели, при

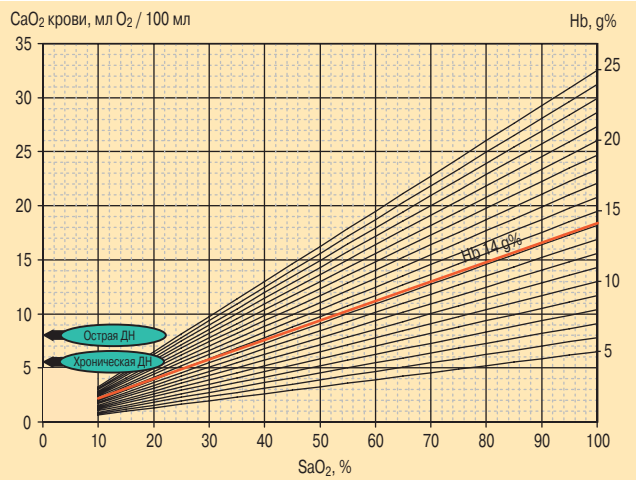


Рис. 5. Номограмма CaO_2 (в зависимости от SaO_2 и Hb)
Примечание: ДН – дыхательная недостаточность.

которых организм на периферии переключается на анаэробный обмен веществ и в которых гипоксия достигает критического предела. При этом необходимо учитывать, возникает ли гипоксическая ситуация внезапно или является хронической. В последнем случае компенсаторные механизмы повышают резистентность организма к гипоксии. В любом случае предельное значение намного ниже, чем принято в интенсивной терапии. Если другие органы здоровы, то в острой ситуации, при уменьшении CaO_2 в 2 раза, сохраняется большая вероятность безопасности. У обычно здорового, адаптированного к гипоксемии пациента критическое значение должно было бы составлять $^1/_3$ нормального значения. В пользу этого предположения говорит также то, что у пациентов с анемией без тяжелых форм сердечной недостаточности или недостаточности дыхательной мускулатуры, находящихся в отделениях интенсивной терапии, ненужное увеличение CaO_2 посредством переливания крови не приносит пользы [22, 28].

CaO_2 имеет ключевое значение для определения фактического обеспечения органов кислородом. CaO_2 должно играть большую роль при терапевтических решениях во избежание избыточного лечения, особенно в отделениях интенсивной терапии.

Литература

1. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann. Intern. Med. 1980; 93: 391–398.
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet 1981; 1: 681–686.
3. *Roussos C., Koutsoukou A.* Respiratory failure. Eur. Respir. 2003; 47: 3–14.
4. *Begin P., Grassino A.* Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 905–912.
5. *Köhler D., Schönhofer B., Haidl P., Kemper P.* Ursache und "Therapie" der Hyperkapnie. Pneumologie 2000; 54: 434–439.
6. *Köhler D., Schönhofer B.* How important is the differentiation between apnea and hypopnea? Respiration 1997; 64 (suppl. 1): 15–21.
7. *Nappi J.* Anemia in patients with coronary artery disease. Am. J. Health Syst. Pharm. 2003; 60: 4–8.
8. *Palevsky H.I., Fishman A.P.* Chronic cor pulmonale. Etiology and management. J. A. M. A. 1990; 263: 2347–2353.
9. *Schönhofer B., Sonneborn M., Haidl P. et al.* Comparison of two different modes for non-invasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. Eur. Respir. J. 1997; 10: 184–191.
10. *Schönhofer B.,Wallstein S., Wiese C., Köhler D.* Noninvasive mechanical ventilation improves endurance performance in patients with chronic respiratory failure due to thoracic restriction. Chest 2001; 119: 1371–1378.
11. *Murray J.F., Nadel J.A., Murray R.* Textbook of respiratory medicine. Philadelphia, London: WB Saunders; 2000.
12. *Timms R.M., Tisi G.M.* The effect of short-term oxygen supplementation on oxygen hemoglobin affinity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131: 69–72.
13. *Howald H., Pette D., Simoneau J.A. et al.* Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. Int. J. Sports Med. 1990; 11: 10–14.
14. *Simon L.M., Robin E.D., Phillips J.R. et al.* Enzymatic basis for bioenergetic differences of alveolar versus peritoneal macrophages and enzyme regulation by molecular O_2. J. Clin. Invest. 1977; 59: 443–448.
15. *Terrados N., Jansson E., Sylven C., Kaijser L.* Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? J. Appl. Physiol. 1990; 68: 2369–2372.
16. *Schonhofer B., Barchfeld T.,Wenzel M., Kohler D.* Longterm effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure. Thorax 2001; 56: 524–528.
17. *Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H. et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 1717–1722.
18. *Hayes M.A.,Timmins A.C.,Yau E.H. et al.* Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. Crit. Care Med. 1997; 25: 926–936.
19. *Lorente J.A., Landin L., De Pablo R. et al.* Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. Crit. Care Med. 1993; 21: 1312–1318.
20. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W.* Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003; 107: 223–225.
21. *Felker G.M., Gattis W.A., Leimberger J.D. et al.* Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 625–628.
22. *Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N. Engl. J. Med. 1999; 11; 340: 409–417.
23. *Hebert P.C., Yetisir E., Martin C. et al.* Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? Crit. Care Med. 2001; 29: 227–234.

24. *Khanna M.P., Hebert P.C., Fergusson D.A.* Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion. Transfus. Med. Rev. 2003; 17: 110–119.
25. *Litmathe J., Boeken U., Feindt P., Gams E.* Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 51: 17–21.
26. *Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J. et al.* The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. Am. J. Med. 2003; 114:112–119.
27. *Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al.* The effect of correction of mildanemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1775–1780.
28. *Hebert P.C.,Wells G., Marshall J. et al.* Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian Critical Care Trials Group. J. A. M. A. 1995; 273: 1439–1444.
29. *Schöonhofer B., Wenzel M., Geibel M., Köohler D.* Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit. Care Med. 1998; 26: 1824–1828.
30. *Schöonhofer B., Bohrer H., Köohler D.* Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. Anaesthesia 1998; 53: 181–184.
31. *Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO_2 Collaborative Group. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1025–1032.
32. *Heyland D.K., Cook D.J., King D. et al.* Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. Crit. Care Med. 1996; 24: 517–524.
33. *Notterman D.A.* Inotropic agents. Catecholamines, digoxin, amrinone. Crit. Care Clin. 1991; 7: 583–613.
34. *Connett R.J., Honig C.R., Gayeski T.E., Brooks G.A.* Defining hypoxia: a systems view of VO_2, glycolysis, energetics, and intracellular PO_2. J. Appl. Physiol. 1990; 68: 833–842.
35. *Ferguson G.T., Irvin C.G., Cherniack R.M.* Relationship of diaphragm glycogen, lactate, and function to respiratory failure. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 926–932.
36. *Lockhat D., Roussos C., Ianuzzo C.D.* Metabolite changes in the loaded hypoperfused and failing diaphragm. J. Appl. Physiol. 1988; 65: 1563–1571.
37. *Wasserman K.* The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129: 35–40.
38. *Gilbert E.M., Haupt M.T., Mandanas R.Y. et al.* The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 134: 873–878.
39. *Hussain S.N., Roussos C.* Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. J. Appl. Physiol. 1985; 59: 1802–1808.
40. *Viires N., Sillye G., Aubier M. et al.* Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. J. Clin. Invest. 1983; 72: 935–947.
41. *Greif R., Akca O., Horn E.P. et al.* Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 161–167.
42. *Lobo S.M., Salgado P.F., Castillo V.G. et al.* Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. Crit. Care Med. 2000; 28: 3396–3404.
43. *Jensen L.A., Onyskiw J.E., Prasad N.G.* Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. Heart Lung 1998; 27: 387–408.
44. *Kelleher J.F.* Pulse oximetry. J. Clin. Monit. 1989; 5: 37–62.
45. *Bernstein D., Teitel D.F.* Myocardial and systemic oxygenation during severe hypoxemia in ventilated lambs. Am. J. Physiol. 1990; 258: 1856–1864.
46. *Borgia J.F., Horvath S.M.* Effects of acute prolonged hypoxia on cardiovascular dynamics in dogs. J. Appl. Physiol. 1977; 43: 784–789.
47. *Grubbstrom J., Berglund B., Kaijser L.* Myocardial oxygen supply and lactate metabolism during marked arterial hypoxaemia. Acta Physiol. Scand. 1993; 149: 303–310.
48. *Kaijser L., Grubbstrom J., Berglund B.* Myocardial lactate release during prolonged exercise under hypoxaemia. Acta Physiol. Scand. 1993; 149: 427–433.
49. *Mazer C.D., Stanley W.C., Hickey R.F. et al.* Myocardial metabolism during hypoxia: maintained lactate oxidation during increased glycolysis. Metabolism 1990; 39: 913–918.
50. *Roach R.C., Koskolou M.D., Calbet J.A., Saltin B.* Arterial O_2 content and tension in regulation of cardiac output and leg blood flow during exercise in humans. Am. J. Physiol. 1999; 276: 438–445.
51. *Taylor P.M.* Effects of hypoxia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. Res. Vet. Sci. 1999; 66: 39–44.
52. *Todd M.M., Wu B., Maktabi M. et al.* Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. Am. J. Physiol. 1994; 267: H2025–H2031.
53. *Faraci F.M., Kilgore D.L. Jr., Fedde M.R.* Oxygen delivery to the heart and brain during hypoxia: Peking duck vs. bar-headed goose. Am. J. Physiol. 1984; 247: R69–R75.
54. *Hayes M.A., Yau E.H., Timmins A.C., Hinds C.J.,Watson D.*: Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. Chest 1993; 103: 886–895.
55. *Wu W.C., Rathore S.S., Wang Y. et al.* Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1230–1236.

Поступила 29.10.07
© Келер Д., 2008
УДК 616.008.922.1-074

Н.Е.Чернеховская[1], *С.А.Бурова*[2–4], *А.В.Поваляев*[5]

Актиномикоз бронхов и легких

1 – Российская медицинская академия последипломного образования, Москва;
2 – Национальная академия микологии, Москва;
3 – Центр глубоких микозов, Москва;
4 – ГКБ № 81, Москва;
5 – ГКБ № 52, Москва

N.E.Chernekhovskaya, S.A.Burova, A.V.Povalyaev

Actinomycosis of the lungs and bronchi

Актиномикоз легких считается одной из наиболее тяжелых форм пневмомикоза. Впервые его описал *J.Israel* в 1878 г. В различных источниках и классификациях актиномикоз обозначается также терминами "глубокий микоз", "псевдомикоз", "актинобактериоз", "лучисто-грибковая болезнь" и др.

Ученые длительное время обсуждали признаки истинного возбудителя актиномикоза, отдавая приоритет то аэробным, то анаэробным актиномицетам. Термин "лучистый грибок" до сих пор вносит путаницу в понимание природы возбудителя, т. к. актиномицеты по химическому составу оболочки и протоплазмы, строению ДНК и ультраструктуре клетки (отсутствие ядра, наличие нуклеотидов, вакуолей, волютиновых гранул, лизосом, преобладание в оболочке аминосахаров, аминокислот), а также по чувствительности к антибактериальным препаратам и ряду других признаков относят к прокариотам, а именно бактериям. Тем не менее с эукариотами, т. е. грибами, актиномицеты роднит наличие дифференцированного воздушного мицелия с разными типами ветвления, органов плодоношения в виде спор, некоторых грибковых ферментов, а также способность к синтезу физиологически активных веществ. Из-за этой двойственности положение актиномицет в систематике микроорганизмов часто менялось, в 30–40-х гг. XIX в. их даже называли "промежуточными".

Таким образом, возбудителями актиномикоза являются грамположительные бактерии – микроаэрофильные, аэробные и анаэробные актиномицеты, которые широко распространены в природе. Они составляют 65 % от общего числа микроорганизмов почвы и обнаруживаются в воде, в том числе в водопроводной и ключевой, в горячих (до 65 °С) минеральных источниках, на растениях, каменистых породах и даже в песках Сахары.

Входными воротами при экзогенном заражении являются повреждения кожи, слизистых оболочек, костных и мягких тканей. Актиномицеты также обитают в организме человека, контаминируя полость рта, крипты миндалин, респираторный, генитальный и желудочно-кишечный тракт, и являются источником эндогенного заражения. Они сапрофитируют у практически здоровых людей и при определенных условиях становятся патогенными. Присоединение других бактерий влияет на вирулентные свойства актиномицет.

В развитии торакального актиномикоза значительную роль играют предшествующие факторы: травмы грудной клетки, хирургические операции, огнестрельные ранения, хронические воспалительные и нагноительные заболевания легких, туберкулез легких и др. При благоприятных условиях вокруг внедрившихся актиномицет медленно формируется специфическая гранулема с множеством микроабсцессов и образованием характерных извитых свищевых ходов. При этом поражаются мягкие ткани грудной клетки, легкие, средостение, лимфатические узлы, плевра, ребра, грудина.

Актиномикоз отличается разнообразием клинических проявлений, что связано со стадийностью развития специфического процесса: инфильтрат, абсцедирование, образование фистулы, рубцевание. Торакальный актиномикоз может протекать по типу катарального или гнойного бронхита, плевропневмонии, абсцесса легкого, осумкованного плеврита, остеомиелита ребер. Иногда он симулирует новообразование легкого. Актиномикотический трахеит характеризуется затруднением дыхания и инспираторной одышкой, что связано с уменьшением просвета и деформацией трахеи за счет гранулематозного актиномикотического процесса, который может распространяться и на мягкие ткани шеи. Актиномикотический бронхит, как правило, развивается на фоне хронического бронхита, а также после химических и травматических поражений бронхов и характеризуется упорным кашлем с мокротой, высокой температурой, колющими болями в грудной клетке.

Наиболее частыми клиническими симптомами актиномикоза легких являются боли в грудной клетке, кашель, часто – кровохарканье, подъем температуры, формирование в области грудной стенки выступающего инфильтрата, иногда с участками абсцедирования, или свищей с гнойно-сукровичным отделяемым и гранулематозными актиномикотическими разрастаниями в области устьев. При фистулографии определяются разветвленные свищевые ходы.

Рентгенологически микозные пневмонии проявляются инфильтратами в паренхиме легкого односторонней или двусторонней локализации, преимущественно с распадом. Легочный рисунок деформирован по тяжисто-петлистому типу за счет перибронхиального и интерстициального фиброза. Иногда отмечается аденопатия корней легких и средостения, плеврит.

При поражении легочной паренхимы наблюдается картина, характерная для пневмонической инфильтрации, но, как правило, без четкого ограничения по сегментам. От банальной пневмонии эти изменения отличаются длительным течением и отсутствием быстрой реакции на антибактериальные препараты. На фоне инфильтрата нередко появляются очаги распада и расплавления в виде просветлений различных размеров и формы.

В Центре глубоких микозов (проф. *С.А.Бурова,* ГКБ № 81, Москва) наблюдали 23 больных торакальным актиномикозом. У 19 пациентов отмечалось поражение грудной стенки в виде инфильтратов и свищевых ходов с гнойным отделяемым, у 4 из них в актиномикотический процесс была вовлечена ткань легкого, у 6 человек выявлен актиномикотический остеомиелит грудины и / или ребер. У 4 больных диагностирована медиастинально-легочная форма актиномикоза, которая проявлялась кашлем, кровохарканьем, повышением температуры.

У 11 (47,8 %) больных заболевание началось после травмы грудной клетки в результате автомобильной катастрофы, длительного давления в области спины твердым предметом, находящимся в рюкзаке, укола гвоздем, удара во время драки и т. д. У 5 (21,7 %) женщин актиномикоз появился на месте операционного вмешательства после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы. Из 4 больных с медиастинально-легочной формой у 2 (8,7 %) пациентов актиномикоз развился на фоне инфильтративного туберкулеза, у 2 (8,7 %) человек – на фоне абсцесса легкого.

Рис. 1. Актиномикоз легких. Медиастинально-легочная форма
Примечание: обзорная рентгенограмма грудной клетки. В верхней доле левого легкого участки инфильтрации интенсивного характера с нечеткими контурами, расположенные преимущественно парамедиастинально, сливаются с тенью средостения и корнем легкого.

Рис. 2. Бронхит III степени интенсивности воспаления

При медиастинально-легочной форме на рентгенограммах выявляются участки инфильтрации легочной ткани интенсивного характера, с нечеткими контурами, расположенные преимущественно парамедиастинально, сливаясь с тенью средостения и корнем легкого (рис. 1).

Во время бронхоскопии слизистая оболочка бронхов ярко гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок не прослеживается. Устья сегментарных бронхов сужены за счет отека слизистой оболочки, заполнены очень густым гнойным секретом, который с трудом удаляется с помощью отсоса (рис. 2).

Во время исследования берется материал для микроскопического исследования и для посева на питательные среды, которое включает микроскопию и посев на питательные среды мокроты, промывных вод бронхов, отделяемого из свищей, пунктатов из поверхностных абсцессов и более глубоких очагов. Гистологическое исследование биопсийного материала достаточно информативно и важно для дифференциальной диагностики. Материал можно окрашивать гематоксилином и эозином, по *Цилю–Нильсену, Гомори–Грокотту, Романовскому–Гимзе, Грамму–Вейгерту, Мак-Манусу* (рис. 3).

В Центре глубоких микозов разработаны, подтверждены патентами РФ, а также свидетельствами на изобретения и более 50 лет успешно применяются унифицированные схемы лечения актиномикоза различных локализаций, которые включают:

- противомикробную терапию антибиотиками и сульфаниламидами (короткими курсами);
- иммунотерапию актинолизатом – специфическим препаратом, изготовленным из актиномицет;

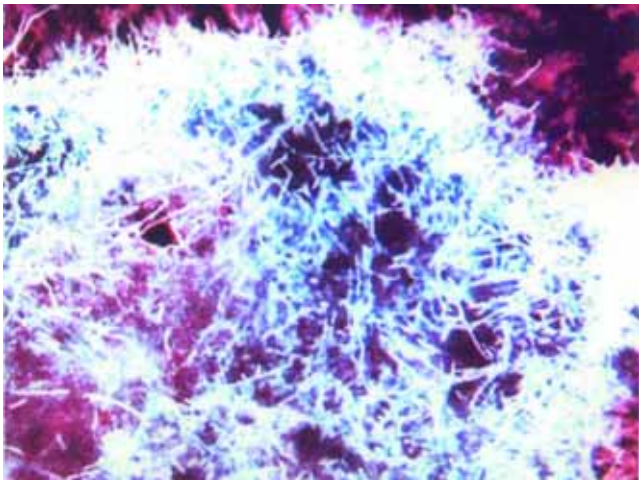


Рис. 3. *Actinomyces israelli*. Окраска по Гомори–Грокотту; × 500

- общеукрепляющие средства, физиотерапевтические процедуры (за исключением тепловых);
- хирургические методы.

Антибиотикотерапия актиномикоза оправдана высокой чувствительностью актиномицет к антибиотикам и частым присутствием в очаге другой бактериальной неспецифической флоры (> 60 % случаев). В подтверждение эффективности этого метода достаточно указать на тот факт, что до эры антибиотиков смертность от торакального актиномикоза была > 80 %, а в дальнейшем этот показатель снизился до 18 %.

В соответствии с чувствительностью к антибиотикам используют препараты пенициллинового ряда, а также тетрациклины, аминогликозиды и цефалоспорины в максимальных суточных дозах на протяжении 10–14 дней, причем преимущественно в период обострения процесса. С целью воздействия на анаэробы применяют метронидазол и клиндамицин. Хороший противовомикробный эффект обеспечивают сульфаниламидные препараты.

Актинолизат представляет собой стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицетов, содержащий продукты аутолиза и метаболизма этих микроорганизмов. В эксперименте обнаружено, что актинолизат через специфические внутриклеточные рецепторы иммунокомпетентных клеток воздействует на иммунную систему, стимулирует продукцию антител к различным инфекциям, разрушает актиномицеты в актиномикотической гранулеме, повышает резистентность организма, оказывает противовоспалительное действие, усиливает аппетит, снимает усталость.

Актинолизат вводят внутримышечно 2 раза в неделю по 3 мл. При актиномикозе курс насчитывает 20–25 инъекций, последующие курсы проводят с интервалом в 1 месяц. Количество курсов – от 2 до 6, зависит от формы и тяжести заболевания. Через 1 месяц после клинического выздоровления для предупреждения рецидива проводят профилактический курс (5–15 инъекций).

Благодаря терапии актинолизатом удалось значительно снизить объем применяемых антибактериальных препаратов и избежать нежелательных побочных действий. Смертность от торакального актиномикоза при этом снизилась в 3-4 раза.

В комплексное лечение актиномикоза включают также общеукрепляющие и симптоматические средства, по показаниям – детоксикационные процедуры, ультразвуковую терапию, в предоперационном периоде – промывание свищей растворами антисептиков.

Хирургическое лечение в остром периоде актиномикоза противопоказано, т. к. процесс прогрессирует и приобретает распространенные формы. Оперативное вмешательство требует специальной подготовки, как было описано выше. При актиномикозе легких и колонизации легочных каверн актиномицетами производят лобэктомию, вскрытие и дренирование гнойных полостей и очагов распада.

Благодаря применению комплексного медикаментозного и хирургического лечения выздоровление наступило у 21 из 23 больных (91,3 %).

Однако лечение висцерального актиномикоза, особенно тяжелых форм, остается затруднительным из-за позднего поступления больных в специализированные отделения, длительной интоксикации и развития необратимых изменений в органах и тканях.

Литература

1. *Бурова С.А.* Торакальный актиномикоз. Лечащий врач 2005; 8: 30–32.
2. Применение актинолизата в клинической практике: Пособие для врачей. М.: ООО "Типография ФНПР"; 2005.
3. *Чучалин А.Г.* (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2007; т. 1, 2.
4. *Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю.* Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех; 2003. 199 с.
5. *Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В.* Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. М.: "МЕДпресс-информ"; 2007.

Поступила 05.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233/24-002.828

А.Г.Чучалин

Модель подготовки врача респираторной медицины

A.G.Chuchalin

An educational model of respiratory physicians

Анатомия легких

Знания

Развитие легких и их отдельных компартментов. Дыхательные пути. Легочное кровообращение. Терминальные респираторные единицы: клетки 1-го и 2-го типов. Взаимоотношение клеток 1-го и 2-го типов *in vivo* и *in vitro*. Иннервация легких. Макрофаги и лимфоциты в легочном пространстве. Количественная морфология.

Что должен уметь врач?

Описать анатомическую структуру легких. Отличать верхние дыхательные пути от нижних. Знать особенности развития легких у человека. Описать макрофагическую систему легких. Описать лимфоассоциированную легочную ткань.

Уровень компетенции врача

Анатомически правильно описать локализацию патологического процесса (пневмония, рак, туберкулез и т. д.).

Эмбриология и развитие легких

Знания

Стадии развития легких. Ранние этапы развития легких: GATA-6, HNF-3β, Nkx-2.1 (фактор транскрипции-1 тироида), факторы роста фибробластов и рецепторы, детерминанты лево-право, морфогенетический белок костного мозга, *retinoic acid*, N-ацетилглюкозаминилтрансфераза-1. Деление легких на 2-м этапе эмбриогенеза. Развитие легочных сосудов: активация рецепторов киназ и сигнальной системы TGF-β/BMP, эндотелиальные факторы роста, интегрины, кавеолин 1\2. Образование альвеол: факторы роста тромбоцитов и их рецепторов, эластин, фибриллин-1, ингибиторы киназ циклина, глюкокортикоиды, гены дифференцировки 1-го и 2-го типов клеток.

Что должен уметь врач?

Описать стадии развития легких и отдельных его компартментов, а также генетический контроль за развитием легких.

Уровень компетенции

Умение диагностировать аномалии развития легких и знать синдромы, появление которых обусловлено генетическими дефектами.

Генетические подходы к заболеваниям легких

Знания

Законы Менделя. Генетическая карта, генетический анализ легочных заболеваний: факторы риска, генетическое сканирование, анализ кандидатов генов. Сравнительная геномика, современные информационные системы в генетике.

Что должен знать врач?

Иметь представление о генетической предрасположенности к болезням органов дыхания, полиморфизме генов и эффективности лекарственных средств (ЛС). Диагностировать болезни в патогенезе, ведущий механизм которых связан с мутацией гена (муковисцидоз, эмфизема легких, рак легких, первичная цилиарная дискинезия и др.).

Уровень компетенции

Поставить диагнозы генетически обусловленных заболеваний, провести сбор анамнеза с целью выявить генетическую предрасположенность к легочному заболеванию.

Респираторная физиология

Знания

Вентиляция, кровообращение, обмен газов. Вентиляция: легочные объемы, общая и альвеолярная вентиляция, анатомическое мертвое пространство, физиологическое мертвое пространство, неравномерность вентиляции. Кровообращение: давление в легочных сосудах, резистенция легочных сосудов, распределение кровотока по легочным сосудам, активный контроль легочного кровообращения, повреждение легочных капилляров, метаболическая функция легочного кровообращения. Обмен газов: гиповентиляция, лимитирующие факторы при диффузии газов, шунт, вентиляционно-перфузионное взаимоотношение, транспорт газов.

Что должен уметь врач?

Исследовать вентиляционную функцию легких и описать патологические изменения. Исследовать легочное кровообращение и интерпретировать патологические изменения, уметь исследовать параметры

газообменной функции легких и интерпретировать изменения.

Уровень компетенции

Клиническая трактовка изменений в вентиляционной, газообменной функции, а также нарушений легочного кровотока.

Механика дыхания и энергетическое обеспечение дыхания

Знания

Принципы измерения потока, объемов, давления. Респираторная система при статических условиях: эластические свойства. Респираторная система при динамических условиях: сопротивление потоку, кривая "поток–объем" и ограничение экспираторного потока; частотно зависимый эффект. Функция грудной клетки. Энергетика: кислородная цена дыхания, работа дыхания, эффективность, ток крови, утомление. Интерреакция между легкими и грудной клеткой: механические факторы и их роль в легочных объемах, распределение легочных объемов и легочная вентиляция. Респираторные механизмы в период проведения искусственной вентиляции легких: динамическая гиперинфляция, внутренние механизмы положительного давления в конце фазы выдоха, техника измерения дыхания при быстрой и кратковременной окклюзии дыхательных путей, статическое взаимоотношение между объемом и давлением.

Что должен уметь врач?

Оценить энергетические затраты дыхания, измерить эластические свойства легких, определить комплаенс. Дать клиническую интерпретацию зависимости объема и давления. Предусмотреть профилактику баротравмы при проведении механической вентиляции.

Уровень компетенции

Должен быть достаточно высоким, т. к. речь идет о таких клинических проблемах, как синдром утомления дыхательных мышц, баротравма при проведении механической вентиляции легких, констатация инвалидности пациентов с заболеваниями дыхательной системы.

Легочное кровообращение и регуляция водно-электролитного обмена

Знания

Анатомия: общая характеристика, циркуляция бронхиального дерева, интерфаза "кровь–газ", легочная гемодинамика, давление в легочных сосудах, сопротивление в легочных сосудах, комплаенс легочных сосудов, легочная перфузия, ответ сосудов легких на гипоксию, нейральный механизм контроля за дыханием, гуморальная регуляция резистентности легочных сосудов. Обмен воды и растворов: транскапиллярный обмен, место, где происходит обмен воды и растворимых солей, лимфатические легочные сосуды, легочный интерстиций, трансваскулярный транспорт плазменных молекул, проницаемость эндотелия капилляров, патогенез отека легких.

Что должен уметь врач?

Индивидуально оценить и интерпретировать легочное кровообращение, провести дифференциальный диагноз между кардиогенным и некардиогенным отеком легких.

Уровень компетенции

Оказание эффективной лечебной помощи больным с кардиогенным и некардиогенным отеком легких. Индивидуальный диагноз легочного кровообращения.

Кислотно-щелочное равновесие

Знания

Респираторные и метаболические параметры, номенклатура заболеваний в зависимости от нарушений в системе кислотно-щелочного равновесия (КЩР), компенсация, ацидификация конденсата выдыхаемого воздуха, роль почек в регуляции КЩР, внеклеточные буферы и эффект температуры. Метаболический ацидоз: концепция анионного разрыва, причины, гиперхлоремический ацидоз, ацидоз при разведении, клинические проявления, терапия. Метаболический алкалоз: причины, клинические проявления, терапия. Респираторный ацидоз: причины, клинические проявления, терапия. Респираторный алкалоз: причины, клинические проявления, терапия.

Что должен уметь врач?

Диагностировать нарушения в кислотно-щелочном равновесии, уметь объяснить причину их появления и назначить терапию для их устранения.

Уровень компетенции

Уметь установить дифференциальный диагноз и провести адекватное лечение, определить параметры оценки эффективности проводимого лечения.

Респираторная фармакология

Знания

Интеракция клеток в легких: эндотелий сосудов, эпителий дыхательных путей, клетки воспаления, нервы. Рецепторы: классификация, подтипы рецепторов, перекрестная реакция (*gross talk*). Интеракция "рецептор–ЛС": радиолиганды, агонисты и антагонисты. Регуляция рецепторов: десенситизация, стероидные модуляции, легочные заболевания, контроль транскрипции. Ионные каналы: кальциевые, калиевые, натриевые. Энзимы. Фармакокинетика: абсорбция, распределение, клиренс. Пути доставки ЛС: ингаляционный, пероральный, парентеральный. Фармакология автономной нервной системы: обзор иннервации дыхательной системы, афферент-

ные нервы, холинергические нервы, нейрогенное воспаление, бронходилатирующие нервы, нейральный контроль при заболеваниях легких. Медиаторы воспаления. Факторы транскрипции.

Что должен уметь врач?

Интерпретировать различные типы нейрогенных механизмов при клинических проявлениях легочных заболеваний. Обосновать назначение ЛС с позиции их возможного взаимодействия с рецепторами, медиаторами воспаления, ионными каналами. Владеть знаниями по способам доставки ЛС.

Компетенция

Индивидуальное назначение ЛС, исходя из механизмов их патогенетического действия и фармакокинетики.

Фармакология дыхательных путей

Знание

Бронходилаторы: агонисты β-рецепторов, теофиллин, антихолинергические препараты, новые бронходилаторы. Базисные противовоспалительные ЛС: кортикостероиды, кромоны. Антагонисты медиаторов: антигистаминные препараты, антилейкотриеновые ЛС. Стероид-спаринговые лекарственные средства: метотрексат, препараты золота, циклоспорин А, иммуноглобулин для внутривенного введения, иммунотерапия, антииммуноглобулин Е. Новые ЛС в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): ингибиторы энзимов, новые противовоспалительные ЛС, генная терапия, антиаллергические препараты, антагонисты медиаторов. Другие ЛС: мукорегуляторы, противокашлевые, стимуляторы вентиляционной функции легких. Препараты, противопоказанные при заболеваниях органов грудной клетки: седативные, блокаторы β-рецепторов, аспирин и другие ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, местные анестетики.

Что должен уметь врач?

Назначить ЛС, основываясь на индивидуальной картине болезни и индивидуальной переносимости лекарственных средств.

Компетенция

Разработать программу лечения в зависимости от патологии органов дыхания и индивидуальных особенностей больного человека.

Фармакология легочного кровообращения

Знание

Регуляция тонуса сосудов малого круга кровообращения: низкий базальный тонус сосудов, эндотелиальные факторы дилатации, отсутствие сигнала вазоконстрикции. Регуляция тонуса гладких мышц сосудов малого круга кровообращения: сенситизация к кальцию, ингибиция миозиновых фосфатаз в области светлых частей, полимеризация актина, десенситизация кальция. Вазоконстрикторная реакция на гипоксию: чувствительность к кислороду, кальциевые сигналы, сенситизация кальцием при вазоконстрикторной реакции на гипоксию. Легочная гипертензия: классификация, вазоконстрикция, патобиология, киназа-зависимые эффекты вазоконстрикции. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: вазодилаторы, антагонисты эндотелиновых рецепторов 1, адъювантная терапия, оценка эффективности проводимой терапии.

Что должен уметь врач?

Интерпретировать показатели легочной гемодинамики. Дифференцировать различные формы легочной гипертензии, назначить лечение, оценить эффективность и нежелательные побочные реакции на проводимую терапию.

Компетенция

Провести дифференциальную диагностику при синдроме легочной гипертензии, выделить наследственные формы и при неэффективности обычной терапии использовать существующие международные рекомендации.

Механизмы защиты

Знания

Сурфактант: композиция липидов, протеинов, сурфактант-протеин А, сурфактант-протеин В, сурфактант-протеин С, сурфактант-протеин D. Секреция и экстрацеллюлярный процесс сурфактанта. Абнормальность сурфактанта при легочных заболеваниях: первичный дефицит сурфактанта новорожденных, генетический дефект сурфактанта В, генетический дефект сурфактанта С и мутация. Острый респираторный дистресс-синдром: пневмония, интерстициальные заболевания легких, обструктивные заболевания легких. Терапия сурфактантом при остром респираторном дистресс-синдроме: препараты сурфактанта и дозы, системы доставки, эффект при механической вентиляции легких.

Что должен уметь врач?

Знать современное состояние проблемы сурфактанта, уметь выявлять больных с дефицитом сурфактанта и назначать терапию данной группой ЛС.

Компетенция

Применять сурфактант в комплексе с другими методами лечения больных с острым респираторным дистресс-синдромом.

Транспорт жидкости через эпителий альвеол и дистального отдела дыхательных путей

Знания

Легочный эпителий и его роль в абсорбции жидкости, доказательства активной роли эпителия дистального

отдела дыхательных путей в регуляции движения жидкости, процесс регуляции движения жидкости. Механизмы, с которыми связан процесс нарушения жидкости, особенно при развитии отека легких.

Что должен уметь врач?

Оценить патологический процесс накопления жидкости в легочных структурах, дифференцировать кардиогенный и некардиогенный отек легких.

Компетенция

Назначить лечение для разрешения синдрома скопления жидкости в легких.

Продукция, секреция и клиренс слизи

Знание

Компоненты и клетки, продуцирующие слизь: компоненты слизи, бокаловидные клетки эпителиального покрова, трахеобронхиальные подслизистые железы. Механизм продукции слизи: эпидермальный фактор роста и активация рецепторов, механизм регуляции рецепторов, продукция муцина через призму дифференцировки клеток. Секреция слизи: механизм секреции слизи, роль субстрата киназ в продукции слизи, интеракция нейтрофилов и бокаловидных клеток. Избыточная продукция слизи при легочных заболеваниях: БА, ХОБЛ, табакокурение, полипы носа, муковисцидоз. Роль некоторых стимулов в продукции слизи: нейтрофилы, механическое повреждение эпителиальных клеток, бактерии и вирусы. Кашель и мукоцилиарный клиренс.

Что должен уметь врач?

Оценить продукцию бронхиального секрета, охарактеризовать его, назначить лечение, регулирующее количество и качество секрета.

Компетенция

Уметь давать клиническую трактовку состоянию мукоцилиарного клиренса.

Моноциты, макрофаги и дендритные клетки легких

Знания

Макрофаги у плода, макрофаги в легких взрослого человека, миграция моноцитов при воспалительном процессе, функциональная дифференцировка макрофагов, легочные дендритные клетки. Функция макрофагов легких и дендритных клеток: альвеолярные макрофаги и макрофаги дыхательных путей, интерстициальные макрофаги, легочные дендритные клетки, макрофаги легочных сосудов.

Что должен знать врач?

Роль и значение легочных макрофагов в развитии легочных заболеваний: туберкулез, саркоидоз, воспалительные бактериальные реакции, участие макрофагов в развитии профессиональных заболеваний органов дыхания.

Компетенция

Владеть современными научными данными в области клеточной биологии, следить за испытаниями клинического применения дендритных легочных клеток.

Иммунное распознавание и иммунный ответ

Знание

Иммунное распознавание: В-клетки и продукция антител, Т-клетки и антиген-презентирующие клетки. Генерация иммунного ответа: активация Т-клеток и участие костимуляторов, подтипы хелперов, коллаборация Т- и В-клеток в продукции антител, регуляция клеточного иммунного ответа. Специфический иммунный ответ легких: популяция Т-лимфоцитов и их трафик в легочную ткань, антителообразующий ответ легочной ткани, клеточный ответ легких на процесс развития воспалительного процесса, цитотоксические реакции легких.

Что должен знать врач?

Особенности формирования иммунного ответа легкими, которое протекает с участием различных подтипов лимфоцитов. Уметь распознать иммунопатологические процессы в легких.

Компетенция

Уметь диагностировать процессы иммунопатологических реакций в органах дыхания и влиять на них. Особое внимание следует уделить иммунодефицитным состояниям.

Патология респираторной системы и воспаление. Общие принципы респираторной патологии

Знание

Общая характеристика повреждения клеток и смерть клеток. Общая характеристика повреждения легких: воспалительные реакции, острая реакция на повреждение, хроническая реакция на повреждение. Повреждение при гипоксии-аноксии; повреждение, обусловленное иммунологической реакцией; повреждение, обусловленное воздействием биологического агента: вирусы, микоплазама, хламидия, риккетсия, бактерии, грибы, простейшие и гельминты. Повреждение, возникшее вследствие воздействия физических факторов: химические соединения, генетические абнормальности, нарушение питательного статуса.

Что должен знать врач?

Уметь диагностировать острое повреждение легких, интерпретировать патологический процесс, объяснить механизмы, лежащие в основе развития синдрома острого повреждения легких.

Компетенция

Диагностика и дифференцированное лечение.

Воспаление, повреждение и регенерация

Знания

Роль липидных медиаторов в воспалительных реакциях легких: арахидоновая кислота и ее дериваты, фактор активации тромбоцитов. Ранний ответ провоспалительными цитокинами: семейство интерлейкина-1, фактор некроза опухоли, цитокины 1-го и 2-го типов. Факторы роста: фактор роста тромбоцитов, инсулин-подобный фактор роста 1, основной фактор роста фибробластов. Цитокины фибротического процесса: трансформирующий фактор роста β, фактор роста соединительной ткани. Хемотаксические цитокины: хемокины, хемокины CXC, хемокины CC. Пептидные медиаторы воспаления: система комплемента, коагуляционный и фибринолитический каскад. Гранулоциты: нейтрофилы, эозинофилы, механизм повреждения ткани нейтрофилами, клиренс гранулоцитов – апоптоз – разрешение воспалительного процесса.

Что должен уметь врач?

Усвоить механизмы воспалительного процесса и роль медиаторов, цитокинов, хемокинов в реализации воспалительных реакций у человека. Знать показания к назначению терапии цитокинами.

Компетенция

Лежит в области знаний в молекулярной биологии, которые дают возможность с современных позиций трактовать воспалительные реакции в респираторной системе. Перспективы применения терапии цитокинами.

История заболевания и физикальное обследование

Знание

Развивать способности к общению с больным человеком и его родственниками. Медицинское обследование: выделить главные жалобы и настоящее заболевание; установить основные жалобы со стороны респираторной системы, семейный и социальный анамнез, историю заболевания, использовать вопросники (одышка, табакокурение, храп и остановка дыхания во время сна, качество жизни и др.). Обследование органов грудной клетки и экстрапульмональные проявления болезни.

Что должен уметь врач?

Собрать анамнез, провести физикальное обследование больного человека, использовать современные клинические рекомендации, посвященные различным проблемам, выделить проблемные вопросы легочного здоровья пациента и назначить соответствующее обследование.

Компетенция

Высокий профессиональный уровень в обследовании больного человека, умение провести дифференциальный диагноз как с другими легочными заболеваниями, так и внелегочными патологическими процессами.

Микробиологическая диагностика нижнего отдела дыхательных путей

Знания

Сбор материала для проведения микробиологического исследования. Прямые методы идентификации возбудителей. Культура микроорганизмов и тесты на их чувствительность к антибактериальным препаратам: бактерии, грибы, микоплазма, хламидии, вирусы. Серологические тесты. Молекулярно-биологические тесты.

Что должен уметь врач?

Правильно собрать мокроту или же другой биологический объект (плевральная жидкость, БАЛ, индуцированная мокрота и т. д.) для микробиологического исследования. Провести бактериоскопическое исследование и уметь распознать грибы, грамположительные и грамотрицательные кокки.

Компетенция

Клиническая микробиология, вирусология, микология. Принятие решения об эрадикации возбудителей. Особое значение имеет диагностика особо опасных инфекционных заболеваний, а также атипичных возбудителей (птичий грипп, новый коронавирус и др.).

Радиологические методы диагностики

Знание

Стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Портативная техника, дигитальная рентгенография, флюороскопия, бронхография, легочная ангиография, бронхиальная ангиография. Ультразвуковое обследование. Компьютерная томография: физические принципы, имидж-дисплей, спиральная и мультислайсовая компьютерная томография, интервенционная компьютерная томография, легочная биопсия. Ядерно-магнитная резонансная томография (ЯМРТ): физические свойства, техника. Протоколы исследования при раке легкого, пневмониях, фиброзе легких, заболеваниях плевры, средостения, редких легочных заболеваниях.

Что должен уметь врач?

Провести рутинное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, интерпретировать полученные данные. Определить другие методы обследования и совместно с имидж-специалистом составить протокол обследования.

Компетенция

Постановка диагноза сложных легочных заболеваний с использованием данных имидж-диагностики.

Бронхоскопия

Знания

Ригидная бронхоскопия, фибробронхоскопия, диагностические показания, терапевтические возмож-

ности. Техника: подготовка больного, бронхоскопический кабинет, премедикация, седация, анестезия, постбронхоскопический период и наблюдение за больным, осложнения.

Что должен уметь врач?

Знать показания и противопоказания к проведению бронхоскопии, подготовить больного к проведению процедуры, наблюдать за пациентом после нее.

Компетенция

Определить показания, использовать полученные данные в диагностических и лечебных целях.

Плевроскопия, торакоскопия и другие инвазивные методы

Знания

Плевроскопия: техника, оборудование, показания, противопоказания, осложнения, подготовка пациента, анестезия, плевродез тальком. Видеоассистирующая торакоспия: показания, подготовка больного к проведению хирургического вмешательства. Медиастиноскопия и проведение биопсии.

Что должен знать врач?

Показания к проведению инвазивных методов диагностики лечения. Подготовка больных к проведению вмешательств в плевральную полость, средостение, биопсии легочной ткани. Ведение пациента после проведения инвазивных процедур.

Компетенция

Показания к проведению инвазивных диагностических методов. Использование полученных данных в диагностическом процессе и при выборе тактики лечения.

Легочные функциональные тесты

Знания

Механические свойства респираторной системы: измерение вентиляционной функции, клинические параметры кривой "поток–объем". Распределение вентиляции: измерение, клиническая интерпретация. Диффузия: измерение диффузионной способности легких, клиническая интерпретация. Регуляция вентиляции: измерение регулирующих процессов, клиническая интерпретация. Вентиляционно-перфузионное соотношение: измерение параметров вентиляции и перфузии, клиническая интерпретация. Газы крови: измерение напряжения газов крови. Проведение функциональных тестов: скрининговое исследование, ответ на провокационные тесты, прогнозирование безопасности авиаперелетов.

Что должен уметь врач?

Провести тесты для исследования вентиляционной функции легких, провокационные тесты, изучить и интерпретировать показатели газового состава крови. Уметь поставить и обосновать функциональный диагноз легких.

Компетенция

Поставить индивидуальный функциональный диагноз пациенту с заболеваниями респираторной системы. Обосновать назначенную терапию, исходя из функциональных нарушений, наметить параметры функции внешнего дыхания (ФВД), которые будут использоваться для мониторирования вентиляционной и газообменной функций легких.

Тесты с физической нагрузкой

Знания

Физиологические параметры респираторной системы, анаэробный порог, тренировка, клиническая интерпретация при ХОБЛ, интерстициальных заболеваниях легких, БА, патологии сосудов малого круга кровообращения.

Что должен уметь врач?

Правильно определить необходимость проведения теста с физической нагрузкой, руководствуясь протоколом обследования больного, обсудить возможность проведения теста на анаэробный порог, установить функциональные параметры инвалидности при заболеваниях органов дыхания, провести экспертизу БА.

Компетенция

Исполнить роль эксперта по оценке нетрудоспособности больного, уточнить параметры функционального диагноза.

Предоперационная подготовка пациента с заболеваниями респираторной системы

Знания

Установить фактор риска сердечных заболеваний у больного с респираторной патологией. Рекомендации по анестезии у больных: абдоминальная хирургия, кардиальная хирургия, торакальная хирургия. Предоперационная оценка состояния больного: табакокурение, БА, остановка дыхания во время сна, ХОБЛ. Резекция легочной ткани и оценка легочной функции в постоперационный период.

Что должен уметь врач?

Необходимо ориентироваться в процессах седации и анестезии у пациентов с заболеваниями респираторной системы, а также правильно оценивать фактор риска легочной патологии, который может сказаться на исходах постоперационного периода.

Компетенция

Минимизировать возможные осложнения в постоперационном периоде, провести предоперационную подготовку.

Установление степени дыхательной недостаточности и инвалидности у больных с заболеваниями респираторной системы

Знания

Роль личности врача в установлении инвалидности. Одышка: шкала одышки, физиологическая корреляция и валидизация. Классификация оценочных шкал инвалидности: устанавливается врачебными обществами. Социальная инвалидность, профессиональные заболевания легких. Клинические подходы к установлению инвалидности: история заболевания, физикальное обследование, лабораторные тесты, специфические методы диагностики (например, аллергия на латекс и др.). Составление заключительного протокола.

Что должен уметь врач?

Выявить больных, которым необходимо назначить группу инвалидности, провести соответствующую экспертизу, оформить должным образом протокол.

Компетенция

Исполнить роль эксперта при установлении инвалидности у больного с патологией органов дыхания.

Одышка

Знания

Определение, язык одышки. Механизм одышки. Оценка степени выраженности одышки: физическая нагрузка как индикатор одышки, ограничение физической нагрузки из-за одышки, качество жизни таких пациентов. Диагностические подходы: история заболевания, физикальное обследование, исследование функции внешнего дыхания. Симптоматическое лечение: тренировка дыхательной мускулатуры, изменение восприятия одышки дыхательным центром, применение лекарственных средств для ее купирования.

Что должен уметь врач?

Оценить степень выраженности одышки, провести дифференциальный диагноз между кардиальной и легочной одышкой, интерпретировать данные ФВД, показатели газового состава крови. Правильно собрать анамнез, используя при этом вопросник и аналоговую шкалу. Владеть методами физической реабилитации, назначить лекарственные средства, способные купировать приступ одышки.

Компетенция

Оценить степень выраженности одышки, установить природу ее возникновения у конкретного пациента, провести дифференциальный диагноз между сердечными, легочными и неврологическими заболеваниями.

Кашель

Знания

Определение кашля, его физиологические аспекты: кашлевые рецепторы, центральные механизмы, механорецепторы. Клинические подходы: исследование частоты и силы кашля, изучение кашлевого рефлекса, исследование частоты и силы кашля, качество жизни больного с кашлем, диагностические программы. Причины острого и хронического кашля: острый кашель, хронический кашель, риносинусит (постназальный синдром), БА и синдромы с гиперэозинофилией, гастроэзофагальный синдром, хронический бронхит, бронхоэктазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, постинфекционный кашель, кашель неизвестной природы. Терапия, подавляющая кашлевой рефлекс: наркотические и ненаркотические противокашлевые препараты, муколитики, экспекторанты, местные анестетики.

Что должен уметь врач?

Обследовать больного с кашлем, установить причину его возникновения, провести дифференциальный диагноз и назначать эффективные противокашлевые ЛС.

Компетенция

Ведение больных с неясной природой кашля.

Боль в грудной клетке

Знания

Измерение боли, нейробиология висцеральной боли: периферические механизмы возникновения, висцеральная гипералгезия, висцеральные сенсорные нейроны, спинальные механизмы висцеральной боли. Синдром боли: плевропульмональные заболевания, заболевания грудной стенки, кардиоваскулярные заболевания, гастроэзофагальные заболевания, психиатрические проблемы в возникновении боли. Дифференциальный диагноз, лечение.

Что должен уметь врач?

Провести обследование больного с болью в грудной клетке, установить причину ее появления и назначить лечение, направленное на купирование боли.

Компетенция

Умение установить дифференциальный диагноз пациенту с синдромом боли в грудной клетке и назначить купирующее ее лечение.

Вирусные инфекционные заболевания респираторной системы человека

Знания

Характеристика вирусов, механизмы защиты от вирусного заболевания. Общая простуда. Фарингит. Ларингит. Острый бронхит. Гриппоподобные заболевания: круп, бронхиолит, пневмония, в том числе и у иммуноскомпроментированных пациентов. Аденовирусы: физикальная, биохимическая и иммунологическая характеристика, эпидемиология и трансмиссия, патогенез, клиническая картина, диагноз, лечение и профилактика. Коронавирусы: физическая, биохимическая и иммунологическая характеристика, эпиде-

миология, патогенез, клиническая картина, диагноз, лечение и профилактика. Цитомегаловирус: физические, биохимические и иммунологические характеристики, патогенез, клиническая картина, диагноз, лечение и профилактика. Хантавирус: физические, биохимические и иммунологические характеристики. Эпидемиология, патогенез, клиническая картина, лечение и профилактика. Вирус простого герпеса: физические, биохимические и иммунологические характеристики вируса. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, клинические проявления, лечение, профилактика. Вирус гриппа: биохимическая, физическая и иммунологическая характеристика. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, клиническая картина, осложнения, лечение, профилактика. Корь: физическая, биохимическая, иммунологическая характеристика. Эпидемиология, пути передачи, патогенез, клинические проявления, лечение и профилактика. Человеческий вирус метапневмонии: физические, биохимические, иммунологические характеристики вируса. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, лечение и профилактика. Вирус параинфлюенции: физические, биохимические и иммунологические характеристики. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, лечение и профилактика. Респираторно-синцитиальный вирус: физические, биохимические и иммунологические характеристики. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, клиническая картина, лечение и профилактика. Риновирус: физические, биохимические и иммунологические характеристики. Эпидемиология, трансмиссия, патогенез, клиническая картина, лечение и профилактика. Вирус *Varicella-Zoster*: эпидемиология, трансмиссия, патогенез, клиническая картина, лечение, профилактика.

Что должен уметь врач?

Эта группа заболеваний наиболее распространена в клинической практике. Врач должен диагностировать их, уделив особое внимание осложненным случаям и больным с атипичным течением гриппоподобного заболевания. В случаях формирования эпидемического очага обязательно контактировать с эпидемиологом, инфекционистом и участвовать в проведении охранительных мер, препятствующих распространению респираторного вирусного заболевания. Врач должен уметь оказать неотложную помощь пациентам с тяжелыми проявлениями болезни, осложненными развитием синдрома острой дыхательной недостаточности.

Компетенция

Уметь провести дифференциальный диагноз среди группы острых вирусных заболеваний респираторного тракта. Оказать эффективную помощь пациентам с осложненным течением заболевания.

Пневмония, абсцесс и эмпиема

Знания

Патофизиология и патология пиогенных воспалительных процессов в легких. Эпидемиология: приобретенная пневмония, нозокомиальная пневмония. Клинические особенности: роль возрастного фактора, типичная и атипичная пневмония. Оценка состояния больного с пневмонией: данные эпидемиологического анамнеза, клиническая картина, лабораторные данные, рентгенография органов грудной клетки, микробиология, инвазивные методы диагностики, дифференциальный диагноз. Терапевтические программы при пневмонии: оценка степени тяжести, выбор антибактериальной терапии, оценка ее эффективности (правило 2-го дня). Наиболее частые возбудители пневмонии: *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella, Anaerobic bacteria, Actinomycosis, Q Fever, Nocardiosis, Burkholderia pseudomallei, Antrax, Tularemia, Plague, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitides*. Абсцесс легких. Эмпиема. Пневмония и резистентность к эмпирической терапии: роль воспалительного процесса, диагностические процедуры, лечебная программа. Профилактика: вакцинация, стратегия профилактики госпитальной и вентиляционно-ассоциированной пневмонии.

Что должен уметь врач?

Поставить диагноз пневмонии, указав на локализацию, распространенность, тяжесть клинических проявлений. Провести дополнительное обследование, чтобы установить этиологию пневмонии, а также роль и значение сопутствующих заболеваний. Выявить в короткий срок (от 3 до 5 дней) атипичное течение заболевания. Выполнить дополнительные диагностические процедуры, чтобы установить природу атипичного течения пневмонии. Коррекция лечения в связи с подобного рода течением пневмонии. Эмпирический выбор антибактериальной терапии и ее обоснование. Диагностика абсцесса легких, лечение консервативное и показания к хирургическим методам лечения. Эмпиема плевры: исходить из современных рекомендаций по ведению таких больных.

Компетенция

Диагностика пневмонии, ее осложнений, обоснование методов лечения, снижение числа больных с затяжным течением пневмонии и ее осложнениях.

Туберкулез и другие микобактериальные заболевания

Знания

Характеристика микобактерий с позиций генетики, клиническая микробиология: кислотоустойчивые бактерии, культура микобактерий, молекулярные пробы в постановке диагноза туберкулеза, первичная и вторичная устойчивость к лекарственным препаратам. Туберкулез: микробиологическая характеристика возбудителя болезни, эпидемиология, трансмиссия, патогенез, факторы риска в развитии туберкулеза, выявление больных с латентными формами, общие проявления, легочный и внелегочный туберкулез. Лечение латентного туберкулеза. Нетуберкулезный

микобактериоз: эпидемиология *Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii,* быстро растущие формы микобактерий.

Что должен знать врач?

В России сохраняется эпидемия туберкулеза, диагноз ставится с большим опозданием. Необходимо активно выявлять больных с активными формами туберкулезной инфекции, исходя из того факта, что больные СПИДом особенно предрасположены к туберкулезу, а также знать современные программы постановки диагноза туберкулеза.

Компетенция

Диагностика туберкулеза при различных формах его проявления.

Грибковые заболевания респираторной системы

Знания

Гистоплазмоз, бластомикоз, коксидиоидомикоз, криптококкоз, аспергиллез, мукомикоз, кандидоз и другие более редкие формы грибковой инфекции: история и эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение.

Что должен знать врач?

Уметь диагностировать грибковые заболевания, провести дифференциальный диагноз, назначить адекватное лечение.

Компетенция

Достигается сложно, т. к. требует специализации в этой области. Необходимо поддерживать профессиональные контакты с микологическими центрами.

Паразитарные заболевания респираторной системы

Знания

Protozoa: амебиаз, малярия, токсоплазмоз. Интестинальные нематоды: аскаридоз, стронголоидоз, *hookworm*; тканевые нематоды: филариоз, дирофилариоз, трихиноз, токсокары. Плетигельминтная инфекция: эхинококкоз, парагонимиазиз, шистоматоз.

Что должен уметь врач?

Исходить из того факта, что паразитарные заболевания довольно широко распространены, уметь их диагностировать и назначить лечение.

Компетенция

Установить дифференциальный диагноз между различными по своим клиническим проявлениям заболеваниям легких и назначить адекватное лечение.

Муковисцидоз

Знания

Определение болезни, история ее описания, эпидемиология, генетические механизмы развития. Патобиология: патология легких, другие патофизиологические изменения со стороны респираторной системы, внелегочные патологические изменения. Патофизиология: протеин, регулирующий функцию хлорных каналов, абнормальный транспорт солей и воды через эпителий респираторной системы, макромолекулы муцина и их продукция при муковисцидозе. Инфекционные заболевания дыхательной системы. Клиническая картина: инфекционные заболевания верхнего и нижнего отделов респираторной системы, осложнения, заболевания поджелудочной железы, болезни гепатобилиарной зоны, заболевания генитальной и мочевыводящей систем. Диагностика. Лечение: амбулаторное, стационарное. Прогноз. Показания к трансплантации.

Что должен знать врач?

Уметь поставить диагноз, описать клинические проявления болезни, провести потовый тест, назначить лечение в связи с инфекцией дыхательной системы. Профилактика обострений при муковисцидозе. Назначить пренатальную диагностику.

Компетенция

Поставить диагноз, исходя из факта генетического заболевания (фенотип-генотип), индивидуализировать диагноз. Определить прогноз, показания к трансплантации.

Бронхоэктазия

Знания

Классификация бронхоэктазии, эпидемиология, патогенез, биофильм. Бронхоэктазия и другие заболевания: острое повреждение легких после инфекционного заболевания, муковисцидоз, заболевания иммунной системы, дефицит α_1-антитрипсина, дискинезия ресничек эпителиальных клеток, заболевания соединительной ткани, врожденные аномалии развития легких, идиопатические легочные заболевания, аспирация и ингаляционное проникновение токсических веществ, аллергический бронхопульмонарный аспергилез, смешанная причина. Диагностическая программа. Лечебная программа: гигиена бронхов, антимикробная терапия, показания к хирургическим методам лечения.

Что должен знать врач?

Первичная и вторичная группы заболеваний, приводящих к развитию бронхоэктазии. Диагностические программы. Лечебные программы.

Компетенция

Установить причину развития бронхоэктазии. Профилактика обострения инфекционного процесса. Показания к хирургическим методам лечения.

Заболевания верхнего отдела дыхательных путей

Знания

Заболевания носа: структура и функция носовых ходов, аллергические и неаллергические заболевания

носа. Параназальные синусы: структура и функция, заболевания параназальной области. Фаринкс и гипофаринкс: анатомия, функция, заболевания. Ларинкс: структура и функция, заболевания.

Что должен уметь врач?

Обследовать верхний отдел дыхательной системы, поставить локальный диагноз и назначить лечение.

Компетенция

Умение обследовать верхний отдел дыхательной системы, поставить локальный диагноз и назначить лечение.

Заболевания внутригрудного отдела дыхательных путей

Знания

Диффузные заболевания: анатомия и физиология дыхательной системы, эпидемиология, бронхиолит, облитерирующий бронхиолит, панбронхиолит, фолликулярный бронхиолит, бронхопульмонарная дисплазия. Локализованные заболевания: неоплазма, бронхиальная компрессия, медиастинальный фиброз, инороднее тело, гранулематозное воспаление бронхов, бронхиолитиазиз, амилоидоз, травма, трахеобронхиальный стент.

Что должен уметь врач?

Диагностировать инороднее тело в дыхательных путях, поставить диагноз бронхиолита, исключить другие редкие заболевания, приводящие к механической обструкции дыхательных путей.

Компетенция

Диагностировать инороднее тело в респираторной системе, бронхиолит и другие заболевания, которые приводят к обструкции дыхательной системы извне.

Биологические аспекты рака легких

Знания

Изменения в структуре хромосом. Супрессия опухоли и ингибиция факторов роста: p53/MDM2/p14ARF, ингибиция ретинобластомы и циклической D-киназы, ген супрессии опухоли – 3p, трансформирующий фактор роста β. Сигналы факторов роста и онкогенов: семейство Ras, Myc онкогены, факторы роста и их рецепторы, факторы ангиогенеза, теломеразы. Экспрессия сигналов роста опухоли, молекулярная корреляция.

Что должен знать врач?

Современные возможности молекулярной диагностики рака легких.

Компетенция

Использовать методы молекулярной диагностики в определении группы высокого риска развития рака легких.

Эпидемиология рака легких

Знания

Этические и расовые факторы риска в развитии рака легких, географические особенности, современные тенденции. Карциогенез: от фокального процесса к инвазивному. Этиология рака легких: факторы внешней среды, профессиональные факторы. Факторы хозяина: генетическая предрасположенность, вирус иммунодефицита, предшествующие заболевания органов дыхания.

Что должен уметь врач?

Знать современную эпидемиологию, стремиться к ранней диагностике рака легких, уметь выявлять факторы риска, использовать современные методы диагностики, включая молекулярно-биологические.

Компетенция

Широкое представление о факторах риска, способствующих развитию рака легких.

Бронхогенная карцинома

Знания

Скрининг рака легких, стадии его развития, неинвазивные методы диагностики стадий рака легких: рентгенография, компьютерная томография, позитрон-эмиссионная компьютерная томография, ЯМРТ, активный поиск метастазов. Инвазивная диагностика: исследование мокроты, фибробронхоскопия, медиастиноскопия. Лечение: прогностические факторы, мелкоклеточный рак легкого и современные лечебные рекомендации, немелконклеточный рак легких и современные рекомендации по лечению. Паллиативное лечение. Паранеопластические синдромы: гематологические изменения, заболевания опорно-мышечной системы, гиперкальциемия, синдром эктопической продукции кортикотропного гормона и другие.

Что должен уметь врач?

Стремиться к ранней диагностике рака легких. В клинической практике могут быть использованы как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики.

Компетенция

Постановка диагноза, который включает стадийность процесса, генетическое маркирование, разработку программы лечения. Прогноз течения болезни и оценка эффективности проводимой терапии.

Лимфома, лимфопролиферативные заболевания и другие злокачественные заболевания с поражением респираторной системы

Знания

Лимфома: лимфома *Ходжкина* и не *Ходжкина*. Лимфопролиферативные заболевания: лимфоидный гранулематоз, ангиоиммунобластичная лимфаденопатия,

болезнь *Кастлеман*, карциноид, саркома, бластома, карциносаркома.

Что должен знать врач?

Провести дифференциальный диагноз между лимфопролиферативными заболеваниями, наметить диагностическую программу, которая включает имидж-диагностику и инвазивные методы.

Компетенция

Данную группу заболеваний сложно диагностировать – необходим высокий уровень подготовки.

Метастатические злокачественные опухоли

Знания

Гематогенная диссеминация, лимфогенная диссеминация, прямая инвазия, внутрибронхиальная диссеминация. Диагностика: симптомы, физикальные признаки, радиологические данные, данные биопсии. Лечение: медикаментозная терапия, хирургические методы лечения.

Что должен уметь врач?

Провести дифференциальный диагноз, обоснованно назначить программу обследования.

Компетенция

Требуется высокий профессиональный уровень для постановки диагноза.

Доброкачественные опухоли

Знания

Классификация доброкачественных опухолей, солитарная опухоль легких, множественная паренхиматозная опухоль легких, ложная опухоль.

Что должен знать врач?

Уметь диагностировать доброкачественные опухоли респираторной системы. Назначить программу обследования, включающую инвазивные и неинвазивные методы диагностики.

Компетенция

Требуется высокий уровень профессиональной подготовки для постановки диагноза доброкачественной опухоли респираторной системы.

Тромбоэмболия в систему легочной артерии

Знания

Факторы риска и патогенез; анамнез тромбоза глубоких вен нижних конечностей, эпизоды тромбоэмболии. Клиническая картина. Диагностика венозного тромбоза: контрастная венография, дуплексная плетизмография, ЯМРТ, компьютерная томография, гемостазеология. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии: стандартные методы диагностики, эхокардиография, вентиляционно-перфузионное сканирование, спиральная компьютерная томография, оценка состояния кровообращения в венах нижних конечностей, Д-димер, легочная ангиография. Профилактика венозного тромбоза: низкие дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярный гепарин, варфарин, пневматическая компрессия нижних конечностей. Лечебная программа венозной тромбоэмболии: гепарин, установка кава-фильтра. Массивная легочная эмболия: тромболитическая терапия, легочная эмболектомия. Постэмболическая профилактика. Легочная гипертензия при хронической тромбоэмболии легочной артерии: диагностика, лечение. Другие формы эмболии: воздушная, жировая, амниотической жидкостью, септический эмбол, шистозомиаз.

Что должен уметь врач?

Диагностировать венозные источники тромбоэмболии, провести профилактические и лечебные мероприятия. Диагностировать острую и хроническую форму тромбоэмболии в системе легочной артерии. Владеть лечебными программами массивной тромбоэмболии, хронической тромбоэмболии, знать показания к установке фильтра в нижнюю полую вену.

Компетенция

Уметь провести дифференциальный диагноз с инфарктом миокарда, острыми легочными заболеваниями (пневмония, пневмоторакс и др.). Пользоваться современными клиническими рекомендациями по лечению больных с тромбоэмболией.

Легочные васкулиты и первичная легочная гипертензия

Знания

Васкулиты и легочная гипертензия: классификация, эпидемиология, патология, патогенез и этиология, симптомы, физикальные данные, диагностика, лечение и прогноз.

Что должен знать врач?

Диагностические критерии и программы васкулитов и первичной легочной гипертензии. Назначить лечение и контролировать его эффективность и безопасность. Знать показания к пересадке комплекса "сердце–легкие" у больных с первичной легочной гипертензией.

Компетенция

Знать современные клинические рекомендации по ведению больных с легочной гипертензией.

Легочная артериовенозная малформация и другие аномалии легочных сосудов

Знания

Легочная артериовенозная малформация: этиология, патофизиология, клинические проявления, диагноз, лечение. Системные легочные коммуникации: классификация, лечение. Аневризмы легочной артерии: классификация, этиология, патогенез, диагноз и лечение. Бронхопульмонарная секвестрация: класси-

фикация, патогенез, интралобарная и экстралобарная секвестрация.

Что должен знать врач?

Диагностические критерии аневризмы легочной артерии и малформации.

Компетенция

Уметь диагностировать сосудистые заболевания легких.

Отек и острое повреждение легких

Знания

Патофизиология отека и острого повреждения легких: повышение давления в сосудах малого круга кровообращения, повышение проницаемости сосудов легких. Диагностика: клиническая картина, исследование водного обмена в легких. Лечение: неотложные мероприятия, терапевтическая стратегия. Исходы: разрешения отека легких, регуляция давления в сосудах и сосудистой проницаемости.

Что должен уметь врач?

Диагностировать кардиогенный и некардиогенный отек легких и назначить лечение в зависимости от его формы. При неэффективности проводимой медикаментозной терапии выбрать адекватный метод респираторной поддержки.

Компетенция

Уметь провести дифференциальный диагноз между различными формами отека легких. Уметь диагностировать острое повреждение легких и проводить патогенетически обоснованное лечение.

Легочное сердце

Знания

Легочное кровообращение, давление в системе легочной артерии, давление заклинивания. Патофизиология легочного кровообращения: гипоксическая вазоконстрикция, правый желудочек, левый желудочек. Нейрогормоны: ангиотензин-2, натрийуретический пептид, эндотелин-1. Симптоматология: рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма, эхокардиограмма, гемодинамика. Дифференциальный диагноз. Классификация легочной гипертензии. Лечение: кислородотерапия, легочные вазодилаторы, хирургические методы.

Что должен уметь врач?

Поставить диагноз легочного сердца, провести диагностические мероприятия для его подтверждения. При декомпенсации легочного сердца назначить адекватное лечение для разрешения отечного синдрома. Правильная тактика терапии кислородом.

Компетенция

Диагностическая программа подтверждения диагноза легочного сердца. Уметь составить программу лечения больного с легочным сердцем.

Идиопатическая интерстициальная пневмония

Знания

История заболевания, симптомы, физикальное обследование, радиографические данные, функциональные изменения, лабораторные данные, БАЛ. Биопсия. Диагностика и лечение: идиопатический легочный фиброз, семейный легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония, криптогенная организующаяся пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальными заболеваниями легких.

Что должен уметь врач?

Диагностировать идиопатические формы легочного фиброза, составить программу обследования, которая позволила бы получить заслуживающую доверия информацию о характере патологического процесса.

Компетенция

Уметь поставить дифференциальный диагноз и использовать лабораторные и морфологические данные при определении идиопатических форм легочного фиброза.

Легкие и заболевания соединительной ткани

Знания

Склеродермия: эпидемиология и факторы риска. Легочные проявления склеродермии. Ревматоидный артрит: эпидемиология и факторы риска, легочные проявления, включая и те, которые индуцированы приемом лекарственных средств. ФВД, диффузионный тест, данные рентгенологического обследования, лечение. Системная красная волчанка: эпидемиология и факторы риска, легочные манифестации. Синдром *Сьегрена*: эпидемиология и факторы риска, легочные манифестации. Полимиозит и дерматомиозит: эпидемиология и факторы риска, легочные проявления. Смешанные формы заболеваний соединительной ткани. Полихондрит, синдром *Бехчета*, анкилозирующий спондилит, синдром *Марфана*.

Что должен уметь врач?

Хорошо знать группу ревматических заболеваний, уметь поставить дифференциальный диагноз и трактовать легочные проявления при этой сложной и многообразной патологии. Выделить варианты, при которых легочные проявления развиваются в ответ на проводимую терапию. Составить план динамического наблюдения за больным, уделив внимание диагностическим методам, позволяющим оценивать динамику течения легочного патологического процесса.

Компетенция

От врача требуется хорошая профессиональная подготовка в области ревматических заболеваний и особенностей поражения легких при них.

Саркоидоз

Знания

Эпидемиология, этиология и патогенез: генетические аспекты саркоидоза, факторы окружающей среды. Иммунопатологические изменения при саркоидозе. Клиническая картина острого начала и хронического течения. Легочные и внелегочные проявления саркоидоза. Дифференциальный диагноз, лечебные программы. Лечение: кортикостероиды, другие иммуносупрессивные агенты, легочная трансплантация.

Что должен уметь врач?

Поставить диагноз саркоидоза, оценить его легочные и внелегочные проявления. Поставить дифференциальный диагноз, в первую очередь, с туберкулезом. Назначить лечение и разработать программу динамического наблюдения за больным.

Компетенция

Дифференциальный диагноз с большой группой заболеваний, при которых могут развиваться саркоидподобные реакции (лимфома желудка и др.).

Диффузные альвеолярные геморрагии и другие редкие инфильтративные заболевания легких

Знания

Диффузные альвеолярные геморрагии: патологические изменения, клиническая картина, дифференциальный диагноз. Диффузное альвеолярное кровоизлияние с капилляритом: изолированный легочный капиллярит, гранулематоз *Вегенера*, микроскопический полиангиит, смешанная криоглобулинемия, синдром *Бехчета*, *Шенляйн–Геноха* пурпура, гломерулонефрит и альвеолярное кровоизлияние, острый синдром отторжения, лекарственная пневмопатия. Диффузное альвеолярное кровоизлияние без капиллярита: идиопатический легочный гемосидероз, синдром Гудпасчура, диффузное поражение альвеол, пеницилламин, митральный стеноз, коагулапатии, легочная венно-окклюзионная болезнь, легочный гемангиоматоз, лимфангиолейомиоматоз, туберезный склероз. Редкие заболевания: нейрофиброматоз, синдром *Гаучера*, заболевание *Ниммана–Пика*, синдром *Херманского–Пудлака*, легочный микролитиаз.

Что должен уметь врач?

Провести дифференциальную диагностику при синдроме кровоизлияние в альвеолы, обратив внимание на участие или же интактность капилляров в данной патологии легких. Знать клинические проявления редких заболеваний нижнего отдела дыхательных путей.

Компетенция

Достаточно высокий профессиональный уровень демонстрирует врач, который может обоснованно диагностировать заболевания, входящие в представленную группу.

Эозинофилия и заболевания легких

Знания

Эозинофильная пневмония: характеристика, патология, диагностика. Эозинофильные легочные заболевания неустановленной природы: идиопатический эозинофильный пневмонит, гиперэозинофильный синдром. Эозинофильные заболевания легких известной этиологии: паразитарные заболевания, другие инфекционные агенты и эозинофилия, аллергический бронхопульмонарный аспергиллез, лекарственные пневмопатии. Организующаяся пневмония, БА, идиопатический легочный фиброз, эозинофильная гранулема, легочная трансплантация.

Что должен уметь врач?

Провести дифференциальную диагностику среди больных с повышенным содержанием эозинофилов. При этом выделить различный характер поражения легких: БА, эозинофильная пневмония, лекарственные пневмопатии, идиопатические формы легочной патологии.

Компетенция

Уметь провести сложную дифференциальную диагностику больных с заболеваниями легких, объединенных признаком повышенного содержания числа эозинофилов.

Лимфангиолейомиоматоз

Знания

Эпидемиология, генетические аспекты, этиология: контроль факторов роста клеток при участии протеинов – супрессоров опухоли, регуляция сигнальных систем посредством гамартина и туберина. Генетические доказательства болезни. Клинические проявления, физикальное обследование, имидж-диагностика, легочные функциональные тесты, патология, диагноз, лечение, прогноз.

Что должен уметь врач?

Диагностировать болезнь, которая поражает женский организм, определить тактику лечения и динамическое наблюдение. Существует международный фонд, который может оказывать консультативную помощь врачу и пациенту.

Компетенция

Поставить диагноз, установить факт поражения почек и мозжечка, назначить лечение.

Легочный альвеолярный протеиноз

Знания

Классификация: легочный альвеолярный протеиноз взрослых, неонатальный, вторичный протеиноз, экзогенный, профессиональный протеиноз. Эпидемиология. Клиническая характеристика: имидж диагностика, физиологические тесты, лабораторные тесты. Диагностика: БАЛ, биопсия легких. Патоге-

нез: роль сурфактанта, делеция рецепторов факторов роста "гранулоцит–моноцит". Лечение: БАЛ, терапия фактором роста "гранулоцит–моноцит". Инфекционные заболевания, показания к легочной трансплантации.

Что должен уметь врач?

Уметь провести обследование, целью которого является постановка диагноза. Провести БАЛ. Назначить программу наблюдения.

Компетенция

Уметь поставить диагноз легочного альвеолярного протеиноза и провести эффективный БАЛ.

Профессиональные болезни органов дыхания

Знания

Профессиональная БА: обострение уже развившегося ранее заболевания на рабочем месте, новые случаи заболевания, вызванные профессиональными факторами, неиммунологические механизмы возникновения БА. Диагноз: профмаршрут, факторы, связанные с профессиональной деятельностью, физикальное обследование, специальные тесты, провокационные тесты. Терапия: элиминация факторов, приведших к развитию БА или же ее обострения. Медикаментозная программа лечения, реабилитация.

Что должен уметь врач?

Диагностировать профессиональную БА, различать ее иммунологические и неиммунологические механизмы. Составить программу лечения и динамического наблюдения за пациентом.

Компетенция

Разбираться в профессиональных заболеваниях органов дыхания. Разработать индивидуальную программу ведения больного.

Пневмокониоз

Знания

Определение, процесс депонирования пыли в легочных структурах, имидж-диагностика, клиническая картина, функциональные тесты, принципы лечебных программ. Силикоз: определение, патология, профмаршрут, патогенез, клинические проявления, легочные функциональные тесты, диагностика осложненных форм. Легкие шахтеров: патология, патогенез, клинические проявления, рентгенография, легочные функции, диагноз осложненных форм. Асбестоз: асбест, поражение плевры, фиброз плевры, доброкачественный выпот в плевральную полость. Неасбестные минеральные поражения легких: тальк, каолин, тканевые волокна (фетр). Бериллиум: токсические эффекты, патология, иммунные реакции, клинические проявления, диагностика и лечение. Тяжелые металлы. Легкое человека, работающего с волокнами тканей.

Что должен уметь врач?

Распознать профессиональные легочные заболевания, входящие в группу пневмокониозов, определить стадию поражения легких, назначить лечение.

Компетенция

Уметь ставить диагноз профессиональных легочных заболеваний, обратив особое внимание на раннее выявление патологического процесса.

Гиперчувствительный пневмонит

Знания

Этиология: роль микроорганизмов, животных белков, химических агентов. Эпидемиология. Профессиональные факторы и факторы окружающей среды. Иммунопатогенез. Гистологическая картина. Клинические проявления: симптоматология, обнаружение преципитирующих антител, другие лабораторные тесты, данные имидж-диагностики, провокационные тесты, БАЛ, диагностическая программа. Лечение: элиминация антигена, фармакологическая терапия. Профилактика.

Что должен уметь врач?

Врач должен исходить из того факта, что пневмонит может развиться у значительной части лиц, занятых в определенном производстве (птицефабрики и др.). Диагностика требует тщательного сбора анамнеза и проведения целого ряда уточняющих диагностических процедур. Необходимо провести дифференциальный диагноз с идиопатическими формами альвеолита и другими тяжело протекающими легочными заболеваниями. Диагноз порой подтверждается посредством провокационных тестов, БАЛ и даже биопсии легкого.

Компетенция

Владеть сложными вопросами дифференциальной диагностики при диффузных заболеваниях легких.

Поллютанты как факторы, провоцирующие заболевания органов дыхания

Знания

Поллютанты: общие свойства, происхождение, распространение. Поллютанты жилых помещений. Механизмы защиты от поллютантов. Методы исследования: эпидемиология, клинические, эксперименты на животных, исследования в условиях лаборатории. Наиболее агрессивные поллютанты: диоксид серы, фотохимические оксиданты (озон, диоксид азота).

Что должен знать врач?

Значительная группа хронических заболеваний дыхательной системы экологически обусловлена. Поллютанты играют важную роль как химический фактор, провоцирующий процесс хронического воспаления дыхательных путей. Необходимо уметь распознать их этиологическую роль, провести дифференциальный диагноз.

Компетенция

Владеть диагностическими методами, доказывающими роль поллютантов в развитии заболеваний дыхательной системы.

Острое повреждение легких в ответ на ингаляционное проникновение токсических субстанций

Знания

Патогенез острого раздражающего эффекта, хронический процесс, оказание помощи при остром отравлении. Химические соединения, вызывающие повреждение легких: хлорсодержащие соединения, диоксид азота, серы, кислотные аэрозоли, кадмий, ртуть, полимеры, металлы, входящие в состав красителей, органические соединения, табакокурение, фармакологические агенты.

Что должен уметь врач?

Поставить диагноз острого ингаляционного отравления и приступить к оказанию неотложной помощи пострадавшему.

Компетенция

Владеть программами диагностики токсического воздействия химических соединений на органы дыхания.

Заболевания средостения

Знания

Анатомия средостения. Клинические проявления при заболеваниях средостения. Асимптоматическая масса в средостении. Эффект компрессии или инвазии прилежащих тканей. Системные симптомы и синдромы. Исследование средостения при злокачественном поражении. Медиастинит. Техника визуализации средостения. Обычная радиография, компьютерная томография, ЯМР, ультразвуковое исследование, радионуклидные методы исследования. Техники получения ткани средостения для проведения морфологического исследования: биопсия, аспирация ткани с помощью иглы, мидиастиноскопия, передняя медиастиноскопия и торакоскопия. Медиастинальная масса: определение, классификация. Специфические опухоли средостения: опухолевый процесс переднего средостения, среднего и заднего. Общие рекомендации к диагностике: оценка первичной массы в средостении, определение стадии бронхогенной карциномы.

Что должен знать врач?

Классификацию опухолевого процесса в средостении, диагностические программы, которые необходимо реализовать при обнаружении опухолевой массы в средостении, уметь установить стадийность карциномы при исследовании средостения. Показания к медиастиноскопии, биопсии и другим методам диагностики.

Компетенция

Требуется высокий уровень профессиональной подготовки в постановке дифференциального диагноза больным с опухолевым процессом в средостении.

Медиастинит, пневмомедиастинум

Знания

Патофизиология, клинические синдромы, клинические манифестации и диагностический процесс. Медиастинит: острый период, гранулематоз и фиброз средостения.

Что должен знать врач?

Патология средостения бывает разнообразной, для постановки диагноза требуется хорошая подготовка специалиста.

Компетенция

Уметь поставить диагноз и определить тактику лечения.

Нарушение контроля дыхания

Знания

Контроль дыхания: основные принципы регуляции дыхания, организация контроля над респираторным циклом, контроль над паттерном дыхания, хеморефлекс и контроль за процессом дыханием. Гиповентиляционный синдром: общие принципы, первичная альвеолярная гиповентиляция. Гипервентиляционный синдром: патогенез, клинические проявления, диагноз, программа лечения.

Что должен уметь врач?

Диагносцировать нарушения регуляторных систем дыхательного цикла, выделив синдромы гиповентиляции и гипервентиляции.

Компетенция

Уметь поставить дифференциальный диагноз пациенту, у которого наблюдается нарушение в работе системы регуляции дыхания.

Расстройства дыхания во время сна

Знания

Влияние дыхания на качество сна. Влияние качества сна на сердечнососудистую систему. Пробуждение во время сна. Физиологические и клинические последствия нарушения структуры сна. Лабораторные данные. Обструктивные процессы при остановке дыхания во время сна, клинические проявления, диагностика. Центральные механизмы апноэ, диагностика, методы лечения.

Что должен знать врач?

Проблема расстройства дыхания во время сна встречается относительно часто. Необходимо использовать вопросник для ее выявления, уметь провести

полисомнографию и при необходимости назначить респираторную поддержку.

Компетенция

Лежит в области диагностики и лечения ночного апноэ.

Легочные осложнения при инфицировании вирусом иммунодефицита

Знания

Эпидемиология, иммунологические абнормальности, диагностические подходы (оценка иммунодефицита), вирус-ассоциированные легочные осложнения. Инфекционные осложнения: бактериальные, грибковые, микобактериальные, вирусные, паразитарные. Неинфекционные заболевания легких: злокачественные, интерстициальные.

Что должен уметь врач?

Поставить диагноз СПИД и установить участие легких в данном патологическом процессе. Назначить лечение с целью профилактики возможных легочных заболеваний.

Компетенция

Умение диагностировать СПИД на любых стадиях заболевания.

Легочные осложнения при трансплантации и первичном иммунодефиците

Знания

Первичный иммунодефицит, диагностический процесс. Дефицит в продукции антител: дефицит иммуноглобулинов, Х-связанная агаммаглобулинемия, синдром гипериммуноглобулинемии М, дефицит подклассов иммуноглобулина класса G, лимфопролиферативные заболевания при иммунодефицитах. Клеточный дефицит: синдром *ДиДжорджа*, дефект в синтезе интерферона и интерлейкина-12, идиопатический дефицит CD4, дефицит естественных киллеров, синдром *Алдрижа*, синдром атаксии телеангиоэктазии. Заболевания, обусловленные дефицитом в системе фагоцитоза: снижение адгезии и хемотаксиса, дефект в системе оксидантов, заболевания, связанные с нарушением образования гранул нейтрофилов. Дефицит в системе комплемента: С3-компонент, альтернативный путь, нарушения в раннем и позднем периодах активизации системы комплемента. Трансплантация костного мозга и стволовых клеток: легочные осложнения, инфекционные осложнения, неинфекционные осложнения.

Что должен уметь врач?

Поставить иммунологический диагноз, выявить лиц с первичным дефицитом в различных областях иммунитета, назначить лечение.

Компетенция

От врача требуется высокий уровень подготовки, чтобы выявить лиц с первичным иммунодефицитом. Необходимо исходить из правила: чем раньше выявляются больные с данной патологией, тем эффективнее будет лечение.

Легочные осложнения при заболеваниях сердца

Знания

Причины и последствия повышения венозного давления: интерстициальный и альвеолярный отек, гистопатологические изменения при хроническом повышении давления в венозной системе, гемодинамика, легочные объемы и спирометрия, диффузионный тест, комплаенс, обструкция вентиляции, синдром утомления дыхательных мышц, нарушения сна. Механизм одышки: острое повышение венозного давления, ортопноэ, одышка при физической нагрузке.

Что должен уметь врач?

Уметь оценить гемодинамические параметры и вентиляционную функцию легких с тем, чтобы очертить нарушения легочной функции у больного с острой или хронической сердечной недостаточностью.

Компетенция

Уметь провести дифференциальную диагностику между легочной и сердечной недостаточностью.

Легочные осложнения при заболеваниях органов брюшной полости

Знания

Гастроэзофагальный рефлюкс, воспалительные заболевания кишечника. Заболевания печени: выпот в плевральную полость, гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертензия, первичный билиарный синдром, хронический активный гепатит, склерозирующий холангит, дефицит α_1-антитрипсина. Панкреатит: дыхательная недостаточность, плевральный выпот. Хроническая почечная недостаточность: отек легких, заболевания плевры, легочные кальцификаты, гипоксемия, обусловленная гемодиализом.

Что должен уметь врач?

Диагностировать как заболевания легких, так и патологии органов брюшной полости, установить причинную связь между ними.

Компетенция

Требуется высокий профессиональный уровень подготовки врачей для постановки диагноза и проведения диагностического поиска.

Поступила 19.12.07
© Чучалин А.Г., 2008
УДК 616.252:616.2

Гущин Игорь Сергеевич
К 70-летию со дня рождения

Igor S. Gushchin
To the 70th birthday

Исполнилось 70 лет со дня рождения известного отечественного ученого в области аллергологии и патофизиологии, члена-корреспондента РАМН, профессора Игоря Сергеевича Гущина.

В 1961 г. он с отличием окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова. Будучи еще студентом, И.С.Гущин начал исследовательскую работу на кафедре патофизиологии под руководством академика АМН СССР *Андрея Дмитриевича Адо*, а затем стал одним из его ближайших сотрудников, учеников и последователей. По материалам исследований, выполненных в студенческом научном кружке, им были опубликованы работы в центральной научной печати, представлен доклад на международной конференции по гистамину (Варшава, 1962 г.), получивший высокую оценку известного ученого в области физиологии гладкой мускулатуры, гистаминергических процессов, анафилаксии – *Чарльза Кода* (Рочестер, США). С момента организации Научно-исследовательской аллергологической лаборатории АМН СССР (1961 г.) И.С.Гущин был зачислен в нее младшим научным сотрудником и работал там до 1979 года. В 1963 г. он защитил кандидатскую, а в 1970 г. – докторскую диссертации.

В 1974 г. он работал на кафедре фармакологии Каролинского медицинского института (Стокгольм, Швеция) у профессора *Борье Увнаса*. Там И.С.Гущин выполнил две оригинальные экспериментальные работы, по материалам которых были опубликованы статьи в центральных зарубежных научных журналах. В 1979 г. он организовал и возглавил лабораторию клинической иммунологии 4-го Главного управления при Минздраве СССР, а в 1980 г. получил приглашение в только что созданный Институт иммунологии (сейчас – ГНЦ "Институт иммунологии ФМБА России"), где и работает по настоящее время заведующим отделом аллергологии и клинической иммунологии.

Вся научная деятельность И.С.Гущина связана с аллергологией, иммунологией, патофизиологией. Он внес весомый фундаментальный вклад в развитие этих областей медицинских знаний. Им установлена роль гипоталамуса в механизме ложных аллергических реакций; доказано прямое активирующее действие аллергена на сенсибилизированные гладкомышечные и миокардиальные клетки; совместно с *Ю.С.Свердловым* выявлен пресинаптический механизм исчезновения постсинаптического торможения при столбняке; разработана теория нецитотоксического вовлечения в аллергический ответ клеток-мишеней; изучена пассивная анафилаксия гладких мышц человека; открыта способность папаверина тормозить клеточное дыхание (антимицинподобное действие), что существенно дополнило фармакологию давно и широко используемого лекарственного средства; обнаружены неизвестные ранее гистаминвысвобождающие пептиды ядов перепончатокрылых и показано их участие в токсических и аллергических реакциях; обнаружены аллерген-специфические клетки-киллеры; разработан новый терапевтический способ, состоящий в экстракорпоральной индукции фармпрепаратами регуляторных клеток с последующим возвращением их в организм хозяина, – экстракорпоральная иммунофармакотерапия, использованная для лечения больных острыми токсико-аллергическими реакциями, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой; обосновано создание полифункциональных противоаллергических средств, обладающих одновременно антимедиаторным действием и торможением активности клеток-мишеней аллергии; продемонстрирована

возможность инактивации функции IgE моновалентными Fab-фрагментами анти-IgE антител; разработана система индивидуального выбора оптимальных по фармакотерапевтической активности обратных агонистов H_1-рецепторов; показана вненейрональная функция ацетилхолина при аллергии; обоснована и разработана проблема патологии гисто-гематических барьеров как формы предрасположения к аллергии и так далее. Отличительной чертой научной деятельности И.С.Гущина является умение увидеть за частными явлениями общепатологические закономерности. Основные итоги его исследовательской работы получили всеобщее признание и заняли важное место в формировании современных представлений о механизмах аллергии.

И.С.Гущин – автор более 300 печатных научных работ, 5 монографий, разделов в различных руководствах и учебниках, имеет 11 авторских свидетельств на изобретения (в том числе 4 патента). Он был организатором и участником многих международных и отечественных научных форумов.

И.С.Гущин является разносторонне эрудированным ученым, в совершенстве владеет лекторским искусством, охотно помогает молодым ученым в выборе научного пути, обсуждении результатов исследований, подготовке научных публикаций. Большое внимание И.С.Гущин уделяет систематической подготовке молодых научных кадров. Им подготовлены 4 доктора и 23 кандидата наук, многие из его учеников возглавляют научные коллективы.

И.С.Гущин проводит большую научно-организационную и общественную работу. Он является вице-президентом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председателем проблемной комиссии "Аллергология и клиническая иммунология" РАМН, членом правления Европейского общества по исследованию гистамина, заместителем главного редактора журнала "Патологическая физиология и экспериментальная терапия", членом редколлегий журналов "Иммунология", "Пульмонология", "Российский аллергологический журнал" и других.

Редакция журнала "Пульмонология" сердечно поздравляет юбиляра и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в научной деятельности.

Европейское респираторное общество (ERS) готовится к проведению очередного ежегодного конгресса, который пройдет в Берлине 4–8 октября 2008 года. В программе мероприятия большое внимание уделяется многим аспектам, особенно связанным с такими инновационными направлениями, как нанотехнологии и наноиндустрия в респираторной медицине. Вместе с тем получают новое звучание и старые темы: подготовлены интересные материалы по хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, которые станут предметом обсуждения многих симпозиумов в рамках конгресса.

Впервые за все время существования ERS организуется экзаменационная сессия для молодых врачей, которые хотели бы получить дипломы западного образца. Пройти этот достаточно сложный курс, который в аббревиатуре получил название HERMES (*Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists* – Гармонизированное образование в области респираторной медицины для европейских специалистов), попытаются и наши соотечественники из разных регионов России. Конечно, мы с нетерпением ждем, как молодые представители российской пульмонологической школы смогут продемонстрировать свою эрудицию, знания и профессиональную компетентность в различных областях респираторной медицины. В этом отношении ежегодный конгресс ERS несет в себе очень высокий образовательный потенциал для врачей всех стран, и впервые – для специалистов Восточной Европы.

Важным шагом в области респираторной медицины стало в последние годы внедрение передовых исследовательских разработок, которые позволили на основе протеонных технологий создать новое поколение лекарственных средств, применяемых в терапии разнообразных заболеваний органов дыхания. Так, несомненным достижением в лечении больных, страдающих такой сложной, тяжелой патологией, как рак легкого, является использование моноклональных антител, применяемых в терапии аденокарциномы, мелкоклеточного рака легкого. Безусловно, большой интерес вызовут отдаленные результаты исследований, посвященных применению моноклональных тел против иммуноглобулинов класса Е. В этой работе участвует и НИИ пульмонологии ФМБА России. Благодаря современным технологиям большие успехи достигнуты в лечении пациентов с эмфиземой, особенно в области хирургии. Это не только редукция легочной ткани, но и методы, которые позволяют обтурировать просвет дыхательных путей для того, чтобы выключить из вентиляции и гемоциркуляции участки легких, подвергнутые эмфизематозной деградации.