



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 5-й номер журнала "Пульмонология" за 2008 год. Этот выпуск открывает передовая статья *М.В.Самсоновой* "Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности", в которой представлены данные о новых возможностях, связанных с применением нанотехнологий в научных исследованиях в биологии, а также перспективы внедрения результатов этих исследований в клиническую практику. В настоящее время основные направления наномедицины связаны с нанонормированной хирургией, технологией выращивания тканей, диагностикой заболеваний, а также различными методами адресной доставки лекарственных средств. Последнее направление особенно важно в лечении злокачественных новообразований.

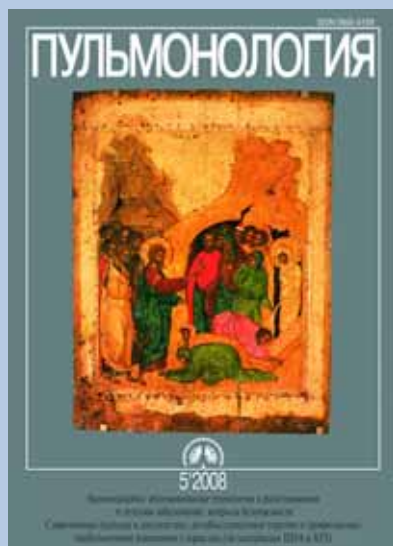
Автор привлекает также внимание к работам, в которых описано токсическое влияние наночастиц на здоровье человека, прежде всего на респираторный тракт. Это триггерное влияние на развитие обострений бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также развитие гранулематозных процессов, острого воспалительного ответа с формированием в последующем фиброза легких. Использование нанотехнологий представляет собой феномен глобального масштаба. В связи с миллиардным финансированием работ в экономически развитых странах в области нанотехнологий в эту сферу деятельности в ближайшее время будут вовлечены сотни тысяч людей. Следует отметить, что нанотехнологии получают все большее развитие, а правила по безопасному обращению с наноматериалами пока не разработаны. Как и в случае с любыми экологически опасными веществами, мы в ближайшем будущем столкнемся с проблемой утилизации наносубстанций, в том числе просроченных лекарств и гигиенических средств, созданных при помощи нанотехнологий.

Журнал продолжает публиковать клинические рекомендации международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Работа *А.И.Синопальникова и др.* представляет читателю материалы согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества 2007 г., посвященные современным подходам к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых. Данные рекомендации нацелены на реальную клиническую практику и являются весьма обстоятельным документом, посвященным насущной практической проблеме. Хочется выразить уверенность, что эта публикация является своевременной и несомненно будет востребована всеми интернистами.

Большинство статей этого номера посвящено проблемам сочетанной патологии — расстройствам регуляции активности синусового узла сердца при кардиопатиях на фоне пневмокониозов (*Е.В.Давыдова*), особенностям течения ХОБЛ у больных сахарным диабетом (*Е.А.Титова и др.*), миокардиальным повреждениям у больных ХОБЛ (*М.Ф.Киняйкин и др.*), взаимовлиянию респираторной инфекции и БА (обзоры *Г.Э.Хаптхаевой* и *А.Г.Чучалина*, а также *Г.Б.Федосеева и др.*).

Зам. главного редактора, профессор

Н.А.Дидковский



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

На обложке Воскрешение Лазаря. XV–XVI вв.

Икона происходит из несохранившегося Воскресенского собора города Кашина. Часть икон из его иконостаса оказалась в Русском музее, а другая – в Третьяковской галерее.

Воскрешение Лазаря празднуется в субботу накануне вербного воскресения. Об этом событии рассказывается в Евангелии от Иоанна. Лазарь, близкий к Христу человек, заболел и умер. Сестры его, Мария и Марфа, послали сказать об этом Христу. Прошло 4 дня после смерти Лазаря, когда Христос пришел в Вифанию и воскресил его, и это чудо трактуется как прообраз Воскресения Христова.

На иконе изображен момент, когда Христос, подойдя к пещере, где был похоронен Лазарь, велел отвалить камень и воззвал к умершему: "Лазарь, иди вон". Покорный этим словам, Лазарь, еще в похоронных пеленах, появился из гробницы.

Кроме двух главных участников сцены на иконе присутствует много свидетелей. Сестры Лазаря, Мария и Марфа, в мольбе припали к ногам Христа. Их глубокая вера лежит в основе чуда воскрешения. Позади Христа плотной толпой стоят апостолы. Их реакция на чудо однозначна, они ждали его: взгляд, поворот головы у всех одинаковы.

Между Христом и Лазарем помещена группа людей, потрясенных увиденным. Они оборачиваются друг к другу, всплескивают руками. Ожил человек умерший, тело которого уже начало разлагаться, – один из могильщиков, снимающий с воскресшего погребальные пелены, зажимает нос рукавом. На глазах у всех свершилось то, что по человеческим представлениям невозможно. Истинная вера спасет и дарует воскресение из мертвых в момент Страшного суда.

Цветовое решение иконы необыкновенно красиво. Оно гармонично и богато оттенками. Эта красота даже отвлекает от драматизма сюжета.

Е.Н. Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Самсонова М.В.

Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности5

Клинические рекомендации

Синопальников А.И., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г.

Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007)15

Оригинальные исследования

Давыдова Е.В.

Расстройства регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца при кардиопатиях на фоне пневмокониозов51

Шеметова Г.Н., Коблов В.М., Захарова Н.Б.

Изменение показателей клеточной и гуморальной регуляции системы иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой при применении индуктора интерферонов тилорона56

Титова Е.А., Алгазин А.И., Корнилова Т.А., Сокол И.П., Реуцкая Е.М., Пятаева Е.М., Стребкова В.М., Чиркова В.Н., Шульгина Л.Э., Шойхет Я.Н.

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом60

Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У.

Эффективность иммунокорригирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких66

Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А.

Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких71

Обзоры

Хантхаева Г.Э., Чучалин А.Г.

Респираторная инфекция и бронхиальная астма75

Филатова А.С., Гринберг Л.М.

Эмфизема и воздушные кисты легких80

Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Ровкина Е.И., Яковлева В.К.

Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения86

Лещенко И.В.

К вопросу о применении небулайзерных ингаляций суспензии будесонида при обострении хронической обструктивной болезни легких94

Авдеев С.Н.

Комбинированная терапия ипратропиумом и β_2 -агонистами при обострении хронической обструктивной болезни легких101

Шмелев Е.И.

Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: эволюция взглядов108

Лекции	
<i>Ходош Э.М.</i> Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм	114
Заметки из практики	
<i>Дубова Е.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г.</i> Обызвествляющаяся фиброзная опухоль средостения	119
Юбилейные даты	
Горячкина Людмила Александровна. К 70-летию со дня рождения	122
Ландышев Юрий Сергеевич. К 80-летию со дня рождения	123
Величковский Борис Тихонович. К 85-летию со дня рождения	124
Новости ERS	128

Contents

Editorial	
<i>Samsonova M.V.</i> Nanomedicine: current approach to diagnosis and treatment of diseases and safety issues	5
Clinical guidelines	
<i>Sinopalnikov A.I., Chikina S.Yu., Chuchalin A.G.</i> Current approach to diagnosis, antibacterial therapy and prevention of community-acquired pneumonia in adults (on the basis of Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of community-acquired pneumonia in adults, 2007)	15
Original studies	
<i>Davydova E.V.</i> Dysregulation of cardiac sinus pace-making activity in cardiopathy with underlying pneumoconiosis	51
<i>Shemetova G.N., Koblov V.M., Zakharova N.B.</i> Changes in cellular and humoral regulation of immunity in patients with bronchial asthma under treatment with interferon inductor tiloron	56
<i>Titova E.A., Algazin A.I., Kornilova T.A., Sokol I.P., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Strebkova V.M., Chirkova V.N., Shulgina L.E., Shoykhet Ya.N.</i> Features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant diabetes mellitus	60
<i>Farchutdinov U.R., Farchutdinov Sh.U.</i> Efficiency of immune-regulating therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	66
<i>Kinyaikin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A., Kondrashova E.A.</i> Myocardial injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease	71

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 "ГласкоСмитКляйн 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"

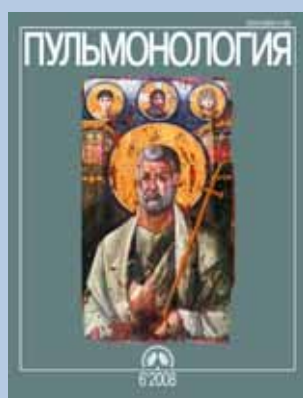
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 05.10.2008. Формат 60 x 90 1 / 8.
 Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 1264
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
 Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
 © Пульмонология, 2008

Reviews	
<i>Khaptkhaeva G.E., Chuchalin A.G.</i> Respiratory infections and asthma	75
<i>Filatova A.S., Grinberg L.M.</i> Emphysema and air cysts of the lung	80
<i>Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Rovkina E.I., Yakovleva V.K.</i> Bronchial asthma and respiratory tract infection: diagnosis and treatment	86
<i>Leshchenko I.V.</i> About administration of nebulised suspension of budesonide on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	94
<i>Ardeev S.N.</i> Combined therapy with ipratropium bromide and β_2 -agonists in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	101
<i>Shmelev E.I.</i> Inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease: an evolution of opinions	108
Лекции	
<i>Khodosh E.M.</i> Etiology of pleural effusion: diagnostic algorithm	114
Practical notes	
<i>Dubova E.A., Shchegolev A.I., Karmazanovsky G.G.</i> Calcifying fibrous tumor of the mediastinum	119
Anniversaries	
Goryachkina Lyudmila A. To the 70th birthday	122
Landyshev Yury S. To the 80th birthday	123
Velichkovsky Boris T. To the 85th birthday	124
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Хронические заболевания человека

Чучалин А.Г.

Клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR) по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса

Клинико-морфогенетические особенности 14-летнего наблюдения
бронхиолоальвеолярного рака легкого

Коваленко В.Л., Швец С.И., Янчук В.П., Коган Е.А.



М.В. Самсонова

Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

M.V. Samsonova

Nanomedicine: current approach to diagnosis and treatment of diseases and safety issues

В последнее 10-летие произошли значительные технологические достижения в различных областях науки. На развитие медицины и медицинских технологий оказывают большое влияние разработки в области нанотехнологий. Следует различать понятия "нанонаука" и "нанотехнологии". Понятие "нанонаука" относится к фундаментальным исследованиям феномена и свойств веществ на атомарном, молекулярном и сверхмолекулярном уровнях, когда свойства веществ существенно отличаются от таковых при больших размерах частиц. Понятие "нанотехнологии" подразумевает разработку, производство и применение структур, устройств и систем, обладающих новыми физическими, химическими и биологическими свойствами, выполненных на основе частиц в нанометрическом диапазоне.

В исследованиях в области нанотехнологий в последние несколько лет отмечается быстрый прогресс. Нанотехнология становится междисциплинарной наукой, тесно связанной с физикой, химией, молекулярной биологией, медициной в сотрудничестве с инженерными разработками. Применение нанотехнологий в медицине — в области исследований, объединенных термином "наномедицина", направлено на улучшение диагностики и лечения различных заболеваний.

В большей степени использование нанотехнологий в медицине связано с созданием различных наночастиц, обладающих уникальными свойствами, такими как высокая механическая прочность, устойчивость к химическим воздействиям, поверхностная активность, обусловленными особенностями их структуры, позволяющими создавать на их основе новые материалы и устройства.

Существуют два основных направления работ по созданию наночастиц — синтез из индивидуальных атомов и размельчение материалов обычных размеров до нанопорошков. Независимо от способа получения, наночастицы проявляют уникальные физические и химические свойства, которые определяются в большей степени свойствами индивидуальных молекул, чем массивного вещества того же состава. Таким образом, многие принципы классической химии и физики твердого тела заменяются

квантовыми вероятностными подходами, в соответствии с которыми каждая молекула или атом могут играть важнейшую роль, и взаимодействие между ними определяет поведение целой структуры. Механические параметры твердых тел в отношении наночастиц перестают быть определяющими, и на первый план выходят межатомные и межмолекулярные взаимодействия, определяющие упорядочивание, стабильность, реактивную способность и другие свойства наночастиц. Иными словами, свойства наночастиц ближе к свойствам отдельных атомов или молекул, нежели частиц твердого тела.

Изменение физических свойств вещества с изменением размерности при переходе в форму наночастиц могут повлечь трансформацию биологических свойств. Например, высок уровень задержки наночастиц легкими, т. к. частицы достаточно малы, чтобы проникнуть в терминальные отделы респираторной системы, и настолько малы, что механизмы выведения оказываются неэффективными. Наночастицы способны проникать через легкие в другие системы, проходить кожные барьеры, обладают высоким провоспалительным потенциалом на единицу массы, т. е. могут представлять опасность для здоровья человека и благополучия окружающей среды.

В настоящее время основные направления наномедицины связаны с наноуровневой хирургией, технологией выращивания тканей, диагностикой заболеваний, а также различными методами направленной доставки лекарственных средств [1–3].

Нанохирургия с использованием атомной микроскопии с применением наноигл

Исследовательская группа из Японии [4, 5] разработала метод хирургии на живых клетках в наноразрешающем диапазоне с использованием атомной микроскопии (АМ) и АМ-пробы. АМ — тип микроскопии, при которой образец сканируют АМ-пробой, в результате чего получают данные о его поверхности. Информация, получаемая с помощью АМ-пробы с поверхности образца, может быть столь же проста, как и физическая топография, и столь же разнообразна, как разнообразны физические,

химические и магнитные свойства материалов. Обычная АМ-проба представляет собой пирамидку длиной 3 мкм и радиусом консоли 30 нм. Изгиб определяется с помощью лазерного луча, информация передается на компьютер, где восстанавливается топографическая карта или другие интересующие свойства образца.

Для исследования клеток используют наноиглы длиной 6–8 мкм и диаметром 200–300 нм. Эти иглы способны проникать через клеточную или ядерную мембрану и могут быть аккуратно введены непосредственно в ядро клетки. Такая новая технология имеет несколько преимуществ по сравнению с обычным методом микроинъекции белков, пептидов и других веществ в живую клетку с помощью микрокапилляров. Повреждения клеток при использовании микрокапилляров не позволяют использовать их при работе с некоторыми типами клеток. Ультратонкая игла на основе АМ-системы практически не вызывает фатального повреждения живой клетки. Такая технология была предложена для изучения клеточной активности, контроля над дифференцировкой клеток или для проведения терапии на живой клетке. Хотя данная технология может быть названа нанохирургией или клеточной хирургией, при этом не имеют в виду непосредственное воздействие на индивидуальную клетку. Речь идет о "клеточной терапии", которая подразумевает введение пациенту интактных и функционально активных клеток. Например, техника клеточной хирургии может быть использована для индукции дифференцировки стволовых клеток для получения здорового клона определенных клеток при помощи манипуляции с использованием наноигл.

Фемтосекундная* лазерная хирургия

Фемтосекундные околоинфракрасные (ОИК) лазерные вибраторы могут быть использованы для микрохирургии в нанодиапазоне на живых клетках и тканях, не приводя к их повреждению. Внутритканевый нанопроцессинг достигается путем генерации высокой интенсивности света (10^{12} В/см²) путем дифракционно-ограниченного фокусирования излучения ОИК ($\lambda = 740$ и 800 нм) фемтосекундного лазера [6, 7]. Энергия, высвобождаемая лазерным излучением, приводит к разрушению химических связей локально, в месте воздействия. Происходит выпаривание ткани без некроза и повреждения окружающих тканей. Термин "фемтосекундный лазер" относится к продолжительности лазерного облучения, которое находится в диапазоне фемтосекунд. С помощью такого лазера возможно выключение отдельных органелл живой клетки без повреждения окружающих органелл и жизнеспособности клетки. Перспективными направлениями применения этого метода являются хирургия в офтальмологии, технология выращивания тканей, нейрохирургия, экстракорпоральное оплодотворение, а также генная терапия.

Создание тканей (тканевая инженерия)

Современные синтетические материалы, используемые в современной трансплантологии, не обладают необходимыми свойствами. Так, одним из основных недостатков является изнашиваемость материалов, используемых, в частности, в ортопедии. Материалы, созданные на основе нанотехнологии, могут явиться альтернативой, поскольку обладают способностью воспроизводить поверхностные свойства белков организма. Наноматериалы — это материалы, размеры которых составляют < 100 нм (по крайней мере, в одном направлении). В настоящее время такие материалы производят из керамики, металлов, полимеров, а также композитных составляющих. Эти материалы обладают реактивностью по отношению к белкам, что позволяет контролировать клеточную адгезию и, следовательно, способность тканей к регенерации.

В настоящее время существуют две стратегии: *in vivo* — инженеринг при помощи инъекции клеток, а также *ex vivo* — путем наложения клеток на несущий материал. Метод *in vivo* предполагают использовать для восстановления хорошо регенерирующих органов (печень, селезенка). В методике *ex vivo* наноматериал используют как подложку для роста клеток [8]. Для создания тканей желательно использовать аутологичные клетки для предотвращения иммунологических реакций отторжения. Основные проблемы связаны с ограничением приживаемости трансплантата и выживаемости клеток. Кроме того, многие пациенты находятся в терминальной стадии заболевания, в связи с этим достаточно проблематично получение необходимого количества клеток [8]. Альтернативой является применение полипотентных стволовых клеток, при этом, однако, использование аллогенных клеток может быть ограничено в связи с возможным их отторжением иммунной системой пациента.

Необходимыми свойствам используемых в качестве подложки для роста тканей материалов является их прочность, контролируемая проницаемость. В этом смысле использование наноматериалов является перспективным. Кроме того, возможно создание биodeградируемых полимеров. Проведенные в настоящее время экспериментальные исследования доказали возможность использования наноматериалов, однако приживаемость трансплантата и продолжительность жизни клеток пока являются существенным ограничением этого метода.

Диагностика и целевая доставка лекарственных препаратов

Перспективным направлением является использование наносистем и наноматериалов при диагностике ранних форм заболевания, а также терапии с помощью целевой доставки лекарственных средств.

Визуализация патологических изменений с использованием, в частности, магнитно-резонансной

* Фемтосекунда — миллиардная доля микросекунды.

томографии в последнее время получило широкое распространение. Повышение диагностической эффективности в значительной степени связано с разработкой новых контрастных веществ. Использование нанотехнологий позволит повысить качество диагностики. Так, дифференциация различных тканей с использованием контрастных веществ на основе наночастиц (в т. ч. нанолипосом, дендримеров, нанотрубок) позволит выявить патологические изменения ранее, чем они станут очевидными на макроскопическом уровне. Поверхность наночастиц, покрытая парамагнетическими, суперпарамагнетическими металлами или радионуклидами, способна усилить контрастные свойства веществ [9]. Кроме того, улучшение визуализации опухолей возможно в связи с использованием специфических противоопухолевых антител, связанных с наночастицами [10]. Разрабатываются возможности применения полупроводниковых нанокристаллов как альтернативных флюорофоров для биологической визуализации опухолевых процессов *in vivo* [11]. Ангиогенез может быть одним из ранних маркеров опухолевого процесса. Использование наночастиц, меченных $\alpha\beta_3$ -интегрином, который активно экспрессируется на эндотелиальных клетках вновь образованных сосудов, позволяет визуализировать опухоли на ранних этапах их развития [12].

Перспективным в плане визуализации различных клеток, а также опухолевых тканей, является использование полупроводников *quantum dots* (QDs) — нанокристаллов размером от 1 до 10 нм, обладающих уникальными фотохимическими и фотофизическими свойствами, в отличие от обычных красителей и флюоресцентных белков [13]. В зависимости от размеров частиц, QDs, возбуждаемые различными длинами волн, способны испускать свет в различном цветовом диапазоне. Стабильность этих частиц, повышенная способность к флюоресценции, многоцветная эмиссия обуславливают широкое использование их в диагностике патологических процессов *in vivo*, а также в возможной визуализации отдельных клеток. Использование этих частиц имеет ряд преимуществ по сравнению с другими флюоресцирующими молекулами. В частности, повышаются интенсивность сигнала, отношение сигнала к шуму, а также фотостабильность. Кроме того, QDs возможно применять для пролонгированного мечения живых клеток. QDs могут связываться с поверхностными клеточными антигенами посредством конъюгированных на них антител, а также быть включенными в клетку путем эндоцитоза. Стабильность этих частиц позволяет отслеживать живые клетки на протяжении длительного времени [14–16]. Интересной представляется реализация "оптического кодирования" живых клеток при использовании частиц различного размера с разным эмиссионным спектром. При этом возможно создание до 100 различных "кодов" для осуществления скрининга действия лекарственных веществ, создания комплексных тестовых систем, а также изучения смешанных клеточных популяций [17].

Важным аспектом диагностики и прогноза течения опухолевого заболевания является определение степени вовлечения в процесс лимфатических узлов. Регионарные лимфоузлы часто являются объектом хирургического вмешательства при операционном лечении новообразований. Для диагностики поражения лимфоузлов были созданы наночастицы — QDs, флюоресцирующие в ОИК-диапазоне, спектр их эмиссии находится вне инфракрасного излучения человека. С помощью этих наночастиц возможна визуализация пораженных лимфоузлов интраоперационно в режиме реального времени.

Использование QDs позволяет визуализировать опухолевые новообразования *in vivo*. Так, в экспериментальных исследованиях на мышах была продемонстрирована визуализация рака простаты. Использование с этой целью ОИК-полимеросом или магнитных наночастиц для визуализации более глубоко расположенных опухолей исключает необходимость применения инвазивных методов исследования [18, 19].

Важным в плане прогноза течения опухолевых заболеваний является определение наличия метастазов. РНК- или ДНК-маркеры слущенных опухолевых клеток могут быть определены в циркуляторном русле с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или других методов амплификации, однако выявление опухолевых маркеров является более перспективным. Основная проблема при этом связана с невысокой их концентрацией в сыворотке, тогда как методы амплификации для белков невозможны. Решить эту проблему позволяют разработанные в настоящее время наночастицы, к которым относят магнетики размером 1 мкм, связанные с моноклональными антителами против опухолевого маркера, и золотосодержащие наночастицы 10–30 нм, соединенные с олигонуклеотидным "штрих-кодом" и поликлональными антителами к интересующему антигену. С помощью таких наночастиц возможно определение столь малого количества белков, как 30 молекул. Таким образом, эффективность раннего выявления циркулирующих метастатических клеток становится реальностью [20, 21]. Аналогична ситуация с низкомолекулярными белками, имеющими важное прогностическое значение при опухолевых заболеваниях. Их концентрация столь мала, что определение затруднительно даже с помощью масс-спектрометрии, однако привлечение нанотехнологий позволяет преодолеть эти трудности [22].

Доставка препаратов непосредственно в очаг поражения позволит уменьшить побочные системные эффекты использования лекарств, в частности химиотерапевтических препаратов. С этой целью могут быть использованы полимерные мицеллы (растворы эфирных масел), дендримеры, полимеры и керамические наноматериалы, полимерные белковые структуры, полиплексы и липосомы. Во-первых, диагностические и терапевтические агенты могут быть инкапсулированы, ковалентно связаны или абсорбированы на наноматериалах. Это позволяет преодолеть препятствия, связанные с растворимостью

лекарственных средств, поскольку многие из них являются водонерастворимыми. Во-вторых, использование малых размеров и поверхностных свойств наноматериалов позволит доставлять лекарства к определенным клеткам при парентеральном или подкожном их введении. Такой подход позволяет повысить терапевтическую эффективность и снизить побочные эффекты. Некоторые из таких носителей могут быть активированы при изменении окружающих условий (в частности, pH среды, различные химические стимулы или применение внешнего источника нагревания) [23].

В настоящее время активно разрабатываются методы целевой доставки лекарств в очаг поражения. Так, в экспериментальном исследовании на мышах с наличием опухоли было продемонстрировано, что липидные катионные наночастицы, связанные с интегрин-лигандом, позволяют доставлять гены селективно в новообразованные сосуды опухоли. Терапевтический компонент такого нанокомплекса — Raf-ген — приводит к блокированию ангиогенеза в опухолевой ткани и вызывает длительную регрессию первичного и метастатических опухолевых очагов [24]. Новые подходы к лекарственной терапии связаны с созданием "искусственных" антител — аптамеров, представляющих собой лиганды нуклеиновых кислот, которые могут связываться практически с любым антигеном. Такая стратегия была использована для лечения рака простаты с помощью аптамерных наночастиц, связывающихся с простат-специфическим антигеном. При этом сродство наночастиц было в 77 раз выше по сравнению с препаратами, использовавшимися ранее [25].

Некоторые лекарственные препараты, возможно, найдут новое применение в связи с внедрением нанотехнологических подходов. Так, создание нанокристаллических суспензий, органических или липидных наночастиц позволяет связывать водонерастворимые вещества, что приводит к их длительной циркуляции в кровотоке [26]. Кроме того, применение наночастиц в качестве носителей лекарственных средств позволяет оптимизировать лечение заболеваний центральной нервной системы, поскольку решает проблемы прохождения через гематоэнцефалический барьер.

Разрабатываются подходы нелекарственного воздействия, позволяющего разрушать опухолевую ткань. В этой связи хорошо известен метод термальной абляции опухолей, имеющий, однако, ряд недостатков: при таком воздействии, как правило, повреждаются и окружающие опухоль здоровые ткани. С помощью специально разработанных наночастиц возможно преодоление этих недостатков. Так, золотосодержащие наночастицы, поглощающие свет в ОИК-диапазоне, накапливаются в ткани опухоли, не попадая в непораженную ткань. Селективное нагревание в определенном волновом диапазоне позволяет локально "выжигать" пораженные опухолью зоны, не приводя к повреждению здоровых тканей [27].

Применение наночастиц возможно также при оценке эффективности проводимой противоопу-

холевой терапии. Так, использование наночастиц с конъюгированным аннексином-V, который связывается с фосфатидилсеринем, обнажающимся на поверхности мембраны в процессе апоптоза клетки, позволяет контролировать рост и метастазирование опухоли, а также реакцию на проводимое лечение [28].

Однако использование наноматериалов в качестве средства доставки поднимает вопрос об их токсичности, поскольку свойства материалов могут существенно меняться, если размер частиц находится в нанодиапазоне. Таким образом, необходимо оценивать соотношение риск—эффект при использовании наноматериалов [29, 30].

Кроме того, при применении наноматериалов необходимо решать вопрос "обратной связи", поскольку в отдельных исследованиях было показано, что при доставке лекарств процесс может "выходить из-под контроля" [31]. Принимая во внимание этот факт, при разработке наноматериалов следует учитывать их способность к биodeградации или элиминации из организма путем естественного метаболизма и экскреции. Другой альтернативой может быть использование "устройств самонаведения", которые позволяют собирать и удалять из организма наноматериалы после достижения необходимого эффекта.

Нанотехнологии и вирусная биология

Одна из областей, в которых могут быть использованы нанотехнологии, — это взаимодействие между клетками и вирусами. Вирусы представляют собой, по сути, биологические наночастицы, оказывающие значимый эффект на организм человека. Однако до настоящего времени механизм взаимодействия между вирусами и клетками организма остается неизученным, в частности процесс распознавания и прикрепления к клетке хозяина. Это связано с действием белков, входящих в состав вирусных капсидов, которые обладают множеством функций, включая защиту вирусного генома, высвобождение нуклеиновых кислот и т. д. [32]. Реализация каждой из этих функций происходит в результате структурных изменений капсидных белков. Для изучения этих механизмов используют такие методы, как рентгеновская дифракция, криоэлектронная и оптическая микроскопия, имеющие, однако, существенные ограничения, в частности, наличие синхронной популяции вирусов, получение усредненной информации о пуле вирусов. Использование нанотехнологий дает новые возможности в изучении вирусов. Так, использование наночастиц, содержащих золото, инкапсулированных в вирусы, позволяет усилить спектроскопический сигнал. Изучение биологии вирусов получило также дальнейшее развитие в связи с использованием нанометрических биомолекулярных матриц [33].

Одно из применений вирусов в медицине — создание векторов для генной терапии различных наследственных заболеваний. Вирусы являются естественными нановекторами. В связи с этим нанотехнологические процессы могут быть использова-

ны также для создания искусственных вирусов, таких как гликовирусы, для генной трансфекции. Эти вирусы представляют собой наночастицы с плазмидной ДНК, причем размер, число и форма наночастиц могут быть контролируемы [34].

В настоящее время применение нанотехнологий также направлено на улучшение выявляемости различных вирусов в организме с целью повышения качества диагностики заболеваний вирусной природы. Современные методы выявления вирусов основаны или на иммунологической реакции антиген–антитело, или на определении геномной последовательности (ПЦР). Однако чувствительность иммунологического метода недостаточно высока, тогда как ПЦР зачастую может выявлять контаминацию вирусами при отсутствии воспалительной реакции. Использование наночастиц, как ожидается, может позволить преодолеть эти недостатки. Так, был разработан ELISA-метод для прямой детекции аденовирусов с использованием моноклональных антигексоновых антител, связанных с флуоресцентными наночастицами (диаметр — 107 нм), содержащими Eu. Поскольку одна наночастица может аккумулировать на себе множество антител (вплоть до 159), авидность их к гексоновым белкам возрастает в 10–1 000 раз по сравнению с обычным методом ELISA [35]. В другом исследовании были использованы наночастицы размером 8–15 нм с содержанием Au, связанные с олигонуклеотидным зондом для прямого определения вирусов гепатита В и С в сыворотке [36]. Впоследствии был также использован метод сэндвич-гибридизации с применением золотосодержащих наночастиц. Этот метод визуального выявления вирусов с помощью генных чипов является менее дорогостоящим, т. к. не требует использования специальной аппаратуры.

Визуализация вирусов возможна также при помощи ядерного магнитного резонанса с применением магнитных наночастиц. С этой целью были разработаны вирусные наносенсоры, состоящие из супермагнетика — оксида железа, покрытого декстраном, к которому присоединяются антитела против вируса простого герпеса или аденовируса. Наличие вирусов приводит к аккумуляции магнитных наносенсоров, которые, в свою очередь, вызывают спин-спин время релаксации окружающих молекул воды. Этот метод более чувствительный, чем ПЦР. Кроме того, при этом нет необходимости в проведении процедуры амплификации и удаления белка. Поскольку вирусы герпеса и аденовирусы используют в качестве векторов для генной терапии, применение этого метода позволит оценивать биораспределение вирусов в организме [37].

Вирусная нанотерапия

В настоящее время нанотехнологии находят свое применение в лечении вирусных заболеваний. В частности, использование новых методов позволяет повысить эффективность вакцинотерапии — одного из наиболее развитых направлений в профи-

лактике и лечении вирусных заболеваний. Большое внимание в последнее время уделяется разработке эффективной стратегии вакцинации, в частности против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Однако существующие ранее методы ДНК-вакцинации были недостаточно эффективны в связи с низкой иммуногенностью и необходимостью применения иммуностимуляторов. *C.P.Locher et al.* [38] разработали вакцину, содержащую плазмин с геном HIV-2 gp140 *env* и поликатионный альбумин. Исследование этой вакцины на мышах выявило лучший системный ответ с формированием антител, по сравнению с использованием несвязанной ДНК. Аналогичные результаты продемонстрированы с использованием нановакцины против вируса парагриппа III типа [39].

Актуальной проблемой является ограничение распространения вирусной инфекции. Использование в рутинной клинической практике различных производных плазмы сопряжено с риском контаминации вирусами. Эта проблема в настоящее время решается различными способами: химической инактивацией, пастеризацией, сухим нагреванием. Однако при этом неизбежно происходит повреждение плазменных белков. Создание наночастиц позволяет преодолеть эту проблему [40]. Показано, что использование наночастиц размером 20–50 нм позволяет фильтровать частицы вируса гепатита А или парвовируса. Аналогичным образом возможна фильтрация питьевой воды от вирусов, пестицидов и других органических примесей.

Помимо прочего, наночастицы могут быть использованы в комбинации с вирусами при проведении вирусной терапии опухолей или генной терапии различных наследственных заболеваний с применением РНК-вирусов. Так, было показано, что наночастицы Au с прикрепленными на них капсидными протеинами могут быть использованы для векторной терапии, позволяющей контролировать целевую доставку к опухолевой ткани, которая экспрессирует рецепторы, распознаваемые вирусом. Эта стратегия позволяет комбинировать вирусную терапию опухолей с гипертермией наночастиц Au, таким образом достигается синергизм этих воздействий [41, 42].

Влияние наночастиц на здоровье человека

Легкие являются основным органом-мишенью действия поллютантов окружающей среды. Влияние частиц различных размеров на развитие воспалительных процессов в легких неоднозначно. Ультрамелкие частицы (УМЧ) и наночастицы, как антропогенного, так и промышленного происхождения, сходны в размерах. Их диаметр составляет < 100 нм [43]. Термин "ультрамелкие частицы" используют для описания частиц, которые циркулируют в атмосфере, но не являются наночастицами, производимыми специально. Такие частицы являются случайным побочным продуктом индустриального происхождения, продуктами сгорания автомобильного, дизельного топлива, вулканической активности и т. п. Было показано, что УМЧ по сравнению с частицами

> 0,1 мкм имеют большую продолжительность циркуляции в атмосфере, могут переноситься на расстояние более тысячи километров, циркулировать в воздухе в течение нескольких дней. Кроме того, УМЧ способны абсорбировать на своей поверхности поллютанты, оксидантные газы, органические соединения, а также металлы [44].

Циркулирующие в атмосфере УМЧ могут играть роль в провокации воспалительного процесса у пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Было показано, что обострение хронических воспалительных заболеваний коррелирует с уровнем загрязненности окружающей среды [45, 46]. Длительная ингаляция пылевых частиц может приводить к развитию пневмокониозов и рака легкого, однако диагностика таких заболеваний сложна в связи с длительным латентным периодом. Ингаляция УМЧ и наночастиц способна приводить к развитию воспалительного ответа в легких, кроме того, было показано, что такие частицы могут попадать в кровь и быть обнаружены в других органах. Внелегочная миграция УМЧ зависит не только от размера частиц, но и от их химического состава и поверхностных свойств. Так, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что УМЧ TiO_2 способны проникать через клеточные мембраны и могут быть обнаружены в капиллярах [47]. В экспериментальных работах было показано, что УМЧ могут провоцировать развитие оксидативного ответа в легких [48, 49]. В наибольшей степени оксидативный ответ при воздействии УМЧ связан с макрофагами и эпителиальными клетками и реализуется путем индукции гемоксигеназы-1 и продукции внутриклеточного глутатиона. Имеются подтверждения того факта, что оксидативный стресс, вызванный действием УМЧ, связан с активацией митоген-активированного протеиназного каскада, что вызывает экспрессию гена и активацию различных факторов, таких как AP-1 и NF- κ B, которые играют важную роль в экспрессии провоспалительных генов и цитокинов, включая адгезивные молекулы [50].

В литературе описаны немногочисленные исследования, посвященные изучению потенциальной токсичности наночастиц по отношению к различным клетками *in vitro* [51–56]; что касается наблюдений *in vivo*, то такие работы единичны [57, 58]. В частности, описано воздействие аспиринированных карбоновых нанотрубок на инициацию воспалительного ответа в легких у мышей [59]. Вероятнее всего, инициация воспаления происходит вследствие повреждения альвеолоцитов I типа. При этом развивается пневмония с наличием нейтрофильного экссудата в альвеолах с последующим привлечением и активацией альвеолярных макрофагов. Особенностью возникающего при воздействии наночастиц воспаления является раннее начало фиброгенных событий, приводящих к отложению в ткани легких избыточного количества коллагена и эластина. Эти изменения сопровождаются продукцией провоспалительных (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ин-

терлейкин-1 β (IL-1 β)) и противовоспалительных профиброгенных цитокинов (трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), IL-10). Воспалительный и профиброгенный ответ сопровождается снижением функциональных показателей и повышенной подверженностью инфекционным возбудителям [59].

Экспериментальные исследования с УМЧ различного химического состава подтвердили, что продукция активных форм кислорода является основным механизмом развития воспаления. Оксидативный потенциал УМЧ из различных источников, таких как естественная пыль, летучий пепел, угольная пыль, был в большей степени связан с содержанием в ней металлов. Было также показано, что как растворимая, так и нерастворимая часть УМЧ способны индуцировать оксидативный стресс [50].

Изготовление наночастиц, особенно карбоновых нанотрубок (КНТ), связано с использованием в качестве катализаторов различных металлов, в т. ч. переходных. Переходные металлы способны также являться катализаторами оксидативного стресса в клетках, тканях и биологических жидкостях. Таким образом, воспалительный ответ, возникающий на присутствие в организме наночастиц в сочетании с переходными металлами, может быть выраженным. Кислородные радикалы, вырабатываемые в процессе воспаления, при взаимодействии с переходными металлами запускают каскад окислительно-восстановительного цикла, приводя к истощению эндогенного резерва антиоксидантов и оксидативному повреждению макромолекул [54].

Особенностью наночастиц, в частности КНТ, является то, что зачастую они не могут быть "узнаны" макрофагами. Так, в экспериментах было показано, что при инкубации макрофагов с КНТ не происходит их фагоцитоза, а также оксидативной активации макрофагов. Как результат, попавшие в легкие КНТ не фагоцитируются макрофагами и не элиминируются из легких. Вероятно, это приводит к попаданию ингалированных наночастиц в циркуляторное русло и развитию внелегочных осложнений [50].

Интересно, что макрофаги не могут "узнавать" нефункциональные КНТ, тогда как их химические модификации, напротив, связаны с повышенной возможностью "узнавания" фагоцитами. Как раз это свойство наночастиц используют с целью доставки их к макрофагам и другим иммунным клеткам для улучшения качества диагностики, визуализации различных патологических процессов, а также усиления терапевтической эффективности лекарственных препаратов [60, 61].

Низкая фагоцитарная активность макрофагов по отношению к нефункциональным КНТ, возможно, связана с потерей сигнала узнавания на поверхности клетки. Было установлено, что фосфатидилсерин, в норме расположенный в цитозольном слое плазматической мембраны, оказывается "обнаженным" при апоптозе клетки и является универсальным сигналом макрофагам к фагоцитозу, способствующим эффективному клиренсу апоптотических клеток.

Предварительные исследования показали, что КНТ с адсорбированным на них фосфатидилсерином, действительно, эффективно фагоцитируются макрофагами. Использование других фосфатидилов, в частности фосфатидилхолина, не давало подобного эффекта [62, 63]. Важно отметить, что роль фосфатидилсери́на не ограничивается процессом "узнавания" клеток, он также принимает участие в репрограммировании цитокинового профиля макрофагов в процессе развития воспалительного ответа [64]. В связи с этим предполагается, что использование КНТ с адсорбированным на них фосфатидилсери́ном позволит контролировать воспалительный ответ. Однако в настоящее время эти исследования находятся в стадии разработки.

Поскольку макрофаги играют важную роль в регуляции воспалительного ответа, возможно, что их взаимодействие с функциональными наночастицами может быть использовано с целью токсикологической оценки наноматериалов. Однако следует учитывать тот факт, что наноматериалы токсичны по отношению к различным клеткам *in vitro*, но прогнозировать выраженность воспалительного ответа в организме крайне сложно. Необходимо проведение дальнейших детальных исследований по оценке токсического действия наноматериалов *in vitro*, при этом макрофаги кажутся наиболее подходящим объектом таких исследований.

Поражение легких при действии ультрамелких и наночастиц

В экспериментальных исследованиях *in vivo* было показано, что УМЧ вызывают выраженные воспалительные и токсические реакции в легких у животных, причем сила ответа зависит от размера частиц и их химического состава. У мышей и крыс наблюдали более выраженный воспалительный ответ при действии УМЧ TiO_2 по сравнению с мелкими частицами TiO_2 , при этом происходит приток нейтрофилов в легкие [65]. Химические свойства частиц играют едва ли не большую роль в развитии воспалительного ответа, чем их размер. Так, в эксперименте на крысах было показано, что политетрафлуэтиленовый дым, содержащий УМЧ < 26 нм, вызывает геморрагический ответ в легких и смерть животных при экспозиции 10–30 мг пыли. Причем воспалительный ответ был более выражен при использовании только что произведенных частиц: со временем их поверхностно активные свойства и токсичность снижались [66].

Ряд исследований посвящен влиянию на легкие животных таких наноматериалов, как одностенные КНТ, при этом было показано, что патологические изменения можно наблюдать как при действии малых, так и больших доз. При экспозиции малыми дозами (3,3–16,6 мг/кг веса) развивалось гранулематозное воспаление, тогда как высокие дозы (10–40 мг) приводили к развитию острого воспалительного ответа с формированием в последующем фиброза легких [59, 67].

Безопасность и наномедицина

В настоящее время однозначно охарактеризовать различные наночастицы с точки зрения их потенциальной опасности для здоровья человека затруднительно. Зачастую противоречивые данные немногочисленных исследований касаются биологических эффектов лишь нескольких разновидностей наночастиц.

Следует отметить, что большинство экспериментов выполнено в условиях, когда контакт наноматериалов с живым организмом достигается искусственным путем (имплантация, инстилляция, капельное введение и т. д.). Получаемые в таких экспериментах на животных данные необязательно отражают реальную картину возможного воздействия на человека [68].

В решении задач, связанных с безопасностью применения нанотехнологий, нас могут ожидать две проблемы. Первая — обеспечение безопасности труда на производстве. Предполагается, что во вредных условиях будут работать около 400 тыс. человек, а правила безопасности пока отсутствуют. Вторая проблема — охрана наносубстанций. Как и в случае с любыми экологически опасными веществами, мы можем столкнуться с проблемой их утилизации, в т. ч. просроченных лекарств и гигиенических средств, созданных при помощи нанотехнологий. Кроме того, возникает необходимость контроля качества продукции, которая не должна оказывать вред здоровью потребителя. Особенно это касается лекарств и биологически активных добавок.

В настоящее время можно наметить следующие направления работы в области безопасного применения нанотехнологий и наноматериалов:

- продолжить исследования воздействия на человека наночастиц и наноматериалов с целью предотвращения потенциального вреда для здоровья;
- изучить возможности использования достижений нанотехнологий в целях предотвращения вреда для здоровья и профилактики профессиональных заболеваний;
- разработать правила безопасного обращения с наночастицами и наноматериалами;
- использовать зарубежные разработки, обеспечить международное сотрудничество в области нанотехнологий.

Развитие и использование нанотехнологий представляет собой феномен глобального масштаба. Национальное и международное партнерство позволит своевременно определять потребность в проведении исследований, разрабатывать методику и обмениваться результатами [68].

Заключение

Успехи в развитии наномедицины обещают новые перспективные возможности в ранней диагностике и лечении различных заболеваний. Тем не менее применение нанотехнологий в медицине может расширить спектр наших представлений о риске

использования наноматериалов, который не следует недооценивать. Опубликованные в настоящее время обзоры литературы об отрицательном влиянии наночастиц на здоровье человека содержат лишь первые данные, касающиеся их возможной токсичности. Имеется относительно большое число наблюдений, описывающих связь между экспозицией УМЧ и заболеваемостью, особенно у пожилых и иммунокомпрометированных лиц. Учитывая сходные свойства УМЧ и наночастиц, можно предположить, что последние также способны вызывать различные заболевания, зачастую с длительным латентным периодом. В связи с этим разработка новых наномедицинских технологий возможна лишь при тщательной оценке риска использования наноматериалов.

Литература

- Gwinn M.R., Vallyathan V. Nanoparticles: Health effects – pros and cons. *Environm. Hlth Perspect.* 2006.; 114 (12): 1818–1825.
- Emerich D.F., Thanos C.G. Nanotechnology and medicine. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2003; 3 (4): 655–663.
- Freitas R.A. Nanotechnology, Nanomedicine and Nanosurgery. 2006. <http://www.kurzweilai.net>.
- Obataya I., Nakamura C., Han S. et al. Nanoscale operation of a living cell using an atomic force microscope with a nanoneedle. *Nano Letters* 2005; 5 (1): 27–30.
- Obataya I., Nakamura C., Han S. et al. Mechanical sensing of the penetration of various nanoneedles into a living cell using atomic forcemicroscopy. *Biosensors and Bioelectronics* 2005; 20 (8): 1652–1655.
- Tirlapur U.K., Konig K. Femtosecond near-infrared laser pulses as a versatile non-invasive tool for intra-tissue nanoprocessing in plants without compromising viability. *Plant J.* 2002; 31 (3): 365–374.
- Konig K. Robert Feulgen Prize lecture. Laser tweezers and multiphoton microscopes in life sciences. *Histochem. Cell Biol.* 2000; 114 (2): 79–92.
- Allen J.W., Bhatia S.N. Engineering liver therapies for the future. *Tissue Engng* 2002; 8 (5): 725–737.
- Morawski A.M., Lanza G.A., Wickline S.A. Targeted contrast agents for magnetic resonance imaging and ultrasound. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2005; 16 (1): 89–92.
- Lim Y.T., Kim S., Nakayama A. et al. Selection of quantum dot wavelengths for biomedical assays and imaging. *Mol. Imag.* 2003; 2: 50–64.
- Gao X., Cui Y., Levenson R.M. et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 2004; 22: 969–976.
- Schmieder A.H., Winter P.M., Caruthers S.D. et al. Molecular MR imaging of melanoma angiogenesis with a (nu)p(3)-targeted paramagnetic nanoparticles. *Magn. Reson. Med.* 2005; 53 (3): 621–627.
- Smith A.M., Gao X., Nie S. Quantum dot nanocrystals for in vivo molecular and cellular imaging. *Photochem. Photobiol.* 2004; 80: 377–385.
- Wu X., Liu H., Liu J. et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21: 41–46.
- Smith A.M., Nie S. Chemical analysis and cellular imaging with quantum dots. *Analyst.* 2004; 129: 672–677.
- Jaiswal J.K., Goldman E.R., Mattoussi H., Simon S.M. Use of quantum dots for live cell imaging. *Nat. Methods.* 2004; 1: 73–78.
- Han M., Gao X., Su J.Z., Nie S. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nat. Biotechnol.* 2001; 19: 631–635.
- Ghoroghchian P.P., Frail P.R., Susumu K. et al. Near-infrared-emissive polymersomes: self-assembled soft matter for in vivo optical imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 2922–2927.
- Petri-Fink A., Chastellain M., Juillerat-Jeanneret L. et al. Development of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for interaction with human cancer cells. *Biomaterials* 2005; 26: 2685–2694.
- Georganopoulou D.G., Chang L., Nam J.M. et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 2273–2276.
- Nam J.M., Thaxton C.S., Mirkin C.A. Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *Science* 2003; 301: 1884–1886.
- Liotta L.A., Ferrari M., Petricoin E. Clinical proteomics: written in blood. *Nature* 2003; 425: 905.
- Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005; 19 (3): 311–330.
- Hood J.D., Bednarski M., Frausto R. et al. Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science* 2002; 296: 2404–2407.
- Farokhzad O.C., Jon S., Khademhosseini A. et al. Nanoparticle-aptamer bioconjugates: a new approach for targeting prostate cancer cells. *Cancer. Res.* 2004; 64: 7668–7672.
- Wissing S.A., Kayser O., Muller R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56: 1257–1272.
- O'Neal D.P., Hirsch L.R., Halas N.J. et al. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer. Lett.* 2004; 209: 171–176.
- Gao X., Chan W.C., Nie S. Quantum dot nanocrystals for ultrasensitive biological labeling and multicolor optical encoding. *J. Biomed. Opt.* 2002; 7: 532–537.
- Warheit D.B. Nanoparticles: health impacts? *Materials Today* 2004; 7 (2): 32–35.
- Nel A., Xia T., Mädler L., Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 2006; 311 (5761): 622–627.
- Haberzettl C.A. Nanomedicine: destination or journey? *Nanotechnology* 2002; 13 (4): R9–R13.
- Chiu W., Burnett R.M., Garcea R. Structural biology of viruses. New York: Oxford University Press; 1997.
- Dragnea B. et al. Gold nanoparticles as spectroscopic enhancers for in vitro studies on single viruses. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; 125: 6374–6375.
- Aoyama Y. Macrocyclic glycoclusters: from amphiphiles through nanoparticles to glycoviruses. *Chemistry* 2004; 10: 588–593.
- Valanne A. et al. A sensitive adenovirus immunoassay as a model for using nanoparticle label technology in vims diagnostics. *J. Clin. Virol.* 2005; 33: 217–223.
- Wang Y.F. et al. Visual gene diagnosis of HBV and HCV based on nanoparticle probe amplification and silver staining enhancement. *J. Med. Virol.* 2003; 70: 205–211.
- Perez J.M., Josephson L., Weissleder R. Use of magnetic nanoparticles as nanosensors to probe for molecular interactions. *Chembiochem.* 2004; 5: 261–264.
- Locher C.P. et al. Enhancement of a human immunodeficiency virus env DNA vaccine using a novel polycationic nanoparticle formulation. *Immunol. Lett.* 2003; 90: 67–70.
- Shephard M.J. et al. Immunogenicity of bovine parainfluenza type 3 virus proteins encapsulated in nanoparticle vac-

- cines, following intranasal administration to mice. *Res. Vet. Sci.* 2003; 74: 187–190.
40. Burnouf T., Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived bio-pharmaceutical products. *Haemophilia* 2003; 9: 24–37.
 41. Zharov V.P. et al. Self-assembling nanoclusters in living systems: application for integrated photothermal nanodiagnos-tics and nano-therapy. *Nanomedicine* 2005; 1: 326–345.
 42. Hilger I. et al. Magnetic thermotherapy of breast tumors: an experimental therapeutic approach. *Röfo* 2005; 177: 507–515.
 43. Hinds W.C. Aerosol technology: Properties, behavior, and measurement of airborne particles. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 1999.
 44. Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth* 2001; 74 (1): 1–8.
 45. Gong H. Jr., Linn W.S., Clark K.W. et al. Respiratory responses to exposures with fine particulates and nitrogen dioxide in the elderly with and without COPD. *Inhal. Toxicol.* 2005; 17 (3): 123–132.
 46. Koenig J.Q., Mar T.F., Allen R.W. et al. Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ. Hlth Perspect.* 2005; 113: 499–503.
 47. Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N. et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Hlth Perspect.* 2005; 113: 1555–1560.
 48. Dick C.A., Brown D.M., Donaldson K., Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal. Toxicol.* 2003; 15 (1): 39–52.
 49. Donaldson K., Tran C.L. Inflammation caused by particles and fibers. *Inhal. Toxicol.* 2002; 14 (1): 5–27.
 50. Oberdorster G., Gelein R.M., Ferin J., Weiss B. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles. *Inhal. Toxicol.* 1995; 7 (1): 111–124.
 51. Sayes C.M., Gobin A.M., Ausman K.D. et al. Nano-C(60) cytotoxicity is due to lipid peroxidation. *Biomaterials* 2005; 26: 7587–7595.
 52. Cui D., Tian F., Ozkan C.S. et al. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicol. Lett.* 2005; 155: 73–85.
 53. Jia G., Wang H., Yan L. et al. Cytotoxicity of carbon nano-materials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Environ. Sci. Technol.* 2005; 39: 1378–1383.
 54. Shvedova A.A., Castranova V., Kisin E.R. et al. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J. Toxicol. Environ. Hlth A* 2003; 66: 1909–1926.
 55. Brown D.M., Wilson M.R., MacNee W. et al. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 175: 191–199.
 56. Li N., Sioutas C., Cho A. et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Hlth Perspect.* 2003; 111: 455–460.
 57. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 437–445.
 58. Muller J., Huaux F., Moreau N. et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 207: 221–231.
 59. Shvedova A.A., Kisin E.R., Mercer R. et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 283: L698–L708.
 60. De Kozak Y., Andrieux K., Villarroja H. et al. Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 3702–3712.
 61. Ho C., Hitchens T.K. A non-invasive approach to detecting organ rejection by MRI: monitoring the accumulation of immune cells at the transplanted organ. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2004; 5: 551–566.
 62. Kagan V.E., Gleiss B., Tsurina Y.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.
 63. Fadok V.A., Bratton D.L., Frasch S.C. et al. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ.* 1998; 5: 551–562.
 64. Henson P.M. Possible roles for apoptosis and apoptotic cell recognition in inflammation and fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: S70–S76.
 65. Oberdorster G., Ferin J., Lehnert B.E. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ. Hlth Perspect.* 1994; 102 (suppl. 5): 173–179.
 66. Ebbesen M., Jensen T. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *J. Biomed. Biotechnol.* 2006; 2006 (5): 51516.
 67. Lam C.W., James J.T., McCluskey R., Hunter R.L. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol. Sci.* 2004; 77 (1): 126–134.
 68. Колесников С.И., Ткач А.В. Нанотехнологии и наноматериалы — значение для медицины и правовое обеспечение безопасности их производства и применения. *Жизнь без опасности* 2007; 3 (2): 22–33.

Поступила 11.07.2008
© Самсонова М.Б., 2008
УДК 61:621

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



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

А.И. Синопальников¹, С.Ю. Чикина², А.Г. Чучалин²

Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007*)

1 – Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

A.I. Sinopalnikov, S.Yu. Chikina, A.G. Chuchalin

Current approach to diagnosis, antibacterial therapy and prevention of community-acquired pneumonia in adults (on the basis of Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of community-acquired pneumonia in adults, 2007)

Проблема диагностики и лечения пневмонии и, в частности, внебольничной пневмонии (ВП) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной интернологии. В желании оптимизировать необходимый перечень диагностических исследований и подходы к антибактериальной терапии при этом заболевании с начала 90-х гг. прошлого века едва ли не повсеместно стали создаваться и активно популяризоваться многочисленные клинические рекомендации по ведению больных ВП: в Северной Америке (рекомендации Канадского торакального общества, 1993 [1], Американского торакального общества, 1993, 2001 [2, 3], Центров по контролю и профилактике заболеваний, 2000 [4], Американского общества инфекционистов, 2000 [5], Канадского общества инфекционистов / Канадского торакального общества, 2000 [6]); в Латинской Америке (рекомендации Торакального общества Латинской Америки, 2001 [7]); в Южной Африке (рекомендации Южноафриканского пульмонологического общества и исследовательской группы по изучению антибиотиков, 1996 [8], Южноафриканского торакального общества, 2007 [9]); в Европе (рекомендации Британского торакального общества, 1993, 2001, 2004 [10–12], Европейского респираторного общества, 1998 [13], Испанского торакального общества, 1997 [14], Немецкого респираторного общества / Немецкого общества химиотерапии *Paul Erlich*, 2000 [15], Французского общества инфекционистов, 2001 [16], Европейского общества клинических микробиологов и инфекционистов / Европейского респираторного общества, 2005 [17]); в Азии

(рекомендации рабочей группы Саудовской Аравии по изучению внебольничной пневмонии, 2002 [18], Японского респираторного общества, 2000 [19], Филиппинского общества микробиологов и инфекционистов, 1998 [20], рекомендации Медицинского университета и Главного госпиталя Гонконга, 2001 [21], рекомендации Медицинской академии Сингапура, 2000 [22]); в Австралии (Австралийские терапевтические рекомендации, 2000 [23]). В этом ряду следует упомянуть и согласительные рекомендации Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), опубликованные в 2003 г. и 2006 г. [24, 25].

Поначалу подобные рекомендации, встреченные с энтузиазмом, вызвали оживленные дискуссии о роли и месте самих рекомендаций в практической деятельности врача. Однако со временем споры уступили место убежденности в том, что приверженность рекомендациям минимизирует стоимость лечения, сокращает сроки госпитализации и сопровождается снижением летальности. Очевидным при этом представлялось и то, что подобные рекомендации являются лишь отправной точкой, оставляя известную свободу действий практикующему врачу. Впрочем, последнее не следует истолковывать превратно, а под свободой действий предлагается понимать лишь разумную инициативу, основывающуюся на результатах современных хорошо организованных контролируемых исследований.

В последние годы в стремлении преодолеть существующие противоречия в подходах к диагностике

* Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.

и лечению больных ВП наметилась тенденция к созданию согласительных рекомендаций, в подготовке которых участвуют эксперты различных научно-практических обществ. Весьма интересным примером такого подхода явились опубликованные в начале 2007 г. клинические рекомендации Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества. Данные рекомендации предназначены, в первую очередь, для врачей неотложной медицинской помощи, врачей стационаров и врачей первичного звена. Однако оценка большого объема литературы позволяет предположить, что они также могут оказаться полезными для пульмонологов и врачей других специальностей.

Решение о месте лечения

Почти все основные решения относительно ведения больных ВП, включая диагностику и лечение, "вращаются" вокруг первоначальной оценки тяжести заболевания. Вот почему обсуждаемые рекомендации рассматривают этот вопрос в первую очередь. Решение этого вопроса напрямую связано с выбором места лечения пациента — на дому, в общей палате стационара или в отделении интенсивной терапии (ОИТ). При этом следует учитывать, что стоимость стационарного лечения больного ВП в 25 раз превышает стоимость лечения больного ВП в амбулаторных условиях и составляет основную часть ежегодных затрат на ведение данной категории пациентов в США — 8,4–10,0 млрд долл. Другие причины отказа от необоснованных госпитализаций заключаются в том, что пациенты с низким риском летального исхода, получающие лечение в амбулаторных условиях, быстрее возвращаются к нормальной активности, чем госпитализированные больные, и 80 % больных ВП предпочитают лечиться на дому. Госпитализации также увеличивают риск тромбэмболических осложнений и суперинфекции более вирулентными и лекарственноустойчивыми нозокомиальными патогенами.

Для отбора больных ВП, которые могут лечиться амбулаторно, рекомендуется использовать шкалы определения тяжести ВП, такие как CURB-65¹⁾ (спутанность сознания, мочеви́на крови, частота

дыхания, низкое артериальное давление, возраст ≥ 65 лет) либо *Pneumonia Severe Index* — PSI (сильная рекомендация; уровень доказательности I — табл. 1).

Существенные различия в частоте госпитализаций больных ВП между отдельными лечебно-диагностическими учреждениями хорошо известны. Врачи часто переоценивают тяжесть течения заболевания и направляют в стационар большое число больных с низким риском летального исхода. В связи с потребностью в объективных критериях выбора места лечения предпринимались многочисленные попытки исследователей разработать такие критерии. Наиболее интересными из них оказались шкала PSI и критерии Британского торакального общества (CURB-65).

Критерии PSI основаны на результатах изучения исходов ВП 2 когорт, состоящих из 14 199 и 38 039 госпитализированных больных, для которых эти критерии разрабатывались и валидировались, а также 2 287 больных, которые лечились как на дому, так и в стационаре. Согласно шкале PSI больных ВП можно отнести к одному из 5 классов риска летального исхода; прогностическая ценность данного подхода в оценке вероятности летального исхода в последующем была подтверждена результатами многочисленных исследований. Соответственно предполагаемому уровню летальности больные ВП I и II классов риска должны лечиться амбулаторно, больные III класса могут лечиться как на дому, так и быть госпитализированы на короткое время; больные же, относящиеся к IV и V классам риска, должны лечиться в стационаре (табл. 2, 3).

Свидетельством высокой прогностической ценности шкалы PSI явились результаты недавнего исследования в 32 стационарах США с разным уровнем применения клинических рекомендаций (низким, умеренным и высоким), в которых помимо решения вопроса о необходимости госпитализации использовались рекомендации по антибактериальной терапии, своевременности введения первой дозы антибиотика, оценке сатурации кислородом и посевам крови у госпитализированных больных. В стационарах с умеренным и высоким уровнем использования рекомендаций большее число больных

Таблица 1
Уровни доказательности

Уровень доказательности	Определение
Уровень I (высокий)	Доказательства получены в хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследованиях
Уровень II (умеренный)	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (в т. ч. когортных, выборках больных и исследованиях "случай–контроль"). Уровень II также включает в себя любые крупные серии случаев, в которых выполнен систематический анализ паттернов заболевания и / или микробной этиологии, а также результаты новых видов лечения, полученные в нерандомизированных исследованиях
Уровень III (низкий)	Исследование отдельных случаев и мнение экспертов. В некоторых исследованиях рекомендации по лечению разработаны по данным чувствительности к антибиотикам без клинических наблюдений

¹⁾ *Confusion* — нарушения сознания, оцениваемые с помощью стандартизованного опросника; *Urea* — уровень азота мочевины в крови $> 7,0$ ммоль/л, *Respiratory rate* — частота дыхания ≥ 30 в 1 мин; *Blood pressure* — диастолическое или систолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт. ст. и < 90 мм рт. ст. соответственно; 65 — возраст ≥ 65 лет (*BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults — 2004 update*. www.brit-thoracic.org.uk).

Таблица 2
Прогностическая оценка исхода ВП
в баллах — шкала PSI

Характеристики больного	Оценка в баллах
Демографические факторы	
Возраст мужчины	возраст (годы)
Возраст женщины	возраст (годы) – 10
Обитатель дома престарелых	+ 10
Сопутствующие заболевания	
Злокачественные новообразования	+ 30
Заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Заболевания почек	+ 10
Объективные признаки	
Нарушение сознания	+ 20
Тахипноэ ≥ 30 в 1 мин	+ 20
Гипотензия (АД систолическое) < 90 мм рт. ст.	+ 20
Гипотермия ($\leq 35,0^\circ\text{C}$) или гипертермия $\geq 40^\circ\text{C}$	+ 15
Тахикардия ≥ 125 в 1 мин	+ 10
Плевральный выпот	+ 10
Лабораторные признаки	
pH $< 7,35$	+ 30
Остаточный азот мочевины $> 10,7$ ммоль/л	+ 20
$\text{Na}^+ < 130$ мэкв/л	+ 20
Глюкоза $> 13,9$ ммоль/л	+ 10
Hct $< 30\%$	+ 10
$\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.	+ 10

Примечание: адаптировано из Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250. В рубрике "Злокачественные новообразования" учитываются случаи опухолевых заболеваний, манифестирующих активным течением или диагностированных в течение последнего года, исключая базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи; в рубрике "Заболевания печени" – случаи клинически и / или гистологически диагностированного цирроза печени и хронического активного гепатита; в рубрике "Застойная сердечная недостаточность" – случаи застойной сердечной недостаточности вследствие систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, объективного обследования, результатами рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, скинтиграфии миокарда или вентрикулографии; в рубрике "Цереброваскулярные заболевания" – случаи переносимых инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные компьютерной или магнитно-резонансной томограммой головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; в рубрике "Заболевания почек" – случаи анамнестически подтвержденных хронических заболеваний почек или повышенные концентрации креатинина / остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

ВП с низким риском неблагоприятного исхода заболевания лечились амбулаторно, и антибактериальная терапия больше соответствовала рекомендациям. При этом не было выявлено различий в частоте летальных исходов и госпитализаций, продолжительности временной нетрудоспособности и удовлетворенности пациентов лечением.

Первоначально разработанные критерии BTS (1987 г.) по оценке прогноза ВП впоследствии неоднократно модифицировались. В исходном исследовании риск летальности повышался в 21 раз, если

Таблица 3
Классы риска исхода ВП — шкала PSI

Классы риска	Баллы	Прогнозируемая летальность, %	Место лечения
I	*	0,1	На дому
II	≤ 70	0,6	На дому
III	71–90	2,8	На дому / в стационаре
IV	91–130	8,2	В стационаре
V	> 130	29,2	В стационаре

Примечание: адаптировано из Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250; * – отсутствие предикторов неблагоприятного исхода.

пациент в момент госпитализации имел хотя бы 2 из 3 учитываемых состояний / параметров: тахипное, диастолическую гипотензию, повышение уровня мочевины в крови. Эти критерии хорошо "работали", за исключением больных с сопутствующей почечной недостаточностью и лиц пожилого возраста.

Одна из последних модификаций критериев BTS включает в себя 5 легко оцениваемых параметров. Многовариантный анализ 1 068 больных позволил выделить следующие индикаторы неблагоприятного исхода заболевания: спутанность сознания (оценка осуществляется с помощью специфического ментального теста²⁾ или констатации факта дезориентации пациента в месте, времени или собственной личности); уровень мочевины крови > 7 ммоль/л (20 мг/дл); частота дыхания ≥ 30 в 1 мин; низкое артериальное давление (систолическое < 90 мм рт. ст. или диастолическое ≤ 60 мм рт. ст.) и возраст ≥ 65 лет. В когортах, в которых эти критерии разрабатывались и валидировались, 30-дневная летальность среди больных с отсутствием, 1 и 2 факторами риска неблагоприятного исхода составила 0,7; 2,1 и 9,2 % соответственно. При наличии 3, 4 и 5 факторов риска прогнозируемая 30-дневная летальность возрастала до 14,5; 40 и 57 % соответственно. В соответствии с полученными данными при суммарной оценке пациента по шкале CURB-65, составляющей 0–1 балл, предлагается проводить лечение в амбулаторных условиях; при наличии 2 факторов риска (2 балла) – в условиях отделений общего профиля; при наличии ≥ 3 факторов риска (≥ 3 баллов) – в ОИТ.

Существует и упрощенная версия этой шкалы – CRB-65, не требующая исследования уровня мочевины крови, что позволяет врачам первичного звена использовать ее, не прибегая к помощи лабораторной диагностики.

Применение приведенных выше шкал оценки прогноза и выбора места лечения может уменьшить количество больных, госпитализированных по

² Краткая шкала оценки сознания (по Quereshi K., Hodkinson H. Evaluation of ten-question mental test in the institutionalized elderly. Age Aging 1974; 3: 152–157 с изменениями Л.С. Страчунского. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в условиях поликлиники. В кн. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. (ред). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002. 343. Вопросы, которые задают пациенту: 1) возраст; 2) дата рождения; 3) время (в пределах часа); 4) год; 5) название стационара; 6) способность узнавать 2 человек (например, врача, медицинскую сестру); 7) адрес; 8) дата начала Великой Отечественной войны; 9) фамилия Президента РФ; 10) обратный счет от 20 до 1. Правильный ответ оценивается как 1 балл; сумма ≤ 8 баллов свидетельствует о нарушении сознания.

поводу ВП. Неизвестно, какая из шкал — PSI или CURB-65 / CRB-65 — лучше, поскольку до настоящего времени не было проведено ни одного рандомизированного исследования по сравнительной оценке их прогностической ценности. При анализе одной и той же популяции применение шкалы PSI позволяет отнести несколько больший процент больных ВП к категории пациентов с низким риском неблагоприятного исхода по сравнению со шкалами CURB-65 и CRB-65. Однако 30-дневная летальность среди больных, отнесенных к группам низкого риска, оказывается минимальной и близкой, независимо от того, какая шкала использовалась.

При оценке всех *pro* и *contra* сравниваемых шкал следует учитывать тот факт, что PSI включает в себя 20 различных параметров, в связи с чем врачу необходимо иметь перед глазами перечень этих показателей, что ограничивает ее использование в загруженном работой приемном отделении стационара. Напротив, критерии CURB-65 / CRB-65 легко запоминаются. Однако шкала CURB-65 / CRB-65, в отличие от шкалы PSI, не исследовалась широко, особенно среди других категорий больных (например, из малоимущих слоев городского населения), и не изучалась целенаправленно как инструмент снижения частоты госпитализаций. В хорошо оснащенных приемных отделениях (как персоналом, так и технически) опыт работы с PSI дает преимущество при скрининге больных, которые могут лечиться амбулаторно.

Прогностические шкалы всегда должны дополняться врачебной оценкой различных субъективных факторов, в т. ч. способности пациента принимать пероральные лекарственные средства, а также возможности его ведения в амбулаторных условиях (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что определенные группы больных с низкими баллами по шкалам PSI или CURB-65 (т. е. с благоприятным прогнозом) нуждаются в госпитализации, в т. ч. в ОИТ. Здесь важно подчеркнуть, что обе эти шкалы зависят от ряда предположений. Одним из них является то, что основная причина направления в стационар больного ВП — повышенный риск неблагоприятного (летального) исхода заболевания. В действительности же это предположение не всегда оказывается обоснованным. Еще одно предположение — лабораторные и витальные параметры более стабильны во времени, нежели специфические признаки преходящего заболевания. Это также не всегда имеет место. Следовательно, динамическая оценка в течение нескольких часов наблюдения может дать более точную информацию, чем шкалы, оценивающие состояние больного в отдельно взятый момент времени. Таким образом, хотя привлекательность прогностических шкал для решения вопроса о госпитализации больного ВП очевидна, в вопросе о выборе места лечения полагаться только на них не следует.

Причины госпитализации больных ВП с низким риском летального исхода можно разделить на 4 группы: 1) осложнения пневмонии; 2) обострение / декомпенсация сопутствующих заболеваний; 3) невозможность приема лекарственных препаратов внутрь или амбулаторного ухода за больным; 4) многочисленные факторы риска, выходящие за пределы шкал и потому не учитываемые в конечной оценке прогноза.

Применение шкалы PSI в клинических исследованиях выявило ряд ее ограничений, которые можно распространить и на другие шкалы. Для использования в целях решения вопроса о госпитализации шкала PSI должна быть модифицирована. Так, в частности, снижение сатурации артериальной крови $< 90\%$ или парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 60 мм рт. ст., рассматриваемых как осложнение ВП, целесообразно учитывать в качестве самостоятельного показателя для госпитализации больных с I–III классами риска. Помимо больных, нуждающихся в госпитализации вследствие гипоксемии, исследования выявили больных с низкими классами по шкале PSI (I–III), которые нуждались в госпитализации в связи с развитием септического шока, декомпенсацией сопутствующей патологии, плевральным выпотом, невозможностью приема пероральных препаратов, социальными проблемами (необходимость в постороннем уходе, отсутствие сиделок), а также недостаточной эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Так, например, из 178 госпитализированных больных ВП с низким риском по шкале PSI у 106 (60 %) имел место как минимум 1 из этих факторов. Другими медицинскими и социально-экономическими проблемами, обуславливающими необходимость госпитализации, могут быть неукротимая рвота, наркомания, тяжелые психические заболевания, отсутствие постоянного места жительства, плохое общее состояние и когнитивные расстройства.

Использование шкалы PSI предполагает учет анамнестических данных, поскольку ряд сопутствующих заболеваний способны увеличить риск летального исхода; в противоположность этому, шкала CURB-65 не придает значения факту наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний / патологических состояний. Между тем ВП может способствовать обострению или декомпенсации таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, которые сами по себе могут обуславливать необходимость госпитализации. Так, например, в одном из исследований применение шкалы PSI позволило снизить частоту госпитализаций среди больных ВП с I–III классами риска с 58 % (в ретроспективно анализируемой контрольной группе) до 43 % (в основной группе больных, в отношении которых была предпринята соответствующая прогностическая оценка). При этом оказалось, что $> 10\%$ больных основной группы были в последующем госпитализированы, в т. ч. несколько человек — по при-

чинам, не связанным с основным заболеванием (примечательно, что в контрольной группе подобные случаи "отсроченной" госпитализации не наблюдались).

Дихотомический характер большинства анализируемых параметров и весомый вклад возраста в итоговую балльную оценку по шкале PSI могут переоценить ее значимость при принятии решения о госпитализации. Например, ранее здоровый 25-летний пациент с артериальной гипотензией и тахикардией при отсутствии других прогностических факторов неблагоприятного исхода, перечисленных в PSI, будет отнесен ко II классу риска, тогда как 70-летний пациент с локализованным раком предстательной железы, выявленным 10 месяцами ранее, и не имеющий других медицинских проблем, будет отнесен к IV классу риска. Наконец, удовлетворенность больного лечением нередко оказывается ниже среди лечившихся амбулаторно. Этот факт заставляет предположить, что выгода от использования шкалы PSI может переоцениваться, и что врачи должны учитывать дополнительные факторы, не входящие в упомянутую шкалу, но в действительности способные обусловить неблагоприятный исход заболевания.

Для больных, имеющих по шкале CURB-65 ≥ 2 баллов, обычно требуется более интенсивное лечение — госпитализация или при соответствующих обстоятельствах и возможностях организация интенсивного лечения на дому (рекомендация умеренной силы, уровень доказательности III).

Хотя шкалы PSI и CURB-65 оказывают весомую помощь в уменьшении числа необоснованных госпитализаций больных ВП с низким риском летального исхода, другая важная роль этих критериев состоит в возможном выявлении пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, у которых госпитализация оптимизирует прогноз заболевания.

Эксперты Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества в итоге предпочли критерии CURB-65 ввиду простоты их применения, а также потому, что эта шкала была разработана для оценки тяжести заболевания, а не вероятности летального исхода. Больные с количеством баллов ≥ 2 по шкале CURB-65 не только имеют высокий риск летального исхода, но также и клинически значимые отклонения витальных параметров, требующие активного вмешательства. Такие больные, как правило, должны направляться в стационар или, если возможно, активно лечиться на дому. Поскольку, в отличие от шкалы CURB-65, шкала PSI не оценивает непосредственно тяжесть ВП, с ее помощью труднее определить порог чувствительности для больных, нуждающихся в госпитализации или интенсивном амбулаторном лечении. Очевидно, чем выше итоговая балльная оценка, тем более оправдана (или необходима) госпитализация. Однако, если пациент с учетом преклонного возраста и множества сопутствующих заболеваний при стабильном состоянии формально может быть отнесен к V клас-

су риска по шкале PSI, это, тем не менее, не исключает возможности его ведения в амбулаторных условиях без ущерба для конечной эффективности лечения.

Прямое направление в ОИТ (минуя отделение общего профиля) показано всем больным ВП с септическим шоком, требующим введения вазопрессоров, либо с острой дыхательной недостаточностью, требующей интубации и механической вентиляции легких (сильная рекомендация, уровень доказательности II).

Прямое направление в ОИТ либо в другое отделение с возможностями тщательного мониторингирования состояния больного рекомендуется больным с ≥ 3 малыми критериями тяжелой ВП, представленными в табл. 4 (рекомендация умеренной силы, уровень доказательности II).

Не менее важным при принятии решения о госпитализации является вопрос о необходимости наблюдения больного ВП в ОИТ или другом отделении с возможностью тщательного мониторингирования его состояния, либо в отделении общего профиля. Согласно сводным данным около 10 % больных, госпитализированных по поводу ВП, нуждаются в лечении в ОИТ, однако показания к направлению в ОИТ значительно варьируются между врачами, стационарами и различными системами здравоохранения. В некоторой степени такая вариабельность связана с доступностью ОИТ и возможностью тщательного мониторингирования состояния больных с высоким риском неблагоприятного исхода ВП. Поскольку основной причиной перевода в ОИТ в отдаленные сроки является дыхательная недостаточность, обычный кардиологический монитор не обеспечит адекватного мониторингирования больного тяжелой ВП. Одним из наиболее важных показаний к госпитализации в ОИТ является наличие сопутствующих хронических заболеваний. Однако примерно треть больных с тяжелой ВП до начала заболевания были здоровыми.

Ниже приводятся основные причины, обосновывающие необходимость выделения больных тяжелой ВП:

- госпитализация больного в соответствующее отделение улучшает использование ограниченных ресурсов ОИТ;
- перевод в ОИТ из-за поздно развившейся дыхательной недостаточности или позднего начала септического шока сопровождается ростом летальности. До настоящего времени наиболее распространен подход, согласно которому пациент первоначально госпитализируется в отделение общего профиля и при наличии соответствующих показаний в последующем осуществляется его перевод в ОИТ. Между тем 45 % больных ВП, нуждающиеся в первоочередной госпитализации в ОИТ, поначалу направляются в другие отделения. Многие случаи позднего перевода в ОИТ связаны с быстрым прогрессированием пневмонии, чего

не наблюдалось в момент госпитализации. Однако ретроспективный анализ свидетельствовал, что у немалого числа из них имели место так называемые малые критерии, требовавшие госпитализации непосредственно в ОИТ (табл. 4);

- различия в этиологии ВП обуславливают различия в перечне диагностических исследований и в выборе эмпирической антимикробной химиотерапии. При этом назначение адекватной антибактериальной терапии коррелирует со снижением летальности;
- следует выделять больных ВП, имеющих показания к иммуномодулирующей терапии. Критерии системного воспалительного ответа / сепсиса, используемые обычно для диагностики первичного сепсиса, не применимы к пациентам, переносящим тяжелую ВП. Например, у больного с односторонней лобарной пневмонией может иметь место гипоксемия, соответствующая острому повреждению легких, но при этом отсутствуют признаки системного воспалительного ответа.

Для определения тяжелой ВП было предложено несколько подходов. Как правило, термин "тяжелая ВП" предлагалось использовать применительно к любому случаю пневмонии, требующей лечения в ОИТ. К числу объективных критериев направления больных в ОИТ в разное время относили известные критерии Американского торакального общества [2] и их последующие модификации [3, 26], а также шкалы CURB-65 (≥ 3 балла) и PSI (V класс или IV-V классы риска). Однако ни один из этих подходов как критерий госпитализации в ОИТ не оценивался в ходе проспективных исследований. Относительно недавно эти критерии были оценены ретроспективно в когорте больных ВП, госпитализированных в ОИТ. Все они оказались слишком чувствительными и одновременно недостаточно специфичными по сравнению с традиционными клиническими показаниями направления в ОИТ. В связи с этим было ре-

комендовано пересмотреть указанные критерии или разработать альтернативные.

При пересмотре критериев тяжелой ВП, предложенных в свое время экспертами Американского торакального общества, их структура сохранилась. Два "больших" критерия — инвазивная механическая вентиляция легких и септический шок, требующие назначения вазопрессоров, — являются абсолютными показаниями для направления в ОИТ.

При отсутствии указанных "больших" критериев необходимость госпитализации в ОИТ уменьшается. Что касается "малых" критериев, как и критериев CURB-65, их ценность определялась прежде всего указанием на повышенный риск летального исхода у больных ВП. Вот почему "малые" критерии (в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [2]) и критерии CURB-65 были включены во вновь предложенные экспертами Американского общества инфекционных болезней / Американского торакального общества "малые" критерии тяжелой ВП (табл. 4). Возраст сам по себе не был признан показанием для направления пациента в ОИТ, но все остальные критерии шкалы CURB-65 были сохранены в перечне "малых" критериев (за исключением артериальной гипотензии, требующей назначения вазопрессоров, которая была отнесена к "большим" критериям). В отличие от сложных в оценке критериев спутанности сознания (присутствовавших в исходных исследованиях шкалы CURB), под ней стали понимать вновь возникшую дезориентацию в собственной личности, месте и времени.

В новую редакцию "малых" критериев были добавлены 3 дополнительных. Лейкопения (число лейкоцитов $< 4\,000$ в 1 мм^3), развившаяся в результате ВП, четко ассоциировалась с повышением летальности, а также с возрастанием риска такого осложнения как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Помимо этого, как известно, лейкопения наблюдается не только при пневмококковой пневмонии со вторичной бактериемией, но и при грамотрицательных инфекциях нижних отделов дыхательных путей. Если лейкопения появляется у больного, страдающего алкоголизмом, то проявления септического шока или ОРДС могут быть отсрочены или сглажены. Следовательно, подобные больные могут иметь преимущества в случае их помещения в ОИТ. При ВП часто активируется система коагуляции, и появление тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 100\,000$ в 1 мм^3) нередко ассоциируется с плохим прогнозом. К факторам риска неблагоприятного исхода ВП была отнесена и гипотермия (температура тела $< 36,0^\circ\text{C}$).

Также следует учитывать и другие факторы, обуславливающие повышенную летальность при ВП: острый алкогольный эксцесс и алкогольный делирий, гипо- и гипергликемию, острый метаболический ацидоз и повышение уровня лактата, гипонатриемию. Впрочем, многие из этих критериев пересекаются с отобранными. В дальнейших исследованиях по валидации новых "малых" критериев бу-

Таблица 4
Критерии тяжелой ВП

"Малые" критерии *	Частота дыхания ** ≥ 30 в 1 мин
	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$
	Мультилобарная инфильтрация
	Спутанность сознания / дезориентация
	Мочевина крови ≥ 20 мг/дл
	Лейкопения*** ($< 4\,000$ в 1 мм^3)
	Тромбоцитопения ($< 100\,000$ в 1 мм^3)
	Гипотермия ($< 36,0^\circ\text{C}$)
	Гипотензия, требующая регидратации
"Большие" критерии	Инвазивная механическая вентиляция
	Септический шок и потребность в вазопрессорах

Примечание: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ — соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100%-ное содержание O_2); * — другие критерии, которые следует принять во внимание, включают гипогликемию (у лиц, не страдающих сахарным диабетом), острый алкогольный эксцесс / абстиненцию, гипонатриемию, необъяснимый метаболический ацидоз или повышение уровня лактата, цирроз печени, асплению; ** — при частоте дыхания > 30 в 1 мин или $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$ можно использовать неинвазивную вентиляцию легких; *** — как причина инфекции.

дет уточнено, сможет ли их добавление улучшить прогностическую оценку больных ВП.

При добавлении новых "малых" критериев пороговым значением для госпитализации в ОИТ признается наличие, по меньшей мере, 3 "малых" признаков (по аналогии со шкалой CURB-65). Однако пока остается неясным, одинаков ли прогностический вес указанных признаков, для чего, очевидно, потребуются проведение соответствующих проспективных исследований.

Диагностические исследования

Диагноз ВП основывается на наличии определенных клинических симптомов (кашель, лихорадка, откашливание мокроты, плевральные боли в грудной клетке) и должен быть подтвержден результатами доступного метода лучевой диагностики, обычно рентгенографии органов грудной клетки. Физическое обследование, обнаруживающее фокус инспираторной крепитации или бронхиального дыхания, является важным компонентом диагностики, но менее чувствительно и специфично, чем рентгенография. Клинические проявления и физические симптомы пневмонии могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе у пожилых больных. Всем пациентам с целью выявления гипоксемии следует проводить пульсоксиметрию.

Рентгенография органов грудной клетки рассматривается в качестве рутинного исследования больных с подозрением на пневмонию для подтверждения диагноза и дифференциации ВП от других частых причин кашля и лихорадки, например острого бронхита. Нередко рентгенография помогает установить этиологию пневмонии, объективизирует прогностическую оценку больного, обнаруживает осложнения собственно пневмонии или альтернативное заболевание / патологическое состояние. Иногда при обращении к врачу на рентгенограмме органов грудной клетки пневмоническая инфильтрация отсутствует, но выраженность интоксикационного синдрома заставляет подозревать нечто большее, чем банальный острый бронхит. Здесь следует иметь в виду, что компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки более чувствительна, нежели рутинная рентгенография, в связи с этим показаниями к ее проведению следует считать отсутствие изменений на обычной рентгенограмме легких или неясный характер изменений у пациента с подозрением на пневмонию. Больным, госпитализированным с подозрением на пневмонию, при отсутствии изменений на рентгенограмме, тем не менее, целесообразно начать антибактериальную терапию и повторить рентгенографию органов грудной клетки через 24–48 ч.

Микробиологические исследования помогают подтвердить диагноз пневмонии, вызванной инфекционными возбудителями, но рутинные тесты часто дают ложноотрицательный результат и недостаточно специфичны. Информация о недавних поездках или пребывании в эндемических районах помогает в час-

ти случаев установить специфическую этиологию пневмонии (табл. 5).

Рекомендованные диагностические исследования для установления этиологии ВП

Больные ВП должны быть обследованы на специфические возбудители (если имеются клинические и / или эпидемиологические предпосылки, предполагающие их присутствие), поскольку соответствующие микробиологические "находки" могут существенно видоизменить стандартную (эмпирическую) антимикробную химиотерапию (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Необходимость диагностических исследований для установления этиологии ВП очевидна в следующих клинических ситуациях. Прежде всего это ситуация, при которой результаты исследований оказываются основанием для модификации проводимой антибактериальной терапии. Спектр антимикробного действия назначаемых при этом антибиотиков может расширяться, сужаться или полностью меняться в зависимости от полученных данных. Изменения в лечении, потенциально более эффективного у данного пациента, могут заключаться в усилении или замене привычной эмпирической терапии в связи с выделением "неожиданного" возбудителя, например эндемических грибов или *Mycobacterium tuberculosis*, а также в случаях выделения лекарственноустойчивых штаммов "ожидаемого" возбудителя. Широкий спектр антимикробного действия эмпирической антибактериальной терапии, предлагаемой современными клиническими рекомендациями, не обеспечивает оптимального лечения в некоторых ситуациях, например при пситтакозе или туляремии. При этом важно заметить, что повышение летальности и риска неэффективности лечения чаще встречаются при неадекватной антибактериальной терапии. Ведение больных при неэффективности первоначальной антибактериальной терапии значительно облегчается, если при поступлении в стационар установлен этиологический диагноз пневмонии. Ограничение "давления" на микробную популяцию антибактериальной терапии или сужение спектра последней на основании результатов соответствующих исследований, скорее всего, не приведет к снижению риска летального исхода у конкретного пациента, но способно уменьшить стоимость лечения, частоту лекарственнообусловленных нежелательных явлений, а также вероятность развития антибиотикорезистентности.

В некоторых случаях этиологический диагноз имеет важное эпидемиологическое значение, например в случаях тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), гриппа, "болезни легионеров" или биотерроризма. Диагностические исследования при этих инфекциях важны не только для пациента, но и для общества в целом. И хотя перечень возбудителей пневмонии, о которых следует извещать официальные органы здравоохранения, отличается в разных странах, в большинстве из них в него включены

Таблица 5

Эпидемиологические условия и / или факторы риска, связанные с особыми возбудителями ВП

Эпидемиологические условия / факторы риска	Часто встречаемый возбудитель
Алкоголизм	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы полости рта, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ХОБЛ и / или курение	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Аспирация	Грамотрицательные микроорганизмы кишки, анаэробы ротовой полости
Абсцесс легкого	Внебольничный метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), анаэробы ротовой полости, эндемичные грибы, <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии
Контакт с экскрементами летучих мышей	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с птицами	<i>Chlamydophila psittaci</i> (при контакте с домашней птицей – птичий грипп)
Контакт с грызунами	<i>Francisella tularensis</i>
Контакт с сельскохозяйственными животными или кошками	<i>Coxiella burnetii</i> (лихорадка Q)
ВИЧ-инфицирование (ранние стадии)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
ВИЧ-инфицирование (поздние стадии)	Возбудители, характерные для ранних стадий, а также <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , атипичные микобактерии (особенно <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Пребывание в гостинице или в круизе на теплоходе в предшествующие заболеванию 2 недели	<i>Legionella</i> spp.
Поездки в юго-западные районы США или проживание там	<i>Coccidioides</i> spp., <i>Hantavirus</i>
Поездки в Юго-Восточную или Восточную Азию или проживание там	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , птичий грипп, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)
Вспышка гриппа	Вирусы гриппа А и В, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Кашель > 2 недель со стридором или рвотой после кашлевых пароксизмов	<i>Bordetella pertussis</i>
Структурные изменения легких (например, бронхоэктазы)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенная наркомания	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Эндобронхиальная обструкция	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Биотерроризм	<i>Bacillus anthracis</i> (сибирская язва), <i>Yersinia pestis</i> (чума), <i>Francisella tularensis</i> (туляремия)

"болезнь легионеров", ТОРС, пситтакоз, птичий грипп (H5N1) и возможные возбудители, используемые при биотерроризме (сибирская язва, туляремия, чума). Специфические диагностические исследования и извещение официальных органов важны также в случаях пневмонии любой этиологии, если заболевание носят массовый характер или вызвано возбудителем, не характерным для данной местности.

Помимо этого, существуют и социальные причины проведения диагностических исследований при пневмонии. Современные рекомендации по антибактериальной терапии основаны на результатах посевов и определения структуры чувствительности к антибиотикам возбудителей, полученных у пациентов с подтвержденным этиологическим диагнозом ВП. Без накопления такой информации трудно проследить формирование антибиотикорезистентности, что ведет к снижению точности рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии.

"Слабыми местами" широкого использования у больных ВП диагностических исследований являются их стоимость (которая возрастает за счет низкого качества образцов мокроты, направляемых на микробиологическое исследование) и низкая частота положительных результатов посевов у большинства больных ВП. В будущем повышение результативности диагностических исследований при ВП будет про-

исходить, вероятнее всего, за счет привлечения молекулярных технологий, а не традиционных посевов.

Соотношение стоимость–эффективность усугубляется в тех случаях, когда антибактериальная терапия неоправданно упрощается или, напротив, наращивается. В клинической практике сужение спектра антибактериальной терапии, к сожалению, встречается нечасто, однако данный подход рассматривается как лучший вариант медицинской практики. Впрочем, вероятность полимикробной этиологии ВП и потенциальная выгода от комбинированной антибиотикотерапии при бактериальной пневмонии затрудняют реализацию рекомендаций по сужению спектра антибактериальной терапии. Другими серьезными проблемами являются позднее начало антибактериальной терапии, причиной которого является необходимость получить материал для посевов, осложнения инвазивных диагностических процедур, необоснованная замена антибиотиков и дополнительные исследования при ложноположительных результатах.

Общей рекомендацией является настойчивое поощрение проведения диагностических исследований независимо от того, смогут ли их результаты повлиять на выбор антибиотиков или нет. Вместе с тем очевидна необходимость акцентировать внимание прежде всего на пациентах, для которых ре-

зультаты диагностических исследований наиболее важны. Впрочем, указанные принципы нередко пересекаются. Клинические ситуации, при которых соответствующие диагностические исследования больным ВП показаны по вышеупомянутым причинам, представлены в табл. 6.

Поскольку акцент при создании настоящих рекомендаций был сделан на реальную клиническую практику, то диагностические исследования, характеризующиеся высокой специфичностью и чувствительностью, но ограниченно доступные в настоящее время, не были включены в приведенный перечень.

В повседневной практике диагностические исследования, направленные на постановку этиологического диагноза ВП, не являются обязательными у амбулаторных больных (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Ретроспективные исследования по амбулаторному ведению больных ВП обычно показывают, что диагностические тесты, направленные на установление этиологии заболевания, выполняются нечасто, поскольку у большинства больных эмпирическая антибактериальная терапия весьма эффективна. Исключения могут составлять лишь некоторые виды возбудителей, важные с эпидемиологической точки зрения и / или ведения больного. Наиболее оправданно проводить тестирование на вирус гриппа, учитывая доступность быстрых диагностических тестов непосредственно на месте лечения больного, возможность специфической терапии и медикаментозной профилактики. Грипп можно заподозрить по типичным симптомам в соответствующее время года при наличии эпидемии заболевания. Впрочем, следует иметь в виду, что аналогичную симптоматику вызывает респираторный синтициальный вирус (РСВ). Быстрые ди-

агностические тесты показаны в случаях неясного диагноза, а также когда с терапевтической точки зрения важно дифференцировать грипп типа А от типа В.

Инфекциями, требующими верификации по эпидемиологическим причинам и в связи с необходимостью специфической терапии, являются ТОРС, птичий грипп (H5N1), заболевания, отнесенные к биотерроризму, легионеллез, внебольничная инфекция метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), туберкулез и эндемичные грибковые инфекции. Попытки установить этиологический диагноз оправданы также при групповых случаях или эпидемических вспышках заболевания, при наличии известных специфических факторов риска у больного или атипичных проявлениях заболевания.

Посевы и окраску образцов крови и мокроты (у больных с продуктивным кашлем) следует проводить до начала лечения у госпитализированных больных при клинических показаниях, представленных в табл. 6, но они необязательны у пациентов без перечисленных состояний (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности I).

Окраску по Граму и посев мокроты до начала лечения следует осуществлять только при хорошем качестве образцов мокроты и выполнении соответствующих требований к условиям сбора, хранения, транспортировки и обработки исследуемого материала (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

У больных с тяжелой ВП (табл. 4) целесообразно выполнить следующий минимум исследований: посев мокроты, крови, определение антигенов *Legionella pneumophila* и *Streptococcus pneumoniae*. У интубированных больных необходимо исследовать эндотрахеальный аспират (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

Таблица 6
Клинические показания для развернутого диагностического обследования больных ВП

Показания	Посев крови	Посев мокроты	Определение антигена <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче	Определение антигена <i>Legionella pneumophila</i> в моче	Другие
Направление в ОИТ	×	×	×	×	х ¹
Неэффективность амбулаторной антибактериальной терапии		×	×	×	
Деструкция легочной ткани	×	×			х ²
Лейкопения	×			×	
Алкоголизм	×	×	×	×	
Хронические тяжелые заболевания печени	×			×	
Тяжелые обструктивные / структурные заболевания легких		×			
Аспления (анатомическая или функциональная)	×			×	
Недавние поездки (в течение последних 2 недель)			×		х ³
Положительный результат теста на антигены <i>Legionella pneumophila</i> в моче		х ⁴	НП		
Положительный результат теста на антигены <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче	×	×		НП	
Плевральный выпот	×	×	×	×	х ⁵

Примечание: НП – не применим; 1 – эндотрахеальный аспират, если пациент интубирован, возможно исследование бронхоальвеолярного лаважа; 2 – посевы на грибы и туберкулез; 3 – подробности см. в табл. 8; 4 – специальные среды для *L. pneumophila*; 5 – торакоцентез и посев плевральной жидкости.

Только в одном рандомизированном контролируемом исследовании при использовании различных диагностических стратегий при ВП было продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в частоте летальности и длительности пребывания в стационаре у пациентов, получавших терапию, направленную на конкретный возбудитель, и пациентов, получавших эмпирическую терапию. Однако лечение, направленное на конкретный возбудитель, коррелировало с более низкой летальностью среди небольшого числа больных с тяжелой ВП, находившихся в ОИТ. Исследование было проведено в стране с низкой частотой распространения лекарственноустойчивых штаммов возбудителей пневмонии, что ограничивает его значимость в регионах с более высоким уровнем резистентности. В группе больных, получавших эмпирическую терапию, гораздо чаще наблюдались нежелательные явления, что, возможно, было связано со специфическим выбором антибиотика (эритромицин) [27].

Впрочем, отсутствие преимуществ в исследовании в целом не означает отсутствия преимуществ для конкретного пациента. Таким образом, проведение диагностических исследований не может считаться ошибкой или нарушением стандартов ведения больного ВП. Однако когортные и обсервационные исследования могут помочь выделить группы больных, для которых ценность диагностических исследований будет выше.

Посев крови

В посевах крови, взятой у госпитализированных больных ВП до начала лечения, вероятный возбудитель обнаруживается в 5–14 %. Таким образом, эффективность посевов крови относительно низка (близкой частота обнаружения бактериемии оказывается и при других серьезных инфекциях), и влияние положительных результатов исследования гемокультуры на тактику ведения пациента минимально. В большинстве случаев у больных ВП из крови выделяется *S. pneumoniae*. А поскольку этот микроорганизм рассматривается как наиболее вероятный возбудитель пневмонии, то положительный результат посева крови не определяет лучший исход заболевания или оптимальный выбор антибиотика.

Ложноположительные результаты посева крови могут быть связаны с длительным пребыванием пациента в стационаре, вызванным, вероятно, изменениями в его ведении после получения предварительных результатов, выявивших грамположительные кокки, которые в действительности оказались коагулазонегативными стафилококками³). Кроме того, ложноположительные результаты посевов крови приводят к неоправданно более частому использованию ванкомицина.

По этим причинам посевы крови не обязательно проводить всем госпитализированным больным ВП, но они должны выполняться в особо оговариваемых случаях (табл. 6). Положительные результаты посевов крови встречаются вдвое реже после начала антибактериальной терапии. Таким образом, образцы крови для посева должны быть получены до начала лечения. Однако при наличии множественных факторов риска развития бактериемии посевы крови после начала антибактериальной терапии по-прежнему остаются положительными в 15 % случаев и, следовательно, необходимость в исследовании гемокультуры сохраняется, несмотря на ее невысокую результативность.

Основное показание для посева крови — тяжелое течение ВП. Пациенты с тяжелой ВП с большой вероятностью инфицированы не только *S. pneumoniae*, но и *S. aureus*, *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Многие факторы, прогнозирующие положительный результат посева крови, одновременно оказываются и диагностическими критериями тяжелого течения ВП (табл. 4). Таким образом, посевы крови рекомендуется проводить всем больным с тяжелой ВП из-за более высокой вероятности выделения возбудителя, в т. ч. и нечувствительного к традиционной эмпирической антибактериальной терапии, и влияния полученных результатов на тактику антибактериальной терапии.

Посевы крови также показаны больным с тяжелыми нарушениями иммунитета и сниженными возможностями самостоятельного устранения бактериемии, например, при асплении или дефиците комплемента. Более высокая вероятность обнаружения бактериемии характерна также для больных ВП с хроническими диффузными заболеваниями печени, лейкопенией.

Окраска по Граму и посевы материала из дыхательных путей

Результативность посевов мокроты варьируется и в немалой степени зависит от качества сбора мокроты, ее последующей транспортировки, скорости обработки, соответствия известным цитологическим критериям⁴), отсутствия предшествующей антибактериальной терапии и опыта специалиста, интерпретирующего результаты. Так, например, *S. pneumoniae* высевается только в 40–50 % посевов мокроты, полученной от больных с бактериемической пневмонией. В этом плане показательны результаты исследования 100 случаев бактериемической пневмококковой пневмонии, из которых в 31 % случаев мокрота не отправлялась на исследование, а еще в 16 % случаев собиралась неправильно [28]. При исключении больных, получавших антибиотики в течение > 24 ч до получения материала, бактериоскопия окрашенных по Граму мазков мокроты вы-

³ Для коагулазонегативных стафилококков не характерно участие в развитии бронхолегочного воспаления, и их выделение, скорее всего, свидетельствует о контаминации исследуемого материала.

⁴ При наличии < 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток (при просмотре ≥ 10 полей зрения при увеличении × 100) культуральное исследование образца нецелесообразно, т. к. в этом случае, скорее всего, исследуемый материал значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

явила пневмококки в 63 % случаев, а результаты посевов оказались положительными в 86 %. У больных, вообще не получавших антибиотики, пневмококки в окрашенных по Граму мазках были обнаружены в 80 % случаев, а положительные результаты посевов мокроты — в 93 % случаев.

Несмотря на отдельные оптимистичные сообщения об эффективности бактериоскопии окрашенных по Граму мазков мокроты, метаанализ продемонстрировал невысокую результативность этого метода у больных с правильно собранной мокротой и выявленным возбудителем. Недавнее исследование более 1 500 госпитализированных больных ВП показало, что правильно собранные образцы мокроты с преобладанием одного из морфотипов⁵⁾ при окраске по Граму были получены только в 14 % случаев. Более высокий класс больного ВП по шкале PSI не сопровождается более частым обнаружением возбудителя, однако положительный результат окраски по Граму лучше прогнозирует последующие положительные результаты посевов мокроты.

Таким образом, преимущества окраски мокроты по Граму состоят в следующем: во-первых, это исследование позволяет в ряде случаев обоснованно расширить спектр стартовой эмпирической антибактериальной терапии с учетом менее распространенных возбудителей (например, *S. aureus* или грамотрицательных микроорганизмов), и тем самым уменьшить вероятность неадекватного лечения; во-вторых, оно может подтвердить результат последующих посевов мокроты.

Существенным объективным ограничением бактериоскопии и посева мокроты является то обстоятельство, что ≥ 40 % больных не могут откашлять мокроту или собрать ее в необходимое время. Эффективность бактериологических исследований значительно повышается при посевах эндотрахеального аспирата, бронхоскопически полученного материала или трансторакального пункционного аспирата, хотя материал, полученный после начала антибактериальной терапии, ненадежен и результаты его исследования должны интерпретироваться с осторожностью. Трактовка полученных результатов улучшается при количественной оценке микробной обсемененности любого материала, полученного из дыхательных путей (мокрота, трахеальный аспират, бронхоскопический аспират) или при полуколичественных исследованиях. Очень важно при этом уделять достаточное внимание обработке мокроты в связи со значительным влиянием нюансов этого процесса на информативность и экономическую эффективность посева.

Как уже говорилось выше, лучшие образцы мокроты — те, которые собраны до начала лечения антибиотиками. Основным показанием для расширенных бактериологических исследований отделяемого из дыхательных путей является тяжелая ВП. У интубированных больных ВП окраска по Граму и посев

эндотрахеального аспирата дают иные результаты, нежели у больных, не находящихся в ОИТ. Здесь важно подчеркнуть, что большинство микроорганизмов из числа возможных возбудителей тяжелой ВП (исключение — *S. pneumoniae*!) нечувствительны к однократной дозе потенциально эффективного антибиотика. Более того, получение эндотрахеального аспирата не требует сотрудничества с больным и представляет собой отделяемое только из нижних отделов дыхательных путей, менее вероятно контаминированного орофарингеальной флорой. При этом нозокомиальная колонизация трахеального секрета не имеет большого значения, если аспират удается получить вскоре после интубации. Таким образом, посев и окраска по Граму эндотрахеального аспирата рекомендуется для интубированных больных с тяжелой ВП. Помимо рутинных посевов, иногда следует особо оговорить специальный посев секрета дыхательных путей на забуференный угольно-дрожжевой агар для выделения культуры *Legionella spp.* у больных тяжелой ВП в областях, эндемичных по легионеллезу, а также у больных с анамнестическими указаниями на недавние поездки.

Очевидно, что отрицательный результат посева секрета дыхательных путей еще не означает неинформативности этого исследования. Если не удалось выделить *S. aureus* или грамотрицательные бациллы из образца мокроты хорошего качества, то это следует рассматривать как серьезное указание на отсутствие этих возбудителей в мокроте. Ингибирование роста этих микроорганизмов, по сравнению с пневмококком, в присутствии антибиотика выражено в меньшей степени, однако результаты исследования мокроты, собранной после начала антибактериальной терапии, труднее интерпретировать из-за вероятности колонизации. Деструктивная или абсцедирующая пневмония указывает на большую вероятность инфицирования внебольничным MRSA, и в этих случаях мокроту необходимо обязательно исследовать. При отрицательных результатах окраски по Граму и посева лечение, направленное на MRSA, следует прекратить.

Тяжелая ХОБЛ и алкоголизм — серьезные факторы риска инфицирования *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Окраски по Граму и посева мокроты при ее правильном сборе и обработке обычно достаточно для исключения необходимости эмпирической терапии антибиотиками, активными в отношении этих микроорганизмов.

Посев мокроты у больных с подозрением на легионеллез имеет большое значение, поскольку идентификация *Legionella spp.* означает вероятность внешнего источника инфекции. Локальные вспышки легионеллеза должны распознаваться клиницистами и местными органами здравоохранения при поступлении в один и тот же стационар 2 и более больных. Однако вспышки легионеллеза, связанные с пребыванием в гостиницах или на теплоходах, совершающих круизы,

⁵⁾ Например, ланцетовидные грамположительные диплококки — *S. pneumoniae*, слабо окрашенные грамотрицательные коккобациллы — *H. influenzae*.

редко диагностируются при обращении к врачу, т. к. туристы к моменту появления первых симптомов заболевания обычно разъезжаются из очага инфекции. Таким образом, необходимо активно собирать анамнез поездок у больных ВП, а у тех из них, кто находился в поездках в течение ближайших 2 недель, предшествовавших появлению симптомов, следует проводить обследование на *Legionella*. Тесты на легионеллезный антиген в моче могут помочь в диагностике и лечении конкретного больного, но посев мокроты для обнаружения легионелл по-прежнему показан только в эпидемиологических целях. Доступность выделения *Legionella* в посевах значительно повышает вероятность определения и уничтожения источника инфекции во внешней среде. При положительных результатах теста на антигенурию эффективность посевов мокроты повышается до 43–57 %.

Посев мокроты у больного с положительным результатом теста на пневмококковый антиген в моче показан по аналогичным причинам. У больных с продуктивным кашлем и обнаружением антигена *S. pneumoniae* в моче положительные результаты посевов мокроты имеют место в 40–80 % случаев. При этом не только подтверждается правильный выбор антибиотика, но при исследовании чувствительности приобретаются важные сведения о лекарственной устойчивости основного возбудителя заболевания в конкретном регионе.

Другие посевы

При наличии у больного плеврального выпота с толщиной слоя жидкости > 5,0 см на боковой рентгенограмме органов грудной клетки в положении стоя следует проводить торакоцентез, а полученную жидкость окрашивать по Граму и сеять для выделения аэробных и анаэробных бактерий. Эффективность посева плевральной жидкости низка, но влияние его положительного результата на тактику ведения больного с точки зрения выбора антибиотика и необходимости дренирования плевральной полости значительно.

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что исследование небронхоскопического бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) предпочтительнее, чем эндотрахеального аспирата. Основным показанием для использования бронхоскопического БАЛ, "защищенной" браш-биопсии или трансторакальной тонкоигольной аспирационной биопсии является этиологическая диагностика ВП у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета и неэффективностью проводимой антибактериальной терапии.

Антигенные тесты

В настоящее время стали доступными одобренные Управлением по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами (FDA, США) коммерческие тесты для обнаружения в моче антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* 1-й серогруппы (тест-системы *Binax*)⁶. Исследование антигенов в моче имеет высокую ди-

агностическую ценность у больных с более тяжелым течением ВП.

В диагностике инфекции *S. pneumoniae* главным преимуществом определения антигена в моче является быстрота (около 15 мин), простота, достаточная специфичность у взрослых и возможность диагностики пневмококковой пневмонии после начала лечения антибиотиками. Исследования у взрослых показали приемлемую чувствительность (50–80 %) и специфичность (> 90 %) метода. Этот тест оказывается предпочтительным при диагностике пневмококковой пневмонии, когда невозможно получить образцы мокроты в оптимальное время или когда уже начата антибактериальная терапия. У больных с пневмококковой бактериемией в серийных образцах мочи антиген удается обнаружить в течение первых 3 дней после начала лечения. Сравнение теста с определением пневмококковой антигенурии и бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных Граму, показало, что положительные результаты указанных методов экспресс-диагностики совпадают только в 28 % случаев. Недостатками теста являются стоимость (примерно 30 долл. США) и невозможность исследований *in vitro*. Ложноположительные результаты определения пневмококковой антигенурии встречаются у детей с хроническими респираторными заболеваниями и колонизацией *S. pneumoniae* верхних дыхательных путей, а также у больных, переносивших ВП в предшествующие 3 месяца. Важно подчеркнуть, что на специфичность теста не влияет наличие у больного ВП сопутствующего хронического бронхита / ХОБЛ, закономерно сопровождающихся хронической бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей.

Для экспресс-диагностики легионеллезной инфекции в настоящее время доступны несколько методов определения антигена в моче, но все они выявляют только *L. pneumophila* 1-й серогруппы. Несмотря на то, что на долю этой серогруппы во многих областях Северной Америки приходится 80–95 % внебольничных случаев легионеллеза, в других регионах преобладают иные серогруппы. Исследования больных с бактериологически подтвержденным легионеллезом продемонстрировали высокую чувствительность (70–90 %) и специфичность (около 99 %) данного метода диагностики. Легионеллезный антиген в моче определяется с 1-го дня болезни и сохраняется в течение последующих нескольких недель.

Основной вопрос при обнаружении бактериальных антигенов в моче — позволяет ли тест сузить спектр эмпирической антибактериальной терапии с учетом конкретного идентифицированного возбудителя? Рекомендуемые режимы эмпирической антибактериальной терапии активны в отношении обоих микроорганизмов.

Напротив, экспресс-тесты для определения антигенов вируса гриппа, которые также дают возможность установить этиологический диагноз в течение

⁶ Тест-системы для экспресс-диагностики пневмококковой и легионеллезной инфекций, основанные на обнаружении специфической антигенурии, зарегистрированы в Российской Федерации в июне 2008 г.

15–30 мин, позволяют обсуждать необходимость противовирусной терапии. Диагностическая ценность теста зависит от его вида, исследуемого материала, длительности заболевания и возраста пациента. В большинстве случаев чувствительность тестов составляет 50–70 % у взрослых, а специфичность приближается к 100 %. К числу преимуществ методов экспресс-диагностики следует отнести высокую специфичность, для некоторых тестов возможность дифференции гриппа А и В, быстроту получения результатов, ограничение использования антибиотиков и возможность установления диагноза в эпидемиологических целях, особенно в стационарах, когда необходимо принимать профилактические меры против распространения инфекции. Недостатками же являются стоимость (около 30 долл. США), высокая частота ложноотрицательных результатов, ложноположительные результаты при аденовирусной инфекции и тот факт, что чувствительность метода не превосходит таковую при постановке диагноза, основанного на анализе типичной клинической симптоматики в период эпидемии гриппа.

Иммунофлюоресцентные исследования с определением антител доступны для диагностики гриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекций и требуют около 2 ч. Данный метод исследования способен идентифицировать подтипы вируса гриппа животных (например, H5N1) и, следовательно, предпочтителен для госпитализированных больных.

Чрезвычайно низкая чувствительность метода при определении РСВ у взрослых (20–30 %) практически исключает возможность его клинического применения.

Острофазовые серологические тесты

Стандартом диагностики большинства инфекций, вызываемых атипичными возбудителями⁷⁾, включая *Chlamydia* (*Chlamydia*) *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp. (но не *L. pneumophila*), являются серологические исследования, проводимые в остром периоде и в периоде реконвалесценции заболевания. Большинство исследований основано на микроиммунофлюоресценции, но этот тест плохо воспроизводим. Ведение больных на основе однократного определения титра антител в остром периоде ненадежно, а стартовая антибактериальная терапия к моменту контрольного исследования в периоде реконвалесценции, как правило, уже заканчивается.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Новый тест ПЦР для выявления *Legionella pneumophila*, определяющий все серотипы *L. pneumophila* в мокроте, сейчас утверждается FDA, но пока отсутствует широкий клинический опыт его применения. Большинство реагентов ПЦР для диагностики других респираторных возбудителей (кроме *Mycoplasma*

spp.) производится в каждой стране по собственным технологиям с учетом критериев аналитической значимости Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США). Несмотря на возрастающее значение этих тестов в выявлении атипичных возбудителей, эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) при анализе существующих в настоящее время методов ПЦР-диагностики инфекции *C. pneumoniae* показали, что из 18 реагентов, используемых при проведении этого теста, только 4 соответствуют принятым критериям. Для диагностики ТОРС были разработаны несколько тестов, но они оказались неприменимыми из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов на ранних стадиях инфекции.

Антибактериальная терапия

Основной целью лечения инфекционных заболеваний, в т. ч. ВП, является эрадикация возбудителя, что приводит к выздоровлению. Исходя из этого, ключевым направлением лечения больных ВП является антимикробная терапия. Выбор адекватного препарата зависит от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. ВП может вызывать широким спектром возбудителей (табл. 7). Однако пока недоступны точные и быстрые методы этиологической диагностики, стартовая антибактериальная терапия ВП будет оставаться эмпирической. Универсальные рекомендации по выбору соответствующего антибиотика при ВП (табл. 8) оказываются приемлемыми для большинства больных, однако врач в каждом конкретном случае должен учитывать наличие или отсутствие соответствующих факторов риска при особых возбудителях заболевания (табл. 5).

Синдромный подход к лечению (предполагающий связь между возбудителем пневмонии и актуальной клинической симптоматикой) недостаточно специфичен для надежного предсказания этиологии заболевания. Более того, даже при выделении культуры одного из ожидаемых возбудителей ВП остается нерешенным вопрос о выборе специфической терапии, поскольку нередко имеет место смешанная инфекция типичных бактерий (например, пневмококка) и атипичных возбудителей (*C. pneumoniae*, *Legionella* spp. и др.). Впрочем, клинические последствия антибактериальной терапии, направленной на ко-инфекцию, не до конца изучены.

Рекомендации по антимикробной терапии больных ВП в целом касаются того или иного класса антибиотиков, а не конкретно их представителя (исключая случаи, когда исход заболевания четко связан с определенным препаратом). Поскольку эффективность многих классов антибиотиков оказывается приемлемой и сопоставимой, предпочтение отдается более микробиологически активным из них, что позволяет минимизировать риск селекции

⁷⁾ Атипичные микроорганизмы — микроорганизмы, которые не удается идентифицировать при бактериоскопии или посеве на обычные питательные среды.

лекарственноустойчивых возбудителей. Другими факторами, которые следует учитывать при назначении того или иного антибиотика, являются соответствующие параметры фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействие с другими лекарственными средствами, безопасность и стоимость.

Вероятные возбудители ВП

Несмотря на то, что ВП может вызываться значительным числом видов микроорганизмов, в большинстве случаев круг возбудителей заболевания ограничен. Выбор адекватной антибактериальной терапии может быть затруднен появлением новых возбудителей, например ТОРС-ассоциированного коронавируса.

В табл. 7 перечислены наиболее частые возбудители ВП в порядке убывания частоты их встречаемости и в зависимости от тяжести заболевания, определяющей место лечения (на дому или в стационаре). Наиболее часто обнаруживаемым возбудителем является *S. pneumoniae*. К числу других актуальных бактериальных возбудителей ВП относятся нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, которые высеваются обычно у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией (хронический бронхит / ХОБЛ), и *S. aureus*,

Таблица 7
Наиболее распространенные возбудители ВП [29]

Пациенты	Возбудители
Амбулаторные	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Респираторные вирусы*
Госпитализированные в стационар (не в ОИТ)	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>M. pneumoniae</i>
	<i>C. pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>
	<i>Legionella</i> spp.
	Респираторные вирусы*
Госпитализированные в ОИТ	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Legionella</i> spp.
	Грамотрицательные палочки
	<i>H. influenzae</i>

Примечание: ОИТ – отделение интенсивной терапии; * – вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус, вирус парагриппа.

частота выделения которого возрастает во время эпидемических вспышек гриппа. Риск инфицирования представителями семейства *Enterobacteriaceae*

Таблица 8
Рекомендуемая эмпирическая антибактериальная терапия ВП

Группы больных	Антибиотики
Лечение в амбулаторных условиях	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики	Макролиды* (сильная рекомендация; уровень доказательности I) Доксициклин** (слабая рекомендация; уровень доказательности III)
Больные с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, диффузные заболевания печени и почек, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования, аспления, иммунодепрессивные состояния или применение "иммунодепрессивных" лекарственных препаратов) или лечение антибиотиками в предшествующие 3 месяца (в этом случае назначают альтернативные антибиотики других классов)	"Респираторные" фторхинолоны – моксифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин (750 мг)*** (сильная рекомендация; уровень доказательности I) β -лактамы + макролиды (сильная рекомендация; уровень доказательности I)
Лечение в условиях стационара	
Больные, госпитализированные в отделение общего профиля (не в ОИТ)	"Респираторные" фторхинолоны (сильная рекомендация; уровень доказательности I) β -лактамы + макролиды (сильная рекомендация; уровень доказательности I)
Больные, госпитализированные в ОИТ	β -лактамы (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам) + азитромицин (сильная рекомендация; уровень доказательности II) β -лактамы (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам) + "респираторные" фторхинолоны (сильная рекомендация; уровень доказательности I)
Особые клинические ситуации	
Подозрение на инфекцию <i>Pseudomonas</i> spp.	Антипсевдомонадный и антипсевдомонадный β -лактамы (пиперациллин / тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) + ципрофлоксацин или левофлоксацин (750 мг) Антипсевдомонадный и антипсевдомонадный β -лактамы + аминогликозид + азитромицин Антипсевдомонадный и антипсевдомонадный β -лактамы + аминогликозид + "респираторный" фторхинолон (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III)
Подозрение на внебольничную MRSA-инфекцию****	Добавить ванкомицин или линезолид (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III)

Примечание: * – согласно рекомендациям ПРО и МАКМАХ [25] следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию ВП; ** – учитывая высокой (> 25 %) уровень резистентности пневмококков к доксициклину в России, назначение этого антибиотика в рамках эмпирической терапии ВП нецелесообразно; *** – в России данная лекарственная форма левофлоксацина не зарегистрирована; **** – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*.

и *P. aeruginosa* существует при длительном приеме системных глюкокортикоидов, алкоголизме и частых повторных курсах антибактериальной терапии, в то время как предшествующие госпитализации сближают этиологию ВП с таковой при нозокомиальной пневмонии. Менее частыми возбудителями ВП являются *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida* и *H. influenzae* (тип b).

К атипичным микроорганизмам, называемым так из-за того, что они не окрашиваются по Граму и не культивируются на стандартных питательных средах, относят *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.* и респираторные вирусы. За исключением *Legionella spp.*, эти микроорганизмы нередко вызывают пневмонию, особенно внебольничную. Однако они, как правило, не идентифицируются в клинической практике в связи с отсутствием стандартизованных и быстро выполнимых методов диагностики, за исключением *L. pneumophila* 1-й серогруппы и вируса гриппа. Хотя вирус гриппа остается основной вирусной причиной ВП у взрослых⁸), к другим наиболее часто обнаруживаемым вирусам относятся РСВ, аденовирус и вирус парагриппа, реже — человеческий метапневмовирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, ТОРС-ассоциированный коронавирус и вирус кори. В недавно проведенном исследовании у иммунокомпетентных взрослых больных, госпитализированных по поводу ВП, вирусная этиология заболевания была подтверждена в 18 % случаев, а у 9 % больных респираторный вирус оказался единственным документированным возбудителем [29].

Частота выделения других возбудителей, например: *M. tuberculosis*, *Chlamydia psittaci* (пситтакоз), *Coxiella burnetii* (лихорадка Q), *Francisella tularensis* (туляремия), *Bordetella pertussis* (коклюш) и эндемичных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Blastomyces hominis*) — определяется актуальной эпидемиологической обстановкой (табл. 5), но редко превышает 2–3 %⁹).

Необходимость применения антибиотиков с анаэробной активностью при ВП в целом преувеличена. Анаэробные бактерии не определяются ни одной из доступных в настоящее время диагностических методик. Антибиотики, активные в отношении анаэробов, безусловно, показаны только при классическом аспирационном плевропневмонном синдроме у больных с эпизодами потери сознания в анамнезе в результате алкогольной / наркотической передозировки или острого нарушения мозгового кровообращения при наличии сопутствующих заболеваний десен или ахалазии пищевода.

Исследования сравнительной эффективности различных направлений антимикробной терапии не смогли продемонстрировать в большинстве случаев ВП необходимости применения антианаэробных антибиотиков. Аспирация небольшого объема во время интубации адекватно разрешается при назначении стандартной эмпирической терапии, рекомендуемой для лечения тяжелой ВП, и поддержании высокого давления кислорода при механической вентиляции легких.

Проблема антибактериальной резистентности

Приобретенная устойчивость возбудителей ВП к наиболее часто назначаемым антибиотикам для лечения данного заболевания представляет еще одну серьезную проблему при выборе эмпирической терапии. Структура антибиотикорезистентности существенно различается в зависимости от географии того или иного региона. Возможным объяснением этого могут быть локальная политика применения антибиотиков. В связи с этим универсальные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у взрослых должны модифицироваться с учетом регионального паттерна антибиотикорезистентности. Наиболее надежным источником информации для этого являются данные государственных или муниципальных учреждений здравоохранения.

Лекарственноустойчивые *S. pneumoniae*

Распространение лекарственноустойчивых пневмококков наглядно документировано. Впрочем, рост антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* в последние годы в известном смысле стабилизировался: устойчивость к пеницилину и цефалоспорином несколько снизилась, тогда как к макролидам продолжает расти. При этом важно подчеркнуть, что клинические последствия лекарственной устойчивости пневмококка при ВП до настоящего времени не определены — лишь в немногих контролируемых клинических исследованиях оценивалось влияние резистентности *in vitro* на клинические исходы заболевания. Выводы этих исследований ограничены малым размером изучаемых выборок, наблюдательным дизайном и относительно редкой встречаемостью изолятов с высоким уровнем резистентности. Существующие сегодня уровни резистентности пневмококка к β -лактамам в целом не коррелируют с неэффективностью лечения ВП при адекватном выборе препарата (например, амоксициллина, цефтриаксона или цефотаксима) и его дозы, даже при наличии бактериемии. По имеющимся данным, клинически значимый уровень резистентности

⁸ Согласно доминирующей среди российских врачей и экспертов точки зрения вирусные респираторные инфекции, прежде всего эпидемический грипп, безусловно, являются ведущим фактором риска возникновения воспаления легких. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально отличается.

⁹ Согласно Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992) воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы (лихорадка Q, туляремия, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп и др.), исключены из рубрики "Пневмония" и рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм.

S. pneumoniae к пенициллину составляет ≥ 4 мг/л¹⁰). В одном из исследований приводятся данные, согласно которым применение цефуроксима у больных пневмококковой ВП с бактериемией в случаях устойчивости возбудителя *in vitro* сопровождается худшим исходом по сравнению с иными направлениями терапии [30]. Примечательно при этом, что использование других β -лактамов, включая пенициллин, не влияет на летальность. Согласно результатам отдельных исследований резистентность к макролидам и "классическим" фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) может быть причиной терапевтической неудачи. В противоположность этому, до настоящего времени случаи неэффективного лечения при использовании "новых" фторхинолонов (моксифлоксацин, гемифлоксацин), которые были бы обусловлены антибиотикорезистентностью, не описаны.

Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β -лактамам, являются возраст < 2 лет или > 65 лет, терапия β -лактамами в предшествующие 3 месяца, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Повторные курсы терапии β -лактамами, макролидами или фторхинолонами являются факторами риска резистентности *S. pneumoniae* к соответствующему классу антибиотиков. Однако остается неясным: одинакова ли степень этого риска для антибиотиков, различных по антипневмококковой активности, например, менее (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и более (моксифлоксацин, гемифлоксацин) активных фторхинолонов?

Таким образом, рекомендации по назначению более активных препаратов больным ВП с высоким риском инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* основаны на оценке клинической эффективности, а также на стремлении предотвратить селекцию и последующее распространение антибиотикорезистентности. И хотя повышение разовой / суточной дозы отдельных антибиотиков (пенициллин, цефалоспорины, левофлоксацин) в большинстве случаев способствует благоприятному исходу заболевания, использование высокоактивных препаратов может стабилизировать или даже снизить частоту лекарственной устойчивости.

Внебольничный MRSA

В последнее время наблюдается рост числа пневмоний, вызванных внебольничными штаммами MRSA. Эти штаммы эпидемиологически, гено- и фенотипически отличаются от госпитальных штаммов MRSA. Они устойчивы к меньшему числу антибиотиков, чем госпитальные штаммы MRSA, и часто экспрессируют новый ген SCCmec (тип IV). Помимо этого,

большинство внебольничных штаммов MRSA несут ген лейкоцидина *Panton-Valentine* — токсина, обуславливающего тяжелое / осложненное течение пневмонии (деструкция / абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры, шок, дыхательная недостаточность). Присутствие внебольничных MRSA следует допускать у больных с абсцедированием легочных инфильтратов при отсутствии факторов риска анаэробной аспирационной пневмонии (заболевания десен и нарушения сознания, такие как мозговой инсульт, злоупотребление алкоголем, нарушения моторики пищевода). В этих случаях диагноз обычно не вызывает затруднений, а возбудитель часто высевается из мокроты и крови. В большинстве регионов внебольничный MRSA остается редкой инфекцией, но ожидается, что в ближайшей перспективе этот возбудитель может стать серьезной проблемой в лечении ВП.

Эмпирическая антибактериальная терапия

Амбулаторное лечение

При амбулаторном лечении с учетом известных факторов риска рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

Пациенты, не имеющие сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования *S. pneumoniae* с лекарственной устойчивостью: макролиды — азитромицин, кларитромицин или эритромицин (сильная рекомендация, уровень доказательности I) либо доксициклин (слабая рекомендация, уровень доказательности III).

При наличии сопутствующих хронических заболеваний сердца, легких, печени или почек, сахарного диабета, алкоголизма, злокачественного новообразования, аспления, иммуносупрессивных состояний или применении иммуносупрессивных лекарственных препаратов; лечении антибиотиками в предшествующие 3 месяца (в этом случае следует выбирать другие классы антибиотиков) или присутствии других факторов риска инфицирования лекарственноустойчивым *S. pneumoniae*: "респираторные" фторхинолоны — моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин, 750 мг (сильная рекомендация, уровень доказательности I) или β -лактамы + макролид (сильная рекомендация, уровень доказательности I) — предпочтительнее высокие дозы амоксициллина, например по 1 г 3 раза в сутки, или амоксициллин-клавуланат по 2 г 2 раза в сутки. Альтернативными препаратами могут быть цефтриаксон, цефподоксим и цефуроксим (500 мг 2 раза в сутки); альтернативой макролидам является доксициклин (уровень доказательности II).

В регионах с широкой распространенностью ($> 25\%$) высокой устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (МПК ≥ 16 мкг/мл) у всех больных, в т. ч. без сопутствующей патологии, следует рассмотреть возможность применения альтернатив-

¹⁰ Минимальная подавляющая концентрация (МПК).

ных направлений антибактериальной терапии – "респираторные" фторхинолоны, β -лактамы + макролиды (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Наиболее частыми возбудителями, выделяемыми в большинстве исследований при легкой (амбулаторной) ВП, являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *H. influenzae*. Микоплазма чаще всего встречается среди больных < 50 лет без серьезной сопутствующей патологии и / или отклонений витальных параметров, в то время как *S. pneumoniae* чаще выделяется у пожилых больных и у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. Значение антибактериальных препаратов, активных в отношении *Mycoplasma* и *Chlamydia*, является спорным, поскольку во многих случаях атипичная инфекция разрешается самопроизвольно. И, несмотря на то, что у детей, переносящих микоплазменную пневмонию, назначение макролидов укорачивало длительность клинических проявлений заболевания, до настоящего времени доказательств в пользу необходимости специфического лечения этих видов респираторных инфекций у взрослых недостаточно.

Макролиды ввиду их активности не только против *S. pneumoniae*, но и атипичных возбудителей в течение длительного времени назначались амбулаторным больным ВП в США. К этому классу антибиотиков относятся эритромицин, кларитромицин и азитромицин¹¹). Будучи самым дешевым, эритромицин, тем не менее, редко используется в настоящее время из-за побочных желудочно-кишечных симптомов и слабой активности в отношении *H. influenzae*. Более высокая антигемофильная активность объясняет предпочтение в назначении азитромицина амбулаторным больным ВП и сопутствующей ХОБЛ.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях сообщается об эффективности кларитромицина и азитромицина, назначаемых в рамках монотерапии амбулаторным больным ВП, хотя отдельные публикации свидетельствуют о клинической неэффективности этих антибиотиков при появлении резистентных штаммов. Если же такие пациенты госпитализируются и получают β -лактамы и макролиды, то все, как правило, выздоравливают без серьезных осложнений. У большинства из таких больных имели место факторы риска лекарственной устойчивости, в связи с этим согласно настоящим клиническим рекомендациям не следует проводить монотерапию макролидами. Иными словами, для больных со значительным риском инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* монотерапия макролидами не рекомендуется. Доксидиклин включен в рекомендации в качестве рациональной (с экономической точки зрения) альтернативы макролидам по результатам исследований *in vitro*, свидетельствующим о сравнимой антипневмококковой активности (как уже говорилось выше, высокий уровень резистентности пневмококков к доксициклину

в России обуславливает нецелесообразность назначения этого антибиотика в рамках эмпирической терапии ВП).

Использование "респираторных" фторхинолонов для лечения амбулаторных больных ВП без сопутствующей патологии и / или отсутствия факторов риска инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* не приветствуется ввиду того, что широкое использование этих препаратов может привести к селекции и последующему распространению устойчивых к фторхинолонам штаммов пневмококка. Впрочем, доля применения фторхинолонов при ВП в целом крайне мала и вряд ли приведет к повышению резистентности. Большого внимания заслуживает недавно опубликованное исследование, согласно которому многие амбулаторные больные, получавшие фторхинолоны, вообще не нуждались в антибактериальной терапии, дозы антибиотиков и продолжительность их приема часто оказывались некорректными, а в качестве терапии 1-й линии следовало назначать другие препараты. Подобное применение фторхинолонов способно довольно быстро вызвать формирование устойчивости к ним *S. pneumoniae*.

Сопутствующие заболевания или недавнее лечение антибиотиками повышают вероятность инфицирования лекарственноустойчивым *S. pneumoniae* и грамотрицательными энтеробактериями. В подобных клинических ситуациях предпочтительны следующие режимы эмпирической терапии: "респираторные" фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин, 750 мг в сутки) или комбинация антипневмококковых β -лактамов и макролида (или доксициклина). В соответствии с современными принципами фармакодинамики высокие дозы амоксициллина (по 1,0 г 3 раза в сутки) или амоксициллин-клавуланата (по 2,0 г 2 раза в сутки) должны быть эффективны против > 93 % штаммов *S. pneumoniae*. Цефуроксим является альтернативой высоким дозам амоксициллина при возможности проведения парентеральной терапии. Также могут применяться отдельные представители пероральных цефалоспоринов (цефподоксим и цефуроксим), но они менее эффективны *in vitro*, чем высокие дозы амоксициллина или цефтриаксона. Не следует назначать препараты того же класса, который пациент получал в недавнем прошлом.

Телитромицин – первый представитель кетолидных антибиотиков, разработанных на основе макролидов. Он активен в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к другим антибиотикам, обычно назначаемым при ВП (в т. ч. к пенициллину, макролидам и фторхинолонам). Имеются свидетельства сопоставимой эффективности телитромицина и антибиотиков сравнения (амоксициллина, кларитромицина, trovafloксацина). К сожалению, в настоящее время появились отдельные сообщения о его потенциальной жизнеугрожающей гепатотоксичности, в связи с этим международные эксперты высказываются

¹¹ Указаны только те макролидные антибиотики, которые разрешены к применению в США.

о необходимости дальнейших исследований по безопасности телитромицина до принятия окончательного решения о включении его в современные клинические рекомендации.

Лечение в стационаре (не в ОИТ)

В отделении общего профиля рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

"Респираторные" фторхинолоны (сильная рекомендация; уровень доказательности I).
β-лактамы + макролиды (сильная рекомендация; уровень доказательности I). Предпочтительны следующие β-лактамы антибиотики: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин (для отдельных больных эртапенем). Альтернативой макролидам является доксициклин. При аллергии к пенициллинам следует назначать "респираторные" фторхинолоны.

Рекомендации по комбинированной антибактериальной терапии (β-лактамы + макролиды) либо монотерапии фторхинолоном основаны на результатах ретроспективных исследований, свидетельствующих о достоверном снижении летальности в сравнении с назначением цефалоспоринов в рамках монотерапии. Согласно данным многочисленных проспективных исследований оба рекомендуемых режима эмпирической антибактериальной терапии характеризуются сопоставимо высокой клинической эффективностью. Главным фактором, определяющим выбор одного из рекомендуемых направлений лечения, является предшествующий прием антибиотиков в течение последних 3 месяцев.

Предпочтение отдается β-лактамам, эффективным против *S. pneumoniae* и других часто встречающихся типичных возбудителей без чрезмерно широкой антимикробной активности. В январе 2002 г. эксперты Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) повысили значения МПК для цефотаксима и цефтриаксона в отношении неменингеальных штаммов *S. pneumoniae*. Эти новые пороговые величины означают, что неменингеальная инфекция, вызванная штаммами пневмококка, которые ранее расценивались как умеренно чувствительные или даже резистентные, может успешно лечиться обычными дозами указанных β-лактамов.

В настоящее время мы располагаем результатами исследований, свидетельствующих о сопоставимой клинической активности нового карбапенемного антибиотика эртапенема и цефтриаксона у больных ВП. Эртапенем характеризуется превосходной активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, лекарственноустойчивых штаммов *S. pneumoniae* и большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая продуценты β-лактамазы широкого спектра (кроме *P. aeruginosa*). Эртапенем может применяться в лечении больных ВП при наличии факторов риска инфицирования этими возбудителями, а также больных, недавно получавших антибиотики.

Тем не менее клинический опыт использования этого препарата до настоящего времени ограничен.

Согласно результатам ряда исследований монотерапия взрослых больных ВП в стационаре парентеральным азитромицином была столь же эффективна, что и терапия внутривенно вводимым цефуроксимом в сочетании с эритромицином (или без него), но лучше переносилась. В еще одном исследовании монотерапия азитромицином (в сравнении с альтернативными направлениями антибиотикотерапии, соответствующими клиническим рекомендациям) характеризовалась сравнимой летальностью и частотой повторных госпитализаций, но меньшей продолжительностью пребывания больных ВП в стационаре.

Приведенные исследования позволяют предположить, что монотерапия азитромицином может назначаться тщательно отобранным больным с нетяжелой ВП (госпитализированным по причинам, не связанным собственно с пневмонией), не имеющим факторов риска инфицирования лекарственноустойчивым *S. pneumoniae* либо грамотрицательными микроорганизмами. Однако высокая частота устойчивости пневмококка к макролидам во многих странах требует, чтобы подобное лечение не входило в повседневную практику. У большинства госпитализированных больных первоначальная антибактериальная терапия должна проводиться внутривенно, но некоторые пациенты без факторов риска неблагоприятного исхода ВП могут получать пероральные препараты, особенно с высокой биодоступностью, например "респираторные" фторхинолоны.

Лечение в ОИТ

Больным, госпитализированным в ОИТ, рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

β-лактамы — цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам + азитромицин (уровень доказательности II) или "респираторный" фторхинолон (сильная рекомендация, уровень доказательности I). При аллергии на пенициллины целесообразно назначать фторхинолон и азтреонам.

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, в ходе которого оценивалась сравнительная эффективность традиционной комбинированной антибактериальной терапии и монотерапии "респираторным" фторхинолоном больных тяжелой ВП, при обоих направлениях лечения исходы заболевания оказались сопоставимы [31]. При этом важно подчеркнуть, что в цитируемом исследовании не участвовали больные ВП, осложненной септическим шоком и острой дыхательной недостаточностью, требующей механической вентиляции легких. А поскольку септический шок и механическая вентиляция являются основными показаниями для госпитализации больных ВП в ОИТ, то для этой категории пациентов наиболее адекватной остается комбинированная антибактериальная терапия.

Для всех больных ВП, находящихся в ОИТ, следует обеспечить надежное антибактериальное "прикрытие" против *S. pneumoniae* и *Legionella spp.*, используя для этого антипневмококковые β -лактамы в сочетании с макролидами или "респираторными" фторхинолонами. Монотерапия респираторными фторхинолонами не показана при тяжелой ВП. Здесь же следует указать, что, по данным проспективных обсервационных и ретроспективных исследований, комбинированная антибактериальная терапия в случаях пневмококковой пневмонии с бактериемией характеризуется более низкой летальностью по сравнению с монотерапией. Механизм этого эффекта неясен, но такое преимущество четко прослеживается у больных с наиболее тяжелым течением заболевания и отсутствует при пневмококковой пневмонии без bacteremia. Таким образом, в обсуждаемой клинической ситуации комбинированная эмпирическая терапия рекомендуется как минимум в течение первых 48 ч или до получения результатов микробиологических исследований.

У больных с тяжелым течением ВП следует учитывать вероятность широкого спектра возбудителей заболевания, помимо *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* Обзор 9 исследований, включивших 890 больных с ВП, находящихся в ОИТ, показал, что наиболее частыми возбудителями тяжелой пневмонии являлись (в порядке убывания частоты выделения) *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* [32]. Удельный вес атипичных возбудителей в этиологической структуре варьируется со временем, достигая по различным оценкам 20 % и более. Преобладающим атипичным возбудителем при тяжелой ВП является *Legionella pneumophila*.

Рекомендуемый режим эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВП должен быть активным в отношении 3 наиболее частых бактериальных возбудителей, всех атипичных микроорганизмов и известных видов семейства *Enterobacteriaceae*. MRSA и *P. aeruginosa* являются основными причинами, обуславливающими необходимость модификации стандартного лечения. При подозрении на присутствие этих микроорганизмов рекомендуются соответствующие дополнения и изменения в базисной эмпирической терапии.

При инфицировании *P. aeruginosa* следует использовать антипневмококковые и антисинегнойные β -лактамы антибиотики (пиперацillin-тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) в комбинации с цiproфлоксацином или левофлоксацином (последний — в дозе 750 мг в сутки). Альтернативу подобным схемам комбинированной антибактериальной терапии могут составить перечисленные β -лактамы антибиотики в сочетании с аминогликозидом и азитромицином или в сочетании с аминогликозидом и "респираторным" фторхинолоном. При аллергии на пенициллины β -лактамы антибиотики целесообразно заме-

нить азтреонамом (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Если известна чувствительность выделенного возбудителя, то лечение должно соответствовать этим данным. Альтернативные режимы антибиотикотерапии рекомендуются для больных, которые недавно получали пероральные фторхинолоны; в этих случаях следует использовать комбинации с аминогликозидами.

Клиническими факторами риска инфицирования *Pseudomonas spp.* являются легочные заболевания, протекающие с нарушением структуры легочной ткани (бронхоэктазы), либо повторные обострения тяжелой ХОБЛ с частыми курсами глюкокортикоидной и / или антибактериальной терапии, а также предшествующее лечение антибиотиками. Такие пациенты не обязательно нуждаются в направлении в ОИТ по поводу ВП, но вероятность инфицирования синегнойной палочкой остается весьма высокой, даже если они госпитализированы в отделение общего профиля. Ведущим фактором риска инфицирования другими значимыми грамотрицательными микроорганизмами, такими как *Klebsiella pneumoniae* или *Acinetobacter spp.*, является хронический алкоголизм.

При подозрении на внебольничную инфекцию MRSA к проводимой стандартной антибактериальной терапии следует добавить ванкомицин или линезолид (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Лучшим индикатором инфекции *S. aureus* является обнаружение скоплений грамположительных кокков в трахеальном аспирате или в правильно собранной и обработанной мокроте. Аналогичные находки при предварительной оценке результатов посева крови недостоверны ввиду высокого риска контаминации. Клиническими факторами риска ВП, вызванной *S. aureus*, являются терминальная стадия хронической почечной недостаточности, наркомания, переносимый грипп и предшествующая терапия антибиотиками (особенно фторхинолонами).

Для метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* эмпирическая терапия, включающая β -лактамы и иногда "респираторные" фторхинолоны, считается адекватной до получения результатов чувствительности и начала специфической терапии пенициллиназоустойчивыми полусинтетическими пенициллинами или цефалоспорины I поколения. Обе группы антибиотиков также активны против лекарственноустойчивого *S. pneumoniae*. Ни линезолид, ни ванкомицин не являются препаратами выбора для лечения ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

Несмотря на то, что штаммы MRSA по-прежнему составляют меньшинство, повышенная летальность, связанная с неадекватной антибактериальной терапией, предполагает учет этого возбудителя при

эмпирическом подборе терапии, если существует вероятность присутствия внебольничного MRSA. Большинство штаммов внебольничного MRSA *in vitro* более чувствительны к не- β -лактамам антибиотикам, в т. ч. к триметоприму / сульфаметоксазолу (ТМП / СМ) и фторхинолонам, чем госпитальные штаммы. Предшествующий опыт применения ТМП / СМ при других тяжелых инфекциях (эндокардит и септический тромбофлебит) показывает его меньшую эффективность по сравнению с ванкомицином. Требуются дальнейшее накопление информации и дополнительные исследования эффективности ТМП / СМ при ВП, вызываемой внебольничным MRSA. Ванкомицин никогда специально не изучался при ВП; линезолид более эффективен при бактериемии, вызванной *S. pneumoniae*, по сравнению с цефтриаксоном и превосходит ванкомицин в лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA. Недавно появились новые антибиотики. Среди доступных на сегодняшний день препаратов даптомицин не должен применяться при ВП, а сведения об эффективности тайгекцилина при пневмонии отсутствуют.

Проблема внебольничной инфекции MRSA заключается в развитии деструктивной пневмонии, что связывается с продукцией лейкоцидина *Panton–Valentine* и других токсинов. Ванкомицин не снижает продукцию токсина, а влияние ТМП / СМ и фторхинолонов на продукцию токсина не изучалось. Добавление клиндамицина или линезолида, подавляющих выработку токсина в лабораторных условиях, может обуславливать их особую роль в лечении подобных больных.

Возбудители, имеющие эпидемиологическое значение

Врачи должны знать об эпидемиологических ситуациях и / или факторах риска, которые могут потребовать использования альтернативных или специфических антибиотиков. Эти ситуации и особые возбудители, а также оптимальное лечение, представлены в табл. 8 и 9.

Целенаправленная антибактериальная терапия

После уточнения этиологии ВП надежными микробиологическими методами антибактериальная терапия должна быть ориентирована на выделенный возбудитель (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Выбор соответствующего режима антибиотикотерапии может быть существенно упрощен (табл. 9), если удастся установить (или предположить) конкретный возбудитель заболевания. Диагностические процедуры, выявляющие этиологию пневмонии в течение 24–72 ч, по-прежнему могут применяться для уточнения направленности антибактериальной терапии. Эта информация часто доступна уже в момент перевода больного с парентерального на пероральное лечение и может использоваться при выборе соответствующих антибиотиков для приема внутрь. Так, например, при выделении пеницилли-

ночувствительного *S. pneumoniae* можно с успехом применять антибиотики узкого спектра действия (пенициллин или амоксициллин), что позволит уменьшить риск селекции лекарственноустойчивых штаммов.

Основная проблема при проведении целенаправленной терапии — ведение больных с бактериемической ВП, вызванной *S. pneumoniae*. Механизмы влияния комбинированной терапии на снижение летальности при бактериемической пневмококковой пневмонии окончательно еще не определены. Одним из объяснений подобного феномена может быть присутствие недиагностированной ко-инфекции атипичными возбудителями, составляющей по различным оценкам 18–38 %. Впрочем, при тяжелой ВП частота подобных случаев оказывается существенно ниже. Другим возможным объяснением может быть иммуномодулирующий эффект макролидов [34, 35]. Важно отметить, что в этих исследованиях эффект эмпирической антибактериальной терапии оценивался до получения результатов посевов крови, и не изучалась эффективность этиотропной терапии после того, как результаты посева крови становились известными. Успех комбинированного лечения особенно выражен у наиболее тяжелых больных ВП [36, 37]. Таким образом, прекращение комбинированной антибактериальной терапии после получения результатов посевов наиболее безопасно у больных, не находящихся в ОИТ.

Раннее начало лечения (в течение первых 48 ч с момента появления симптомов заболевания) осельтамивиром или занамивиром рекомендовано при гриппе типа А (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Применение осельтамивира и занамивира не рекомендуется у больных с неосложненным гриппом и длительностью симптомов более 48 ч (уровень доказательности I), но эти препараты можно использовать для контроля распространенности инфекции среди госпитализированных больных или в случаях "гриппозной" пневмонии (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Исследования, продемонстрировавшие, что лечение гриппа эффективно только при начале терапии в первые 48 ч от появления симптомов, выполнялись у больных с неосложненным гриппом [38–40]. Эффективность подобного лечения у больных, госпитализированных по поводу "гриппозной" или бактериальной пневмонии, осложнившей грипп, неизвестна. У госпитализированных взрослых больных гриппом, небольшое число которых имели рентгенологически подтвержденную пневмонию, лечение амантадином не дало явных преимуществ. Лечение противовирусными препаратами больных гриппом, диагностированным путем определения антигенов или при посеве, — необходимое дополнение к рутинной антибактериальной терапии, даже если рентгенологически подтвержденная пневмония вызвана бактериальной суперинфекцией.

Таблица 9
Рекомендуемая антибактериальная терапия при известной этиологии ВП

Микроорганизм	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
пенициллиночувствительный (МПК < 2 мкг/мл)	Пенициллин G (бензипенициллин), амоксициллин	Макролиды, цефалоспорины (пероральные: цефподоксим, цефпрозил, цефуросим, цефдинир, цефдиторен или парентеральные: цефуросим, цефтриаксон, цефотаксим), клиндамицин, доксициклин, "респираторные" фторхинолоны ¹
пенициллинорезистентный (МПК ≥ 2 мкг/мл)	Препарат выбирается на основе чувствительности, включая цефотаксим, цефтриаксон, "респираторные" фторхинолоны	Ванкомицин, линезолид, высокие дозы амоксициллина (3 г в сутки при МПК пенициллина ≤ 4 мкг/дл)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-лактамазы (–)	Амоксициллин	Фторхинолоны, доксициклин, азитромицин, кларитромицин ²
β-лактамазы (+)	Цефалоспорины II и III поколений, амоксициллин / клавуланат	Фторхинолоны, доксициклин, азитромицин, кларитромицин ²
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> / <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Макролиды, тетрациклин	Фторхинолоны
<i>Legionella</i> spp.	Фторхинолоны, азитромицин	Доксициклин
<i>Chlamydia psittaci</i>	Тетрациклин	Макролиды
<i>Coxiella burnetii</i>	Тетрациклин	Макролиды
<i>Francisella tularensis</i>	Доксициклин	Гентамицин, стрептомицин
<i>Yersinia pestis</i>	Стрептомицин, гентамицин	Доксициклин, фторхинолоны
<i>Bacillus anthracis</i> (ингаляция)	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, доксициклин (обычно со 2-м антибиотиком)	Другие фторхинолоны, β-лактамы (при чувствительности к ним), рифампицин, клиндамицин, хлорамфеникол
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины III поколения, карбапенем ³ (препарат выбора, если микроорганизм является продуцентом β-лактамаз широкого спектра)	β-лактамный антибиотик / ингибитор β-лактамаз ⁴ , фторхинолоны
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Антисинегнойный β-лактамный антибиотик ⁵ + ципрофлоксацин или левофлоксацин ⁶ или аминогликозид	Аминогликозид + ципрофлоксацин или левофлоксацин
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Карбапенем, цефтазидим	Фторхинолон, ТМП / СМ
<i>Acinetobacter</i> spp.	Карбапенем	Цефалоспорин: аминогликозид, ампициллин / сульбактам, колистин
<i>Staphylococcus aureus</i>		
метициллиночувствительный	Антистафилококковый пенициллин ⁷	Цефазолин, клиндамицин
метициллинорезистентный	Ванкомицин или линезолид	ТМП / СМ
<i>Bordetella pertussis</i>	Макролид	ТМП / СМ
Анаэробы (аспирация)	β-лактамный антибиотик / ингибитор β-лактамаз ⁴ , клиндамицин	Карбапенем
Вирусы гриппа	Осельтамивир или занамивир	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Изониазид + рифампицин + этамбутол + пиразинамид	См. специальные рекомендации [33]
<i>Coccidioides</i> spp.	При неосложненной инфекции у иммунокомпетентного индивида терапия обычно не рекомендуется; при необходимости – итраконазол, флюконазол	Амфотерицин В
Гистоплазмоз	Итраконазол	Амфотерицин В
Бластомикоз	Итраконазол	Амфотерицин В

Примечание: выбор антибиотика может осуществляться соответственно результатам теста на чувствительность и рекомендациям региональных экспертов (необходимые дозы также следует обсуждать с местными специалистами); ТМП / СМ – триметоприм / сульфаметоксазол; ¹ – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин (при пенициллиночувствительном *S. pneumoniae* не являются препаратами 1-й линии); ципрофлоксацин назначают при легионеллезной и большинстве грамотрицательных инфекции (в т. ч. *H. influenzae*); ² – в отношении *H. influenzae* азитромицин более активен *in vitro*, чем кларитромицин; ³ – имипенем / циластатин, меропенем, эртапенем; ⁴ – пиперацillin / тазобактам, тикарциллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам или амоксициллин / клавуланат; ⁵ – тикарциллин, пиперацillin, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем; ⁶ – 750 мг в сутки; ⁷ – нафциллин, оксациллин, флуклоксациллин.

Учитывая высокую противогриппозную активность, минимальную вероятность формирования резистентности и развития бронхоспазма препаратом выбора у госпитализированных больных является осельтамивир. Ингибиторы нейраминидазы эффективны как в отношении вирусов гриппа типа А, так и типа В, в то время как ингибиторы М₂-протеиновых каналов вириона – амантадин и римантадин – активны только против вируса гриппа А. Помимо этого, вирусы, циркулирующие в последнее время в

США и Канаде, часто оказываются резистентными к ингибиторам М₂-протеиновых каналов вируса. Таким образом, ни амантадин, ни римантадин не должны назначаться для лечения или химиопрофилактики гриппа А в США до получения результатов повторного исследования чувствительности циркулирующего вируса гриппа типа А к этим противовирусным препаратам.

Раннее начало лечения гриппа у амбулаторных взрослых больных ингаляционным занамивиром или

пероральным осельтамивиром снижает вероятность развития осложнений со стороны нижних отделов дыхательных путей, что проявляется снижением частоты назначения антибактериальных препаратов у этой категории пациентов. Этот опыт имеет очевидное значение при амбулаторном лечении пневмонии и может быть использован у больных, первоначально госпитализированных по поводу гриппа.

Ацикловир, вводимый парентерально, показан в лечении пневмонии на фоне ветряной оспы или простого герпеса. В отношении других пневмоний, вызванных вирусом парагриппа, РСВ, аденовирусом, метапневмовирусом, ТОРС-ассоциированным коронавирусом и хантавирусом, противовирусное лечение с доказанной эффективностью отсутствует. Все больные с вирусными пневмониями имеют высокий риск бактериальной суперинфекции.

Пандемии гриппа

Пациенты с симптомами гриппоподобного заболевания, контактировавшие с домашней птицей в очагах, ранее инфицированных вирусом H5N1, должны обследоваться на наличие этой инфекции (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

При подозрении на инфицирование вирусом H5N1 больному следует назначить осельтамивир (уровень доказательности II) и антибактериальные препараты, активные против *S. pneumoniae* и *S. aureus* — наиболее частых возбудителей бактериальной пневмонии при гриппе (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Недавние случаи птичьего гриппа у человека, вызванные вирусом гриппа А (H5N1), во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Китае, Индонезии, Египте и Турции продемонстрировали возможность развития пандемии этой инфекции в ближайшем будущем. Тяжесть птичьего гриппа у человека отличает это заболевание от обычного сезонного гриппа. Дыхательная недостаточность, требующая госпитализации и интенсивной терапии, наблюдалась в большинстве из более чем 140 диагностированных случаев, а летальность составила около 50 % [41–43].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (WHO) выделяют 6 фаз в развитии пандемии гриппа в зависимости от повышения степени риска и реакции органов здравоохранения [44]. В период существующей сегодня фазы опасности пандемии (фаза 3: случаи новой гриппозной инфекции без подтвержденной передачи от человека к человеку) исследования должны фокусироваться на всех подозрительных случаях в регионах, где подтверждена инфекция H5N1 среди домашней птицы, а также на определении направления движения этого штамма в незараженных странах. Ранние клинические проявления инфекции H5N1 включают стойкую лихорадку, кашель и дыхательную недостаточность, прогрессирующую в течение 3–5 дней, лимфопению. Большинство больных в областях, где имели место

случаи или было подозрение на распространение вируса гриппа H5N1, имели контакт с больной и павшей птицей, хотя распознавание вспышек инфекции среди птицы иногда приводило к диагностике отдельных случаев заболевания и у человека.

Экспресс-тесты выявления вируса гриппа А, доступные у постели больного, используются в некоторых ситуациях и для скрининга птичьего гриппа. На сегодняшний день наиболее чувствительным методом диагностики H5N1-инфекции является ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), используемая при исследовании мазков из глотки. Исследование мазков из носоглотки, смывов, аспиратов, жидкости БАЛ, ткани легкого, фекалий также дает положительные результаты при ПЦР-РВ и посеве с вариабельной частотой. Материал при подозрении на птичий грипп следует отправлять в лаборатории с соблюдением противоэпидемических мер; в каждом случае следует информировать органы управления здравоохранением для организации транспортировки материала и эпидемиологической оценки ситуации. При более поздних фазах продолжающейся пандемии исследование может понадобиться гораздо большему числу больных, в связи с чем необходимо организовать соответствующее лечение и противоинфекционный контроль, а также установить степень распространения пандемии. Рекомендации по такому тестированию будут разрабатываться экспертами CDC и WHO (<http://www.cdc.gov> и <http://www.who.int>).

Больным с подтвержденной инфекцией или при подозрении на H5N1 должен назначаться осельтамивир. В большинстве случаев вирус H5N1, выделяемый после 2004 г., чувствителен к ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру и занамивиру и устойчив к амантадину и римантадину. Рекомендуется 5-дневный курс лечения осельтамивиром (75 мг 2 раза в сутки). Помимо этого, следует соблюдать известные меры предосторожности для предотвращения воздушно-капельного распространения инфекции. Медицинский персонал должен носить респираторы (размер N-95 или больше) во время медицинских манипуляций, сопряженных с высокой вероятностью контакта с инфекционным аэрозолем.

Бактериальная суперинфекция, особенно пневмония, является серьезным осложнением при гриппе. Бактериальными возбудителями пневмонии у пациентов, переносящих грипп, чаще всего являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и стрептококки группы А. Напротив, легионеллы, хламидии и микоплазмы не имеют большого значения при развитии вторичной бактериальной постгриппозной пневмонии. Таким образом, адекватная антибактериальная терапия может быть представлена цефотаксимом, цефтриаксоном и "респираторными" фторхинолонами. Лечение ванкомицином, линезолидом и другими препаратами, активными против внебольничного MRSA, должно ограничиваться пациентами с подтвержденной инфекцией или "подозрительной" клинической симптоматикой (шок, деструкция легочной ткани). Поскольку во время

пандемии нередко возникает недостаток в антибактериальных и противовирусных препаратах, то соответствующее использование диагностических тестов будет иметь большее значение для определения целенаправленной терапии, когда это возможно, особенно у госпитализированных больных.

Время до введения первой дозы антибиотика

Для больных ВП, поступающих в стационар через приемное отделение, 1-я доза антибиотика должна быть введена еще в приемном отделении (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

На время до 1-го введения антибиотика при ВП обращать особое внимание стали относительно недавно. Этот акцент аргументируется результатами 2 ретроспективных исследований, в ходе которых удалось продемонстрировать статистически значимое снижение летальности среди госпитализированных больных ВП с ранним началом антибактериальной терапии [45, 46]. Разработчиками 1-го из исследований [46] было предложено пороговое время – 8 ч, но последующий анализ показал, что более низкая летальность наблюдалась при пороговом времени, равном 4 ч [45]. Однако данные ряда проспективных исследований не продемонстрировали улучшения выживаемости при увеличении доли больных ВП, начавших лечиться антибиотиками в первые 4–8 ч [47, 48]. Раннее назначение антибиотиков также не укорачивает сроки достижения клинической стабильности пациента, а время введения 1-й дозы не коррелирует с длительностью его пребывания в стационаре. Важно также подчеркнуть, что в уже упоминавшихся исследованиях [45, 46] больные, получавшие антибиотики в первые 2 ч после врачебного осмотра, оказались клинически более тяжелыми, нежели пациенты, которым антибактериальная терапия начиналась спустя 2–4 ч после поступления в приемное отделение. В силу этих причин авторы настоящих рекомендаций не сочли возможным определять конкретный временной интервал до введения 1-й дозы антибиотика. Вместе с тем эксперты рекомендуют начинать антибактериальную терапию как можно раньше после установления предварительного диагноза заболевания.

Общеизвестно, что отсрочка начала антибактериальной терапии имеет нежелательные последствия при многих инфекциях. Для больных, находящихся в жизнеугрожающем состоянии, следует стремиться к раннему началу антибактериальной терапии, хотя проспективные данные, которые подтверждали бы обоснованность подобной рекомендации, отсутствуют. Весьма остро проблема своевременности начала лечения встает при использовании антибиотиков, вводимых 1 раз в сутки. В связи с этим авторы рекомендаций считают, что оптимальным решением этого вопроса должно быть назначение 1-й дозы антибиотика еще при нахождении пациента в приемном отделении стационара.

Перевод больного ВП с внутривенной на пероральную антибактериальную терапию

При достижении гемодинамической стабильности и клинического улучшения, если пациент способен принимать лекарства внутрь и у него нормально функционирует желудочно-кишечный тракт, следует осуществить переход с внутривенного на пероральный путь введения антибиотиков (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Выписка больного производится при достижении клинической стабильности состояния, отсутствии других медицинских проблем и наличии социально-бытовых условий, позволяющих продолжать лечение амбулаторно. При назначении пероральных препаратов наблюдение в стационаре обязательно (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

При назначении активных антибиотиков с высокой биодоступностью основным фактором, позволяющим перевести пациента, находящегося не в ОИТ, с внутривенной на пероральную антибактериальную терапию, является возможность самостоятельно принимать пищу. В настоящее время определены критерии раннего перехода с внутривенной на пероральную терапию без ущерба конечной эффективности лечения (табл. 10). В целом у $\frac{2}{3}$ больных ВП в первые 3 дня достигается клиническое улучшение, соответствующее приведенным критериям, а у абсолютного большинства пациентов, не находящихся в ОИТ, клиническая стабилизация происходит к 7-му дню лечения.

Результаты ряда исследований, выполненных в последнее время, допускают более мягкие критерии перехода с парентеральной антибактериальной терапии на прием антибиотиков внутрь. В частности, предлагается осуществлять подобный переход в заранее определенное время, независимо от актуального клинического результата [52].

Необходимость пребывания больного ВП в стационаре после достижения клинической стабильности – вопрос спорный, несмотря на то, что врачи обычно предпочитают наблюдать больных, получающих пероральную терапию, ≥ 1 дня. Между тем, даже при пневмококковой пневмонии с бактериемией, после достижения клинической стабильности необходимости в продолжении внутривенного введения антибиотиков нет, и пациент может быть переведен на пероральную терапию. Такие больные, как правило, требуют более длительного времени (на $\sim 0,5$ дня) для достижения клинически стабильного состояния, нежели пациенты без бактериемии. Наблюдение же в стационаре после перехода на прием антибиотиков внутрь имеет минимальное преимущество и повышает стоимость лечения.

Перевод пациента на амбулаторное лечение возможен после начала приема пероральных антибиотиков, если при этом отсутствуют необходимость медикаментозной коррекции сопутствующих заболеваний,

дальнейшего диагностического обследования или же известные социальные причины. Хотя очевидно, что клинически стабильные больные могут быть выписаны из стационара и продолжить прием пероральных антибиотиков на дому, при решении вопроса о переводе на амбулаторное лечение не следует ждать присутствия всех критериев клинической стабильности. Например, не все исследователи считают обязательным при решении этого вопроса дожидаться нормализации числа лейкоцитов периферической крови. В этом плане показательны результаты исследования *E.A. Halm et al.* [53] Используя критерии клинической стабильности, представленные в табл. 10, авторы показали, что 19,1 % из 680 наблюдавшихся ими больных были выписаны из стационара, имея ≥ 1 признака нестабильности. При этом частота летальных исходов или повторных госпитализаций составила 10,5 % в группе больных, не имевших признаков нестабильности, 13,7 % – в группе больных с 1 признаком нестабильности и у 46,2 % – в группе больных с ≥ 2 признаками нестабильности. В целом, больные с более высоким классом по шкале PSI требовали большего времени для достижения клинической стабильности, нежели пациенты с более благоприятным прогнозом заболевания. Эти данные отражают тот факт, что у пожилых пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями ВП нередко разрешается медленнее, что обуславливает необходимость раннего начала реабилитационных мероприятий и организации соответствующего наблюдения.

При переводе больного на пероральную антибактериальную терапию, как правило, используются либо те же антибиотики, которые вводились до этого в парентеральной лекарственной форме, либо антибиотики того же класса. При этом нет необходимости переводить пациента на прием внутрь антибиотиков другого класса (например, фторхинолонов) из-за их более высокой биодоступности, если получен хороший ответ на терапию. Если больному была начата парентеральная комбинированная терапия (β -лактамы + макролиды), а в последующем было установлено, что пневмония не вызвана лекарственноустойчивым штаммом *S. pneumoniae* или грамотрицательными энтеробактериями, то в дальнейшем без ущерба эффективности лечения можно осуществить переход на монотерапию макролидом.

Таблица 10
Критерии клинической стабильности [49–51]

Температура тела $\leq 37,8^\circ\text{C}$
Частота сердечных сокращений ≤ 100 в 1 мин
Частота дыхания ≤ 24 в 1 мин
Систолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.
Сатурация артериальной крови ≥ 90 % или $\text{pO}_2 \geq 60$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом
Возможность приема лекарства внутрь*
Отсутствие нарушений сознания*

Примечание: pO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; * – критерии, важные для принятия решения о выписке или переводе больного на пероральные препараты, но необязательные для заключения о неэффективности лечения.

Длительность антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия может быть завершена, если больной ВП получал лечение ≥ 5 дней (уровень доказательности I), у него в течение последних 48–72 ч нормализовалась температура тела и имеет место ≤ 1 критерия клинической нестабильности (табл. 10), обусловленного основным заболеванием (уровень доказательности II; рекомендация умеренной силы).

Более продолжительное лечение необходимо в тех случаях, когда инициальная терапия не оказала воздействия на выделенный возбудитель или при развитии осложнений пневмонии, например, менингита или эндокардита (слабая рекомендация; уровень доказательности III).

В большинстве случаев при ВП антибактериальная терапия продолжается в течение 7–10 дней и более, но только в нескольких исследованиях оценивалась оптимальная длительность лечения, как для амбулаторных, так и для госпитализированных больных. Сравнительные исследования эффективности коротких и привычных (по длительности) курсов антибактериальной терапии не выявили достоверных различий, как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных ВП при условии, что проводимое лечение оказывалось адекватным [54]. Весьма трудно, если вообще возможно, определить равную длительность лечения для всех потенциально эффективных при пневмонии антибиотиков, поскольку некоторые из них (например, азитромицин) назначаются коротким курсом, что объясняется его длительным периодом полувыведения из очага инфекционного воспаления легочной ткани.

В исследованиях по оценке эффективности и безопасности азитромицина у амбулаторных больных ВП антибиотик назначался в течение 3–5 дней; имеются отдельные сообщения об эффективности его 1-кратного приема пациентами с атипичной пневмонией [54–56]. Впрочем, подобные результаты нельзя переносить на другие антибиотики с более коротким периодом полувыведения. В недавно проведенных исследованиях было показано, что, например, относящийся к классу кетолидов телитромицин может с успехом применяться у амбулаторных больных в течение 5–7 дней, а также у больных с более тяжелым течением ВП ($\geq$ III прогностические классы по шкале PSI), в т. ч. при пневмококковой пневмонии с бактериемией [57]. А левофлоксацин в высоких дозах (750 мг в сутки), назначаемый в течение 5 дней, вызывал нормализацию температуры тела к 3-му дню лечения у большего числа больных по сравнению с традиционным режимом дозирования антибиотика (500 мг в сутки в течение 7–10 дней) – 49,1 % и 38,5 % соответственно ($p = 0,03$) [54]. На основании этих данных минимальная продолжительность антибактериальной терапии, потенциально эффективной при обычных формах ВП, должна составлять 5 дней.

Как уже обсуждалось выше, у большинства больных ВП клиническая стабилизация достигается

в первые 3–7 дней лечения, в связи с чем более продолжительная антибактериальная терапия требуется редко. Пациенты с сохраняющимися критериями клинической нестабильности часто нуждаются в повторных госпитализациях и потому не могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение коротких курсов лечения. Непродолжительный прием антибиотика может оказаться недостаточным (неадекватным) для больных с бактериемической пневмококковой пневмонией (риск развития эндокардита и других "глубоких" инфекций), менингитом или эндокардитом, осложнившимися течением пневмонии, а также для пациентов с другими, менее часто встречающимися возбудителями (например, *Burkholderia pseudomallei* или эндемичные грибы). 8-дневный курс антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, гораздо чаще приводил к рецидиву заболевания, нежели 15-дневное лечение. Пока неясно, насколько эти результаты можно распространить на другие случаи ВП, но появление очагов распада легочной ткани или других признаков некротического процесса в легких требуют продолжительного лечения. Исследования по изучению оптимальных сроков антибактериальной терапии концентрируются на больных ВП, получающих эмпирическую терапию, тогда как достоверные сведения о необходимой длительности приема антибиотиков в случаях неэффективности стартового лечения отсутствуют.

Другие направления терапии больных ВП

Для больных ВП и септическим шоком при отсутствии эффекта от адекватной регидратации следует обсудить вопрос о целесообразности лечения дротрекогином- α в течение первых 24 ч с момента госпитализации (слабая рекомендация; уровень доказательности II).

Активированный дротрекогин- α — 1-й иммуномодулятор, эффективность которого была доказана при тяжелом сепсисе [58]. Эксперты FDA рекомендуют применение этого препарата у больных с высоким риском летального исхода и суммарной оценкой ≥ 25 баллов по шкале APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Assessment*). Наиболее демонстративное снижение летальности было отмечено при пневмококковой инфекции (относительный риск — 0,56; 95 %-ный ДИ — 0,35–0,88) [59]. В последующем было установлено, что более выраженный эффект наблюдается при раннем начале лечения. У больных с тяжелой непневмококковой ВП, получавших адекватную антибактериальную терапию, применение активированного дротрекогина- α не оказывало влияния на показатель летальности.

Несмотря на то, что эффективность активированного дротрекогина- α отчетливо выше у больных ВП, имеющих высокий балл по шкале APACHE II, этот критерий в изолированном виде не может считаться адекватным для отбора больных, подходящих для такого лечения. Граница интегральной балльной оценки

(≥ 25 баллов) была выбрана для межгруппового анализа среди больных с тяжелым сепсисом и потому не может быть адресована только больным с тяжелой ВП. Использование наличия полиорганной недостаточности в качестве показателя для назначения активированного дротрекогина- α (критерий Европейского регуляторного агентства) не смогло продемонстрировать благоприятного влияния препарата на летальность у данной категории пациентов [60].

Таким образом, помимо больных с септическим шоком активированный дротрекогин- α может применяться у других больных с тяжелой ВП. Больные с лейкопенией на фоне септического шока имеют крайне высокий риск летального исхода и развития ОРДС и, следовательно, являются потенциальными кандидатами для данного лечения. Напротив, преимущества активированного дротрекогина- α до конца не изучены у больных с дыхательной недостаточностью, вызванной в большей степени обострением сопутствующей патологии легких, чем пневмонией как таковой.

Больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в регидратации, должны быть обследованы на предмет выявления скрытой надпочечниковой недостаточности (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

В ходе крупного многоцентрового исследования было показано, что стрессовые дозы (200–300 мг в сутки) гидрокортизона или эквивалентные дозы другого глюкокортикоида улучшают исходы в группе больных с септическим шоком и потребностью в вазопрессорах (в т. ч. больные тяжелой ВП), у которых уровень кортизола не менялся должным образом в ответ на стимуляцию [61]. Помимо этого, согласно результатам еще 3 пилотных исследований с ограниченной мощностью выборки глюкокортикоиды оказываются эффективным и у больных с тяжелой ВП без шока [62–64]. Впрочем, небольшие размеры выборки и исходная разница между группами больных не позволяют сопоставить полученные результаты. Хотя критерии заместительной терапии глюкокортикоидами остаются неоднозначными, при решении вопроса о целесообразности их назначения больным с тяжелой ВП необходимо определение уровня кортизолемии. И при назначении глюкокортикоидов следует тщательно мониторировать уровень глюкозы крови.

Больным с гипоксемией либо ОРДС следует осторожно проводить пробную неинвазивную вентиляцию, если они не нуждаются в немедленной интубации ввиду тяжелой гипоксемии ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$) и 2-сторонней инфильтрации легких (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности I).

Больным ВП, течение которой осложнено гипоксемией или ОРДС, но не нуждающимся в немедленной интубации, следует осуществить пробную

неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) [65]. Такая тактика особенно эффективна у больных с сопутствующей ХОБЛ. При таком подходе потребность в последующей интубации снижается более чем на 25 % [66]. Проведение НВЛ использовать ее у больных с продуктивным кашлем, если объем мокроты не слишком велик. Быстрое выявление неэффективности пробной НВЛ имеет большое прогностическое значение, поскольку рядом авторов сообщается о неблагоприятных исходах у больных, которым все же потребовалась интубация после длительной НВЛ [67]. В течение первых 1-2 ч НВЛ факторами, прогнозирующими ее неэффективность и необходимость срочной интубации, являются отсутствие уменьшения частоты дыхания и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови у больных с исходной гиперкапнией. НВЛ оказывается неэффективной у пациентов с ОРДС, который сложно отличить от 2-сторонней ВП. Больным ВП, течение которой осложнено тяжелой гипоксемией ($PaO_2 / FiO_2 < 150$), проведение НВЛ не показано.

У интубированных больных с 2-сторонней пневмонией или ОРДС должна осуществляться вентиляция с низкими дыхательными объемами — 6 см³/кг идеального веса тела (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Дифференциальная диагностика между 2-сторонней пневмонией и ОРДС затруднена, но иногда это не имеет большого значения. Так, было показано, что использование вентиляции с низкими дыхательными объемами улучшает выживаемость обеих категорий пациентов [68]. Пневмония, в основном ВП, в этом исследовании была частой причиной ОРДС, и эффективность вентиляции с низкими дыхательными объемами у больных с ВП была такой же, как и в изучаемой когорте в целом. Снижение абсолютного риска летального исхода при пневмонии составило 11 %, т. е. для предотвращения 1 летального исхода нужно было пролечить 9 пациентов.

Другие аспекты ведения больных ВП с тяжелым сепсисом и септическим шоком не имеют существенных отличий от ведения аналогичных пациентов с другими входными воротами инфекции [69]¹².

Ведение больных ВП, "не отвечающих" на лечение

Ввиду известных объективных и субъективных ограничений доступных методов этиологической диагностики в настоящее время большинство больных ВП получают эмпирическую антибактериальную терапию. Весьма важным при этом становится разработка оптимальной тактики при ведении больных, не отвечающих на проводимое лечение.

В целом у 6–15 % госпитализированных пациентов отсутствует ожидаемый эффект от первоначальной антибактериальной терапии [51, 70–72]. Частота неэффективности лечения среди амбулаторных больных ВП известна менее определенно, поскольку соответствующие исследования в этом направлении не проводились. Согласно результатам масштабного популяционного исследования, включавшего оценку эффективности антибактериальной терапии больных ВП, 60 % из числа которых были госпитализированы, практически каждый третий пациент до поступления в приемное отделение стационара осматривался врачом первичного звена, и среди них случаев неэффективности лечения не наблюдалось [73]. В противоположность этому, из числа больных ВП, поступающих в ОИТ, около 40 % демонстрируют ухудшение даже после первоначальной стабилизации своего состояния в отделении [72].

Летальность среди больных ВП, "не отвечающих" на лечение, возрастает в несколько раз по сравнению с больными, демонстрирующими адекватный ответ на проводимую терапию. Так, в частности, согласно данным *B. Roson et al.* [70] летальность при ранней неэффективности антибактериальной терапии ВП достигает 27 %.

Определение и классификация

Рекомендуется применять систематическую классификацию возможных причин неэффективности лечения, основанную на учете времени возникновения и типе неэффективности (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II) — табл. 11.

Термин "пневмония, не отвечающая на лечение" используется для описания клинической ситуации, при которой, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, не достигается адекватного клинического ответа. К сожалению, отсутствие в литературе четкого и общепринятого определения затрудняет изучение этой ситуации в клинических исследованиях. Недостаточный ответ на терапию варьируется также в зависимости от места лечения. У амбулаторных больных неэффективность лечения значительно отличается от аналогичной ситуации у больных, находящихся в ОИТ. Большое значение имеют также сроки оценки результатов терапии. Клиническое значение и прогностические последствия лихорадки, сохраняющейся после 1-го дня лечения, существенно отличаются от таковых в случаях лихорадки, сохраняющейся или возобновляющейся через 7 дней терапии.

В табл. 11 приведены основные причины неэффективности антибактериальной терапии больных ВП [72, 74, 75]. У госпитализированных больных выявляются 2 типа неэффективности лечения:

¹² Уже после выхода в свет рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества (2007) были опубликованы новые клинические рекомендации по ведению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком — *R.P. Dellinger, M.M. Levy, J. Carlet et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit. Care Med. 2008; 36: 296–327.

- 1-й тип — прогрессирующая пневмония или истинное клиническое ухудшение с развитием острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, и / или септического шока, обычно развивающихся в первые 72 ч от момента поступления больного ВП в стационар. По различным оценкам около половины больных ВП, которые в конечном счете оказываются в ОИТ, переводятся туда ввиду ухудшения состояния из отделений общего профиля, куда они первоначально поступали [76]. Прогрессирующее ухудшение состояния больного с развитием острой дыхательной недостаточности или гипотензии спустя 72 ч после начала лечения часто обуславливается обострением сопутствующих заболеваний или присоединением нозокомиальной суперинфекции.
- 2-й тип неэффективности лечения — персистирующая пневмония или пневмония, "не отвечающая" на лечение, определяется отсутствием известных критериев клинической стабильности (табл. 10) или отсрочкой их достижения.

При использовании этих критериев у большей части больных достижение клинической стабильности наблюдается в течение первых 3 дней лечения, но в каждом 4-м случае для этого необходимо более продолжительное время (≥ 6 дней) [77]. Более строгое определение для каждого из критериев и более высокий класс риска больного ВП по шкале PSI обычно сопровождаются более медленным достижением клинически стабильного состояния. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в первые 72 ч возникает необходимость в переводе в ОИТ < 1 % больных ВП [78]. Учитывая эти результаты, решение о наличии или отсутствии "ответа" на проводимую терапию следует принять не позднее 72 ч от ее начала. Модификация антибактериальной терапии в этот период оправдана только при прогрессиру-

ющем ухудшении состояния больного, а также при получении результатов культурального исследования или эпидемиологических данных, заставляющих утвердиться в альтернативной этиологии заболевания.

Наконец, для обозначения клинической ситуации, при которой на фоне потенциально эффективной терапии достигается клиническое улучшение (выздоровление) больного, но при этом в течение > 30 дней сохраняются очагово-инфильтративные изменения в легких (т. е. отсутствует рентгенологическое выздоровление), следует использовать термины "неразрешающаяся" или "медленно разрешающаяся пневмония"¹³ [79].

Среди факторов риска неэффективности лечения больных ВП есть и так называемые модифицируемые, на которые можно оказать воздействие [70, 71]. Так, в частности, применение "респираторных" фторхинолонов, независимо от других факторов, обуславливает лучший исход заболевания, в то время как антибактериальная терапия, не соответствующая современным клиническим рекомендациям, характеризуется большей частотой случаев ранней неэффективности лечения. В табл. 12 суммированы факторы, способствующие и, напротив, препятствующие неэффективности проводимой антибактериальной терапии.

Несмотря на многообразие известных факторов риска, обуславливающих терапевтическую неудачу (табл. 11), конкретную причину неэффективности лечения не удается установить в 44 % случаев [71].

Ведение больных ВП при неэффективности лечения

Отсутствие "ответа" на антибактериальную терапию диктует необходимость: а) оказания более высокого уровня медицинской помощи (например, госпитализации пациента при неэффективности амбулаторной терапии); б) дальнейшего диагностического

Таблица 11
Причины неэффективности лечения больных ВП

Отсутствие улучшения спустя 72 ч от начала лечения
- устойчивость (природная, приобретенная) возбудителя к антибиотикам; - парапневмонический плеврит / эмпиема плевры; - нозокомиальная суперинфекция (нозокомиальная пневмония, внелегочная инфекция); - неинфекционные причины – осложнения пневмонии (например, ОБОП), ошибочный диагноз (ТЭЛА, сердечная недостаточность, васкулит), лекарственная лихорадка
Прогрессирование заболевания в первые 72 ч от начала лечения
- исходно тяжелое течение заболевания; - устойчивость (природная, приобретенная) возбудителя к антибиотикам; - внелегочные очаги инфекции (парапневмонический плеврит / эмпиема плевры, эндокардит, менингит, артрит); - ошибочный диагноз (ТЭЛА, аспирация, ОРДС, васкулит)
Прогрессирование заболевания спустя 72 ч от начала лечения
- нозокомиальная суперинфекция (нозокомиальная пневмония, внелегочная инфекция); - обострение сопутствующих заболеваний; - интеркуррентные неинфекционные заболевания (ТЭЛА, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)

Примечание: ОБОП – облитерирующий бронхолиит с организуемой пневмонией; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

¹³ В русскоязычной медицинской литературе чаще используется синонимичный термин "затяжная пневмония".

Таблица 12
Факторы риска неэффективности лечения больных ВП

Факторы риска	Неэффективность лечения в целом [71]		Ранняя неэффективность лечения [70]	
	Снижение риска	Повышение риска	Снижение риска	Повышение риска
Возраст > 65 лет	–	–	0,35	–
Сопутствующая ХОБЛ	0,60	–	–	–
Сопутствующие заболевания печени	–	2,0	–	–
Вакцинация	0,30	–	–	–
Плевральный выпот	–	2,7	–	–
Мультилобарная инфильтрация	–	2,1	–	1,81
Абсцедирование	–	4,1	–	–
Лейкопения	–	3,7	–	–
Высокий класс риска по шкале PSI	–	1,3	–	2,75
Легионеллезная пневмония	–	–	–	2,71
Грамотрицательная пневмония	–	–	–	4,34
Терапия "респираторными" фторхинолонами	0,5	–	–	–
Терапия, соответствующая рекомендациям	–	–	0,61	–
Терапия, не соответствующая рекомендациям	–	–	–	2,51

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; PSI – *Pneumonia Severity Index*.

обследования, эскалации или модификации проводимой антибактериальной терапии.

Наиболее частой причиной неэффективности терапии, соответствующей клиническими рекомендациям, скорее всего, является неадекватный "ответ" организма больного, а не ошибочность выбора антибактериального препарата или необычный возбудитель. Решения о дальнейшем диагностическом поиске и смене антибиотика либо усилении антибактериальной терапии тесно связаны одно с другим и должны обсуждаться параллельно.

Информация, определяющая целесообразность расширенного микробиологического обследования в случаях неэффективности лечения при ВП, была получена, главным образом, при проведении ретроспективных исследований и потому подвержена искажениям, связанным с отбором больных. Системный диагностический подход, включающий в себя использование неинвазивных, инвазивных и высокочувствительных методов лучевой диагностики, при обследовании больных ВП, "не ответивших" на терапию, приводит к постановке специфического диагноза в 73 % случаев [72]. В этом плане демонстративны результаты исследования *S.Sanyal et al.* [74], показавшие сравнимую летальность в группах больных ВП, которым модификация антибактериальной терапии осуществлялась целенаправленно (по данным микробиологических исследований) или эмпирически – 67 и 64 % соответственно.

Частыми причинами неэффективности антибактериальной терапии являются устойчивость (приобретенная или природная) возбудителей ВП к выбранным антибиотикам или нозокомиальная суперинфекция. В связи с этим отсутствие "ответа" больного на проводимое лечение или ухудшение его состояния требуют повторного анализа первоначальных микробиологических данных. Результаты культурального исследования и оценка чувствительности выделенного возбудителя обычно не доступны при направлении больного в стационар, но могут

вскрыть истинную причину терапевтической неудачи. Помимо этого, следует собрать анамнестические сведения обо всех факторах риска инфицирования особыми микроорганизмами (табл. 8), если это не было сделано ранее. У взрослых больных обычно недооценивается роль вирусов в качестве причины заболевания, но они могут оказаться ответственными за развитие ВП в 10–20 % случаев [81]. Если у членов семьи или сослуживцев пациента развиваются симптомы вирусной респираторной инфекции после того, как он был госпитализирован, то это усиливает предположение о вирусной природе заболевания.

Оценка неэффективности значительно затрудняется, если при 1-м обращении пациента микробиологическое исследование не проводилось, по сравнению с ситуацией, когда результаты правильно выполненного посева оказываются отрицательными. В связи с этим наличие у пациента известных факторов риска неэффективности лечения (табл. 12) приобретает особое значение при принятии решения о необходимости углубленного диагностического обследования (табл. 6).

При ухудшении состояния больного ВП или прогрессировании симптомов заболевания следует повторно выполнить посев крови. В обсуждаемой ситуации у пациента нередко присутствуют факторы риска развития бактериемии, в связи с этим исследование гемокультуры приобретает большую диагностическую ценность, даже в случаях предшествующей антибактериальной терапии [81]. Положительный результат посева крови на фоне адекватной антибактериальной терапии должен усиливать подозрения либо на присутствие лекарственноустойчивого штамма возбудителя, либо на появление экстракратальных очагов инфекции (эндокардит, артрит).

Диагностическая ценность микробиологических исследований материала из дыхательных путей менее ясна. При интерпретации результатов посевов мокроты или трахеального аспирата следует быть осторожным, особенно в случаях выделения культуры

граммотрицательных бацилл, поскольку в материале, полученном после начала антибактериальной терапии, чаще встречается ранняя колонизация, а не суперинфекция лекарственноустойчивыми возбудителями. Отсутствие в мокроте / трахеальном аспирате возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (MRSA или синегнойной палочки) является надежным доказательством того, что не они являются причиной неэффективности лечения. Несмотря на потенциальные преимущества инвазивных методов исследования (фибробронхоскопической "защитной" браш-биопсии или мини-БАЛ), диагностическая ценность инвазивных и неинвазивных методов диагностики у больных ВП в случаях неэффективности лечения не сравнивалась ни в одном рандомизированном исследовании.

При определении антигенурии *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* важно помнить, что положительный результат исследования сохраняется в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии [82, 83]. Обнаружение антигена *L. pneumophila* в моче имеет несколько вариантов клинической трактовки, в т. ч. необходимость добавления антибиотиков, активных в отношении *Legionella*, если они не были назначены ранее в рамках эмпирической терапии. Эти данные могут частично объяснить тот факт, что лечение "респираторными" фторхинолонами коррелирует с меньшей частотой неэффективности лечения.

Для исключения лекарственной причины лихорадки можно прекратить лечение β -лактамами [84]. В связи с тем, что нарушение неспецифического противоинфекционного иммунитета больного оказывается более частой причиной неэффективности лечения по сравнению с неадекватной антибактериальной терапией, обнаружение в моче пневмококкового антигена помогает, по крайней мере, установить этиологию ВП и прекратить поиск других причин терапевтической неудачи. Помимо этого, положительный результат этого теста помогает в интерпретации данных последующих посевов мокроты / трахеального аспирата, которые могут указывать на раннюю суперинфекцию.

Под неэффективностью лечения больного ВП может скрываться сопутствующая или последующая внелегочная инфекция, что особенно актуально при нахождении пациента в ОИТ (катетер-ассоциированная инфекция, инфекции мочевых путей, брюшной полости, кожи). Это предположение делает целесообразным посев соответствующего материала.

При неэффективности антибактериальной терапии помимо микробиологических исследований дополнительную информацию у отдельных больных ВП могут дать и другие методы диагностики:

1. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Помимо исключения тромбоэмболии легочной артерии, КТ может выявить следующие причины неэффективности антибактериальной терапии: плевральный выпот, абсцесс легкого, центральную обструкцию дыхательных путей. Характер инфильтратов иногда позволяет заподозрить альтернативное пневмонии неинфекционное заболевание (например, облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией).

2. Торакоцентез. Эмпиема плевры и парапневмонический плеврит являются важными причинами неэффективности лечения больных ВП; при этом торакоцентез показан независимо от количества плевральной жидкости.
3. Фибробронхоскопия с БАЛ и чрезбронхиальной биопсией. Если в случаях неэффективности лечения дифференциальный диагноз включает неинфекционные заболевания, протекающие под маской пневмонии, результаты фибробронхоскопии дают более ценную диагностическую информацию, нежели рутинные микробиологические исследования. В частности, при исследовании БАЛ становится возможным диагностировать такие неинфекционные заболевания / патологические состояния как легочные геморрагии, острую легочную эозинофилию или, напротив, лимфоцитарный альвеолит, причинами которого могут оказаться вирусная или хламидийная инфекция. Для установления специфического диагноза в части случаев целесообразно выполнение чрезбронхиальной биопсии.

Антибактериальная терапия при ВП, "не отвечающей" на проводимое лечение, не изучена. Подавляющее большинство случаев неэффективности лечения обусловлены тяжелым течением заболевания на момент обращения к врачу или неадекватным "ответом" организма больного. За исключением доказательств того, что при тяжелой бактериальной пневмококковой пневмонии комбинированная антибактериальная терапия оказывается эффективней монотерапии, данные о том, что назначение дополнительных антибиотиков при раннем ухудшении состояния больного приведет к улучшению исходов заболевания, отсутствуют.

Профилактика

Всем больным ВП в возрасте ≥ 50 лет и / или при наличии факторов риска развития осложнений гриппа и / или контактировавшим с лицами высокого риска, а также работникам здравоохранения согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике (ACIP) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) должна проводиться вакцинопрофилактика с применением гриппозной инактивированной вакцины (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Интраназальное введение живой ослабленной гриппозной вакцины представляет собой приемлемую альтернативу для ряда лиц в возрасте от 5 до 49 лет без сопутствующих хронических заболеваний, в т. ч. иммунодефицита, бронхиальной астмы и др. (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Сотрудникам амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также учреждений

длительного ухода ежегодно должна проводиться иммунизация гриппозной вакциной (сильная рекомендация; уровень доказательности I). В соответствии с рекомендациями ACIP вакцинацию с применением пневмококковой полисахаридной вакцины следует проводить лицам в возрасте ≥ 65 лет и / или с рядом сопутствующих заболеваний высокого риска (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Пневмококковая и гриппозная вакцины остаются основной профилактики ВП. Пневмококковая полисахаридная и инактивированная гриппозная вакцины рекомендуются всем больным ВП пожилого возраста, а также больным молодого возраста с сопутствующими заболеваниями, обуславливающими высокий риск неблагоприятного исхода пневмонии (табл. 13). Новая живая ослабленная вакцина против гриппа рекомендуется здоровым людям в возрасте 5–49 лет, в т. ч. работникам учреждений здравоохранения [85].

Проведенные постмаркетинговые эпидемиологические исследования продемонстрировали эффективность пневмококковой полисахаридной вакцины для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций (бактериемии и менингита) у лиц пожилого возраста, а также у молодых больных с рядом хронических заболеваний внутренних органов [86, 87]. В целом эффективность вакцинопрофилактики инвазивных пневмококковых инфекций у лиц в возрасте ≥ 65 лет составляет 44–75 % [88]. Эффективность пневмококковой вакцины у больных с нарушениями иммунитета менее изучена.

Пневмококковая вакцинопрофилактика привлекательна с экономической точки зрения у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Введение 2-й дозы пневмококковой полисахаридной вакцины через ≥ 5 лет является безопасным (нечастые нежелательные явления, как правило, выражены в минимальной степени). Поскольку безопасность 3-го введения вакцины не доказана, настоящие клинические рекомендации не предусматривают повтор-

Таблица 13
Рекомендации по вакцинопрофилактике больных ВП [85]

	Пневмококковая полисахаридная вакцина	Инактивированная гриппозная вакцина	Живая ослабленная гриппозная вакцина
Путь введения	Внутримышечная инъекция	Внутримышечная инъекция	Интраназальный спрей
Тип вакцины	Бактериальные компоненты (полисахаридная капсула)	Убитый вирус	Живой вирус
Рекомендуемые группы	Все лица в возрасте ≥ 65 лет	Все лица в возрасте ≥ 50 лет	Здоровые лица в возрасте 5–49 лет*, в т. ч. работники здравоохранения и имеющие бытовой контакт с лицами, относящимися к группе высокого риска
	Лица группы высокого риска в возрасте 2–64 лет	Лица группы высокого риска в возрасте от 6 месяцев до 49 лет	
	Курильщики**	Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска Работники здравоохранения Дети в возрасте 6–23 месяцев	
Особые показания для вакцинации лиц группы высокого риска	Хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные, почечные или печеночные заболевания	Хронические сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания (в т. ч. бронхиальная астма)	Нежелательно использовать у лиц группы высокого риска
	Сахарный диабет	Хронические метаболические нарушения (в т. ч. сахарный диабет)	
	Ликворрея	Нарушение функции почек	
	Алкоголизм	Гемоглобинопатии	
	Аспления	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	
	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации	
	Американские индейцы и аборигены Аляски	Беременность	
	Проживание в интернатах	Проживание в интернатах	
		Терапия аспирином у лиц в возрасте ≤ 18 лет	
План ревакцинаций	1-кратная ревакцинация через 5 лет взрослых в возрасте ≥ 65 лет, если 1-я доза вводилась до достижения ими 65-летнего возраста; лиц с аспленией; лиц с нарушениями иммунитета	Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация

Примечание: * – избегать применения у больных бронхиальной астмой и другими бронхолегочными заболеваниями с гиперреактивностью бронхов, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями, иммунодефицитными заболеваниями / состояниями, а также у детей и подростков, принимающих салицилаты, лиц с синдромом Гийена–Барре и у беременных; ** – вакцинация курильщиков рекомендована экспертами Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, но не рассматривается в качестве самостоятельного показания в рекомендациях ACIP.

ную ревакцинацию. В настоящее время исследуется эффективность и безопасность пневмококковой конъюгированной вакцины у взрослых, ранее уже продемонстрировавшей значимое снижение частоты пневмококковой бактериемии и разрешенной к клиническому применению у детей [89, 90].

Эффективность гриппозной вакцины зависит от способности организма человека формировать поствакционный иммунитет, а также от того, насколько антигены, входящие в состав вакцины, соответствуют циркулирующим в популяции штаммам. Согласно данным метаанализа и систематического обзора применение гриппозной вакцины сопровождается достоверным снижением числа пневмоний, частоты госпитализации и летальности [91, 92]. Новые доказательства эффективности гриппозной вакцины были получены в недавнем масштабном обсервационном исследовании, включавшем лиц в возрасте ≥ 65 лет и продемонстрировавшем снижение риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых (на 19 %), цереброваскулярных заболеваний (на 16–23 %), пневмоний или гриппа (на 29–32 %), а также риска смерти, независимо от ее причины (на 48–50 %) [93].

Поскольку основные факторы вирулентности вируса гриппа — нейраминидаза и гемагглютинин — быстро адаптируются к превентивным мероприятиям, ежегодно необходима ревакцинация новой вакциной, в состав которой входят штаммы вирусов гриппа, циркуляция которых наиболее ожидаема в предстоящем сезоне ¹⁴⁾.

Целесообразность вакцинопрофилактики следует оценивать при госпитализации у всех больных, особенно у пациентов групп риска (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III). Вакцинация должна проводиться либо при выписке из стационара, либо в период амбулаторного лечения (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III). Гриппозную вакцину следует вводить при выписке из стационара либо в период амбулаторного лечения осенью и зимой (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Анализ реальной практики свидетельствует, что в США лицам в возрасте ≥ 65 лет гриппозная и пневмококковая полисахаридная вакцины вводятся в 69 и 64 % случаев соответственно, а охват вакцинопрофилактикой лиц молодого и среднего возраста, имеющих соответствующие показания к вакцинации, оказывается еще меньшим [94].

Госпитализация пациентов с высоким риском является малоиспользуемым шансом для оценки це-

лесообразности вакцинопрофилактики. В идеале больные должны вакцинироваться до развития ВП, поэтому госпитализации по причинам, не связанным с инфекциями респираторного тракта, вполне подходят для этой цели. Иммунизацию лучше проводить в период амбулаторного наблюдения, особенно с учетом ранней выписки больных ВП из стационара. Лихорадящие больные не должны вакцинироваться вплоть до стойкой нормализации температуры тела, поскольку весьма трудно отличить температурную реакцию, вызванную иммунизацией, от ре- или суперинфекции. Иммунизация при выписке из стационара, где пациент находился по поводу ВП, необходима больным, у которых амбулаторное наблюдение не гарантировано. В этой ситуации вакцинация вполне безопасна у большинства больных.

Лучшим периодом для введения гриппозной вакцины в Северной Америке являются октябрь и ноябрь, хотя вакцинация в декабре и позднее, если пациент не был привит ранее, также вполне оправдана. Гриппозная и пневмококковая полисахаридная вакцины могут вводиться одновременно, но в разные участки тела.

В качестве дополнения к вакцинации для профилактики и контроля гриппа может использоваться химиопрофилактика. Для этого следует назначать осельтамивир и занамивир; в противоположность этому, назначение амантадина и римантадина с целью профилактики гриппа А нецелесообразно ввиду высокой распространенности в США и Канаде штаммов вируса, устойчивых к этим препаратам.

Развитие адекватного иммунного ответа на введение инактивированной живой гриппозной вакцины занимает у взрослых около 2 недель; в этот "незащищенный" период целесообразно осуществить химиопрофилактику лицам, имеющим контакт с больными гриппом домочадцами, живущим или работающим в очагах эпидемических вспышек инфекции, а также лицам с высоким риском развития осложнений гриппа в очагах инфекции. Химиопрофилактика также эффективна у лиц с противопоказаниями к гриппозной вакцине или как дополнение к вакцинации, если отсутствует адекватный "ответ" на введение вакцины (например, ВИЧ-инфицированным больным). Использование противовирусных препаратов, назначаемых с лечебной или профилактической целью, не снижает эффективности инактивированной гриппозной вакцины. Данные о возможном влиянии противовирусных препаратов на эффективность новой интраназальной живой ослабленной гриппозной вакцины отсутствуют, в связи с чем последняя не должна назначаться одновременно с ингибиторами нейраминидазы или блокаторами M₂-протеина вириона.

¹⁴⁾ С 1948 г. активность вируса гриппа ежегодно оценивается национальными отделениями WHO по изучению этой инфекции более чем в 80 странах мира. Определяются время и место циркуляции тех или иных подтипов вируса, степень их активности и особенности течения вызванной ими инфекции, изучаются новые антигенные варианты вируса. На основании этих данных специальное подразделение WHO (WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza at CDC) дает рекомендации по профилактике, лечению и ограничению распространения гриппа в предстоящем сезоне. В феврале каждого года эксперты WHO рекомендуют соответствующие штаммы вируса для включения в вакцину на следующий сезон в Северном полушарии. Так, на 2007–2008 гг. были рекомендованы следующие штаммы: A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) и B/Malaysia/2506/2004 (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2007north/en/index.html>).

Помимо гриппозной и пневмококковой полисахаридной существуют и другие типы вакцин. Как известно, возбудитель коклюша (*Bordetella pertussis*) является редкой причиной ВП. Однако пневмония может оказаться одним из осложнений коклюша. Это обстоятельство, а также тот факт, что на фоне данной инфекции происходит ослабление иммунитета, диктуют необходимость обсуждения вопроса о целесообразности иммунизации взрослых лиц против коклюша. По мнению экспертов АСIP, введение комплексной вакцины, содержащей столбнячный токсин, ослабленный дифтерийный токсин и бесклеточную коклюшную вакцину следует рекомендовать в определенных клинических ситуациях лицам в возрасте 19–64 лет: в регионах с распространением столбняка и дифтерии; взрослым, находящимся в тесном контакте с детьми в возрасте < 12 месяцев и др. [95].

У курящих больных ВП, госпитализированных в стационар, основной задачей должен быть отказ от курения (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Лицам, продолжающим курить, рекомендуется введение гриппозной и пневмококковой полисахаридной вакцин (слабая рекомендация; уровень доказательности III).

Курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии. В одном из исследований было показано, что курение оказалось самым сильным из нескольких факторов риска развития инвазивной пневмококковой инфекции у иммунокомпетентных больных среднего возраста [96]. Курение также рассматривается и как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции [97]. Попытки отказа от курения следует предпринимать во время стационарного лечения курильщиков; это особенно важно, если курящий пациент госпитализирован по поводу пневмонии. Материалы для врачей и курильщиков по отказу от курения размещены, в частности, на следующих сайтах: <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco>, <http://www.cdc.gov/tobacco>, <http://www.cancer.org>. Наиболее эффективные подходы к отказу от курения включают в себя никотинозаместительную терапию и / или бупропион, изменение привычек и эмоциональную поддержку. По мнению авторов настоящих рекомендаций, для лиц, которые не могут отказаться от курения, целесообразно введение пневмококковой полисахаридной вакцины, хотя в настоящее время это показание не входит в рекомендации АСIP.

О случаях пневмонии, представляющих угрозу здоровью общества, следует немедленно сообщать в местные или государственные органы здравоохранения (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Извещение государственных или региональных органов здравоохранения об определенных ситуациях является первым шагом в профилактике пневмонии. Существующие правила и инструкции о том,

о каких заболеваниях следует сообщать, различаются в разных странах. Что касается пневмонии, то в большинстве стран необходимо сообщать о легионеллезе, ТОРС и пситтакозе, т. к. только специальные исследования могут установить, представляют ли эти случаи угрозу здоровью окружающих и требуют ли особых мер контроля. Извещение медицинских властей обо всех случаях легионеллеза помогает выявить вспышки заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды. Относительно ТОРС тщательное наблюдение и в некоторых случаях ограничение контактов с больными чрезвычайно важно для прекращения распространения инфекции. Кроме того, необходимо сообщать обо всех случаях подозрения на птичий грипп (H5N1) или другие высококонтагиозные инфекции (чума, туляремия, сибирская язва), даже до установления окончательного диагноза, а также о случаях пневмонии, вызванной возбудителями, не являющимися эндемичными для данного региона.

В амбулаторных учреждениях и приемных отделениях стационаров для уменьшения распространения респираторных инфекций следует внедрять соответствующие гигиенические мероприятия, в т. ч. мытье рук и использование масок для больных с кашлем (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Внедрение усиленных гигиенических мероприятий ("респираторная гигиена" или "кашлевой этикет") частично обусловлено недавней пандемией ТОРС и направлено на снижение распространения инфекций в амбулаторных учреждениях здравоохранения и приемных отделениях стационаров [98]. Основными компонентами "респираторной гигиены" являются рекомендации больному не посещать врача, если у него имеются признаки респираторной инфекции; применять различные меры по гигиене рук (использовать гели для рук на основе спирта); носить лицевые маски. Для госпитализированных больных рекомендации по контролю над инфекцией обычно зависят от вида возбудителя. Более подробно о применении индивидуальных средств защиты и других мерах по предотвращению передачи инфекции внутри учреждений здравоохранения можно узнать из информации Консультативного Комитета по практическому контролю над инфекциями в здравоохранении (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) [99].

Возможные показатели внедрения

Показатели внедрения — это перечень критериев, которые должны помочь не только в оценке степени распространенности соответствующих клинических рекомендаций, но и эффекта от их внедрения в реальную практику здравоохранения. Такими критериями могут быть показатели самого заболевания, его исходы или и то и другое вместе. Приверженность врачей положениям рекомендаций (комплаенс), со-

ставляющая 80–90 %, признается вполне приемлемой.

Для клинических рекомендаций по ведению взрослых больных ВП отобраны 4 специфических показателя внедрения (3 из них сфокусированы на лечении и 1 — на профилактике заболевания):

1. Стартовая (инициальная) эмпирическая антибактериальная терапия ВП должна соответствовать клиническим рекомендациям. Имеются данные, доказывающие, что следование клиническим рекомендациям коррелирует со снижением летальности, стоимости лечения и длительности пребывания больных ВП в стационаре. Причины уклонения от рекомендаций (некомплаентность) должны четко документироваться в истории болезни.
2. Первая доза антибиотика для больных ВП, которым показана госпитализация, должна быть введена в приемном отделении стационара. В отличие от предыдущих рекомендаций, в настоящих рекомендациях не указывается конкретный временной интервал, в течение которого должно осуществиться данное лечебное вмешательство.
3. Следует анализировать сведения о летальности больных ВП, находившихся в отделениях общего профиля, ОИТ или палатах с возможностями тщательного мониторингирования состояния больных. Хотя уже существуют способы прогнозирования летальности и тяжести заболевания — например, шкалы PSI и CURB-65 — ни один из них нельзя признать вполне надежным. Помимо этого, пристальное внимание следует уделять больным тяжелой ВП (в соответствии с принятыми критериями), которые первоначально направлялись не в ОИТ, а в отделения общего профиля.
4. Важным показателем внедрения является процент больных ВП высокого риска, которым осуществлялась вакцинопрофилактика против гриппа и пневмококковой инфекции. Целевое значение этого показателя — охват иммунизацией 90 % лиц соответствующих категорий в возрасте ≥ 50 лет.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов ВП, поскольку:

- в них представлена синтетическая информация, накапливавшаяся десятилетиями;
- рекомендации исходят из современного уровня знаний и указывают на имеющиеся диагностические / лечебные дефекты;
- предлагаемые лечебные подходы особенно важны при начальном выборе антибиотика в условиях недостаточной информации о возбудителе;
- в рекомендациях заложены рациональные направления обследования и представлен унифицированный подход к ведению данной категории пациентов.

Еще относительно недавно врачи справедливо задавались вопросами: в чем состоит выгода сле-

дения рекомендациям и как определить их практическую ценность? Сегодня на эти вопросы уже получены вполне определенные ответы. Внедрение основывающихся на современных рекомендациях подходов к диагностике и лечению больных ВП обуславливает сокращение продолжительности госпитализации и сроков лечения, снижение прямых и непрямых затрат и, наконец, уменьшение летальности.

Среди препятствий, стоящих на пути продвижения рекомендаций, следует указать на известные противоречия между соответствующими документами, подготовленными различными научными обществами. Впрочем, путь преодоления этого препятствия представляется очевидным. Подобно тому, как, например, наступление единым фронтом привело к созданию согласительных международных рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой (*Global Initiative for Asthma — GINA*) или ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*), целесообразно предпринять консолидированные усилия экспертов авторитетных международных организаций и научных обществ по разработке единых рекомендаций, свободных от существующих противоречий. И с публикацией согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007 первый успешный шаг в этом направлении сделан.

Впрочем, создание подобных рекомендаций не освобождает от их "индивидуального прочтения" в отдельно взятой стране или регионе с учетом локальной антибиотикорезистентности, географической вариативности этиологии ВП, сложившихся лечебных традиций (но не укоренившихся заблуждений!) и особенностей организации медицинской помощи на амбулаторном и госпитальном этапах.

Литература

1. Mandell L.A., Niederman M.S. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Can. J. Infect. Dis. 1993; 4: 25–51.
2. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial empiric therapy of community-acquired pneumonia: proceedings of an American Thoracic Society Consensus Conference. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1418–1426.
3. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
4. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1399–1408.
5. Bartlett J.D., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 347–382.

6. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 383–421.
7. Grupo de Trabajo de Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonia adquirida en la comunidad. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 37: 340–348.
8. Working Groups of the South African Pulmonology Society and the Antibiotic Study Group of South Africa. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S. Afr. Med. J.* 1996; 86: 1152–1163.
9. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S. Afr. Med. J.* 2007; 97: 1295–1306.
10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br. J. Hosp. Med.* 1993; 49: 346–350.
11. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl. IV): 1–64.
12. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update. www.brit-thoracic.org.uk
13. Huchon G., Woodhead M., the European Respiratory Society Task Force. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 986–991.
14. Dorca J., Bello S., Blanquer J. et al. Diagnostico y tratamiento de la neumonia adquirida en la comunidad. *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 240–246.
15. Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and the German Respiratory Association. Rational treatment of bacterial respiratory tract infections. *Chemother. J.* 2000; 9: 3–23.
16. Guidelines of Infectious Diseases French Society. What should the initial antibiotic therapy for acute community-acquired pneumonia be? How should it be reassessed in case of failure, given the evolution of responsible pathogens and resistance of pneumococci? Should combined treatment be used? *Med. Mal. Infect.* 2001; 31: 357–363.
17. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
18. Memish Z.A., Shibl A.M., Ahmed Q.A.A., The Saudi Arabian Community-Acquired pneumonia Working Group (SACAPWG). Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in Saudi Arabia: a model for the Middle East region. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 1–12.
19. Matsushima T., Kohno S., Saito A. et al. Diagnostic and treatment guideline for community-acquired pneumonia. Tokyo: Japanese Respiratory Society, General Managing Director Ando Masayuki; 2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001; 18: 45–48.
20. Philippine Practice Guidelines Group in Infectious Diseases. Diagnosis, empiric management and prevention of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Quezon City, Philippines: Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases; 1998.
21. Ho P.L., Wong S.S.Y. Reducing bacterial resistance with International multi-disciplinary programme on antimicrobial chemotherapy. 2nd ed. Hong Kong: Hong Kong University and Hong Kong Hospital Authority; 2001. 34–35.
22. Ministry of Health, National Medical Research Council, Chapter of Physicians Academy of Medicine Singapore. Clinical practice guidelines. Use of antibiotics in adults. Singapore; 2000.
23. Anonymous. Therapeutic guidelines: antibiotic (version 11). North Melbourne: Therapeutic Guidelines; 2000.
24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5: 198–224.
25. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 54–86.
26. Ewig S., Ruiz M., Mensa J. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1102–1108.
27. van der Eerden M.M., Vlaspolter F., de Graaff C.S. et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678.
28. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 165–169.
29. de Roux A., Marcos M.A., Garcia E. et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343–1351.
30. Yu V.L., Chiou C.C., Feldman C. et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 230–237.
31. Leroy O., Saux P., Bedos J.P., Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172–183.
32. File T.M. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.
33. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1169–227.
34. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55: 10–21.
35. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am. J. Med.* 2004; 117 (suppl. 9A): 5S–11S.
36. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 389–395.
37. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1837–1842.
38. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845–1850.

39. Kaiser L., Wat C., Mills T. *et al.* Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1667–1672.
40. Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D. *et al.* Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–313.
41. Hien T.T., de Jong M., Farrar J. Avian influenza—a challenge to global health care structures. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2363–2365.
42. Choitayasunondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. *et al.* Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 201–209.
43. Available at: <http://www.pandemicflu.gov>
44. World Health Organization. Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses: interim biosafety assessment. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/>. Accessed 16 January 2007.
45. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. *et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 637–644.
46. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. *et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *J. A. M. A.* 1997; 278: 2080–2084.
47. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
48. Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260–1270.
49. Ramirez J.A., Srinath L., Ahkee S. *et al.* Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1273–1276.
50. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. *et al.* Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1452–1457.
51. Menendez R., Torres A., Rodríguez de Castro F. *et al.* Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1783–1790.
52. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodríguez A.L., Soler-Simon S. *et al.* Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2001; 111: 367–374.
53. Halm E.A., Fine M.J., Kapoor W.N. *et al.* Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1278–1284.
54. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. *et al.* High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 752–760.
55. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. *et al.* Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 398–402.
56. Schonwald S., Skerk V., Petricevic I. *et al.* Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 877–880.
57. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. *et al.* Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 515–523.
58. Ely E.W., Laterre P.F., Angus D.C. *et al.* Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 12–19.
59. Opal S.M., Garber G.E., LaRosa S.P. *et al.* Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 50–58.
60. Laterre P.F., Garber G., Levy H. *et al.* Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 952–961.
61. Annane D., Sebille V., Charpentier C. *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *J. A. M. A.* 2002; 288: 862–871.
62. Torres A., Ewig S., El-Ebiary M. *et al.* Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 218–220.
63. Confalonieri M., Urbino R., Potena A. *et al.* Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 242–248.
64. Marik P., Kraus P., Bribante J. *et al.* Hydrocortisone and tumour necrosis factor in severe community acquired pneumonia. *Chest* 1993; 104: 389–392.
65. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. *et al.* Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1438–1444.
66. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. *et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
67. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. *et al.* Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
68. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
69. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858–873.
70. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N. *et al.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 502–508.
71. Menendez R., Torres A., Zalacain R. *et al.* Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–965.
72. Arancibia F., Ewig S., Martínez J.A. *et al.* Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 154–160.
73. Almirall J., Bolibar I., Vidal J. *et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 757–763.
74. Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C. *et al.* Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with

- community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 346–348.
75. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E. et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1059–1064.
76. Ewig S., de Roux A., Bauer T. et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421–427.
77. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1452–1457.
78. Daifuku R., Movahhed H., Fotheringham N. et al. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1996; 90: 587–592.
79. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S. et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 630–635.
80. El Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A. et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1650–1654.
81. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 342–347.
82. Smith M.D., Derrington P., Evans R. et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 2810–2813.
83. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeno C. et al. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 4853–4855.
84. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1475–1480.
85. Harper S.A., Fukuda K., Uyeki T.M. et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity. Wkly Rep.* 2005; 54: 1–40.
86. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
87. Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K. et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2336–2340.
88. Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O. et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747–1755.
89. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1737–1746.
90. Flannery B., Schrag S., Bennett N.M. et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections. *J. A. M. A.* 2004; 291: 2197–2203.
91. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S. et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 518–527.
92. Jefferson T., Rivetti D., Rivetti A. et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165–1174.
93. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J. et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1322–1332.
94. Public health and aging: influenza vaccination coverage among adults aged ≥ 50 years and pneumococcal vaccination coverage among adults aged ≥ 65 years—United States, 2002. *Morbidity. Mortality. Wkly Rep.* 2003; 52: 987–992.
95. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J. et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1555–1563.
96. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
97. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2417–2422.
98. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory hygiene / cough etiquette in health-care settings. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>. Accessed 16 January 2007.
99. Garner J.S. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1996; 17: 53–80.

Поступила 25.08.2008
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24.002-085.281

Е.В.Давыдова

Расстройства регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца при кардиопатиях на фоне пневмокониозов

ГОУ ВПО "Челябинская государственная медицинская академия Росздрава", Челябинск

E.V.Davydova

Dysregulation of cardiac sinus pace-making activity in cardiopathy with underlying pneumoconiosis

Summary

Pneumoconiosis has one of the leading positions in occupational pathology at most industrial regions of Russia. This disease is characterized by torpid, slowly progressive course. The most frequent cause of death of working-aged patients with pneumoconiosis is the heart involvement. Using rhythmocardiography, the present authors have detected autonomic cardioneuropathy which is a pathogenic basis for early clinical manifestations of ischaemic heart disease in patients with pneumoconiosis.

Резюме

Пневмокониозы занимают одно из первых мест в структуре профессиональных заболеваний большинства промышленных регионов нашей страны, характеризуются медленно прогрессирующим течением. Наиболее частой причиной смерти в работоспособном возрасте больных пневмокониозом является сердечно-сосудистая патология. С помощью ритмокардиографии выявлена автономная кардионейропатия на фоне пневмокониоза, составляющая патогенетическую основу для ранней клинической манифестации ишемической болезни сердца.

В современной социально-экономической ситуации [1] в России наблюдается тенденция к ухудшению здоровья работающих, росту профессионально обусловленной заболеваемости и смертности в трудоспособном возрасте. Челябинская область является высокоразвитым промышленным регионом. В структуре профессиональной заболеваемости Челябинской области пневмокониоз (ПК) является преобладающим.

Анализ публикаций различных авторов [2–4] свидетельствует о формировании вегетативной дисфункции как одного из патогенетических звеньев в развитии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при ПК. Современные методы исследования периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла (СУ), например высокоразрешающая ритмокардиография (РКГ), предоставляют такую возможность [5–7].

Целью данного исследования было изучение с помощью метода РКГ особенностей вегетативного статуса сегментарно-периферического уровня у больных ПК, влияющих на формирование клинически манифестированной сердечно-сосудистой патологии у этих пациентов.

Задачи исследования предполагали выявить с помощью РКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ) признаки неспецифического вторичного поражения миокарда (кардиопатию) под воздействием производственной пыли фиброгенного характера; с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (СР) определить факторы регуляции СР у больных ПК; сопоставить

с помощью статистического анализа показатели ВСР при изолированном ПК и при сочетании его с ишемической болезнью сердца (ИБС); определить влияние вторичных неспецифических поражений миокарда на фоне ПК на ранний дебют ИБС у этих больных.

Материалы и методы

В Челябинском областном центре профпатологии в течение 5 лет были обследованы около 2 тыс. работников предприятий металлургической, машиностроительной, горнодобывающей отраслей промышленности. Из их числа выделены 132 пациента с силикозом и силикоантракозом (группа ПК). Контрольную группу (группа К) составили 48 здоровых мужчин, проходившие обследование во время медицинских осмотров, проводимых на предприятиях города. Все привлеченные к исследованию пациенты были мужского пола и сопоставимого возраста. Средний возраст в группах составил $39,3 \pm 4,6$ и $40,1 \pm 3,4$ года соответственно.

Критериями включения в группу больных ПК были длительный профессиональный контакт с высокофиброгенной пылью на производстве, доказанный стандартными методами исследования диагноз ПК, а также отсутствие других значимых соматических заболеваний, способных повлиять на результаты специального исследования.

Критериями включения в контрольную группу были отсутствие признаков патологии сердечно-

сосудистой системы и внутренних органов, а также контакта с вредными производственными профессиональными факторами.

Наряду с общеклиническими методами исследования было предпринято исследование волновой variability CP с помощью метода РКГ на аппаратно-программном комплексе КАП-РК-01 "Микор" (Россия) высокого разрешения с временным статистическим и непараметрическим спектральным анализом в покое (Ph) и в пробах: (Vm) – Вальсальвы–Бюркера, направленной преимущественно на парасимпатическую стимуляцию; (Pa) – Ашнера, направленной преимущественно на гуморально-метаболическую стимуляцию; (AOP) – активной ортостатической, направленной преимущественно на симпатическую стимуляцию; (PWC-120) – пробе с физической нагрузкой, дозированной по частоте сердечных сокращений (ЧСС) – 120 в минуту синхронно с электрокардиограммой в реально текущем времени.

В работе использованы показатели, соответствующие Российским стандартам variability сердечного ритма и *Task Force* (1996 г.), представляются информативные, достоверные, нормированные на исходное значение РКГ показатели [8, 9].

Помимо РКГ проводили обследование с помощью эхокардиографа *Sonoline L 40* (Siemens, Германия).

Методика динамичного наблюдения заключалась в ежегодном осмотре больных ПК с проведением объективного, инструментального и РКГ исследований. Каждый больной был осмотрен от 2 до 4 раз. Первоначально сформированная группа без какой-либо сопутствующей патологии получила название "чистой группы ПК". За 5 лет наблюдения в этой группе была выделена подгруппа больных с клинически манифестированной кардиоваскулярной патологией (подгруппа ПККВ) – 54 человека. Подгруппа с кардиоваскулярной патологией формировалась из больных ПК при появлении у них типичных коронарных жалоб, без исключения сопутствующей артериальной гипертензии, экстрасистолии. Из исследования исключались пациенты со случаями нестабильной стенокардии, а также больные с другими формами соматической патологии. ИБС и гипертоническую болезнь диагностировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении РКГ-показателей в исследованной чистой группе ПК были получены достоверные отличия от соответствующих значений в контрольной группе. Статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия по критерию Стьюдента (t) были получены по показателю σ_{RR} (SDNN), указывающие на формирование стабилизации CP у больных ПК: $sRR_K - 0,054 \pm 0,004$, $\sigma_{RR}_{ПК} - 0,036 \pm 0,007$, $t = 6,25$.

Достоверно отличались в группах сравнения временные показатели парасимпатического ($\sigma_s - HF$) и

симпатического влияния на CP ($\sigma_m - LF$): $\sigma_{sK} - 0,039 \pm 0,018$, $\sigma_{sПК} - 0,012 \pm 0,003$, $t = 12,70$; $\sigma_{mK} - 0,024 \pm 0,013$, $\sigma_{mПК} - 0,013 \pm 0,003$, $t = 7,85$.

Отличия по временному показателю, связанному с гуморально-метаболическим влиянием на CP ($\sigma_l - VLF$), оказались менее выраженными: $\sigma_{lK} - 0,026 \pm 0,011$, $\sigma_{lПК} - 0,021 \pm 0,001$, $t = 2,54$.

Таким образом, в группе ПК стабилизация синусового ритма произошла преимущественно за счет снижения влияния на пейсмекеры СУ симпатопарасимпатической регуляции и в меньшей степени – гуморально-метаболической [10, 11].

По распределению мощности спектральной плотности разночастотных колебаний в энергетическом спектре синусового ритма в группе больных ПК можно отметить снижение симпатопарасимпатической доли ($\sigma_s \% - HF \%$, $\sigma_m \% - LF \%$): $\sigma_s \%_K - 52,01 \pm 18,007$, $\sigma_s \%_{ПК} - 17,240 \pm 5,92$, $t = 12,74$; $\sigma_m \%_K - 22,26 \pm 11,971$, $\sigma_m \%_{ПК} - 19,020 \pm 4,83$, $t = 1,74$. Гуморальная доля ($\sigma_l \% - VLF$) являлась преобладающей в сравнении с контрольной группой: $\sigma_l \%_K - 25,73 \pm 12,807$; $\sigma_l \%_{ПК} - 63,740 \pm 6,31$; $t = 18,59$.

Таким образом, в группе больных ПК имело место угнетение быстрой рефлекторной регуляции хронотропной функции пейсмекерных клеток и переход регуляции синусового ритма сердца на филогенетически более низкий гуморально-метаболический уровень, неспособный обеспечить быстрое реагирование ритма на постоянно меняющиеся эндо- и экзогенные стрессоры.

При визуальном анализе ритмо- и спектрограмм по сравнению с контрольной группой у пациентов группы ПК на фоне снижения общей variability CP дополнительной преобладающей периодикой были очень низкочастотные волны (ОНВ) с гарантированной девиацией вверх в связи с медленным увеличением RR-интервалов и таким же медленным снижением до исходного уровня. Период ОНВ в среднем составлял $40,962 \pm 8,773$ с, "пик" мощности спектральной плотности находился в очень низкочастотном диапазоне ($\sigma_l - VLF$), в среднем $- 0,024 \pm 0,005$ Гц ($M \pm m$, $n = 50$). Средняя амплитуда I-волн во временном анализе в группе ПК во всех позициях была выше, чем у других пациентов. Более значимой была и их спектральная доля ($\sigma_l \% - VLF \%$) в Ph, Vm, Pa и PWC-120. Предположительно, эти показатели преобладали потому, что при используемом быстром преобразовании Фурье в диапазон очень низкочастотных колебаний (VLF %) включаются и ОНВ с девиацией вверх. При бронхиальной астме было найдено прямое доказательство связи ОНВ с бронхиальной обструкцией в бронходилатационном тесте с салбутамолом [12]. Но у пациентов группы ПК не было клинических признаков бронхиальной обструкции. С целью выяснения генеза этих волн была проведена проба с салбутамолом с последующей регистрацией РКГ. После пробы с салбутамолом σ_l (длина волн) и $\sigma_l \%$ (количество) не изменились. Это указывало на стойкое ремоделирование в дыхательных путях: в Ph σ_l до салбутамола –

$0,021 \pm 0,01$, σI после сальбутамола — $0,023 \pm 0,01$, при $t = 1,33$; σI % до сальбутамола — $63,740 \pm 6,31$, σI % после сальбутамола — $61,302 \pm 7,09$, при $t = 1,03$ (в пробах достоверные отличия указанных РКГ-показателей также отсутствовали).

Чтобы доказать появление ОНВ на РКГ, связанное с актом дыхания был проведен корреляционный анализ между длиной (σI) ОНВ и их количеством (σI %) с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) — объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) (табл. 1). При этом была выявлена отрицательная значимая корреляция, которая доказывала, что при увеличении амплитуды и количества ОНВ на РКГ у больных ПК снижались показатели ЖЕЛ и ОФВ₁, а значит, ОНВ связаны с актом дыхания. Вероятно, ОНВ на РКГ обусловлены перибронхиальным фиброзом в дыхательных путях, характерным для ПК, формирующим рестрикцию и повышенную ирритацию бронхиальных рецепторов во время вдоха и выдоха.

У больных ПК, как в Ph, так и во всех пробах, были отмечены ОНВ, а особенно в Vm после глубокого вдоха и в PWC-120 после физической нагрузки. Реакция соответствовала направленности стимулов, но динамика ЧСС у больных ПК была достоверно ниже, по сравнению с пациентами группы контроля, за счет снижения рефлекторного симпатопарасимпатического влияния на пейсмекеры СУ и значительного преобладания гуморально-метаболического.

Таким образом, у больных ПК развивается неспецифический синдром автономной дисрегуляции в СУ — автономная кардионейропатия.

Помимо РКГ было проведено доплерэхокардиографическое (ДЭхоКГ) исследование сердца. Показатели ДЭхоКГ свидетельствовали о формировании диастолической дисфункции левого желудочка у больных "чистыми" формами ПК. Был проведен корреляционный анализ между показателями ДЭхоКГ и РКГ, в результате которого была выявлена значимая корреляционная связь между РКГ-показателями: t_{AB} , с (время достижения максимальной реакции в пробе), tr , с (время восстановления после стимула в пробе), в пробах с активным ортостазом (Aop) и дозированной физической нагрузкой (PWC-120), а также показателями ДЭхоКГ, подтверждающими диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка (максимальная скорость трансмитральных потоков в начале (E, см/с) и в конце (A, см/с) диастолы; а также изменение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, мм рт. ст.), IVRT (мс) — время изоволюмического расслабления лево-

Таблица 1
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСП-данными и показателями спирометрии в группе больных ПК (n = 49)

РКГ-показатели	ЖЕЛ	ОФВ ₁
σI Ph	-0,312*	-0,254
σI Vm	-0,389*	-0,353*
σI Aop	-0,323*	-0,301*
σI PWC-120	-0,334*	0,099
σI % Ph	-0,261*	-0,287*
σI % Vm	-0,259*	-0,408**
σI % Pa	-0,118	-0,288*
σI % Aop	-0,247*	-0,190
σI % PWC-120	-0,321**	-0,298*

Примечание: * — корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** — корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

го желудочка в диастолу, DT (мс) — время замедления раннего диастолического наполнения (табл. 2).

Таким образом, по данным ДЭхоКГ, в группе больных с "чистой" формой ПК была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, которая подтверждала формирование кардиомиопатии под воздействием вредных производственных факторов. Ингалируемая фиброгенная пыль обладает общесистемным действием на организм человека за счет высокой концентрации в крови биологически активных веществ при гибели кониофагов [4].

Вероятно, неспецифическое поражение миокарда на фоне профзаболевания являлось патогенетическим плацдармом для раннего клинического дебюта кардиоваскулярной патологии у больных ПК.

При исследовании в динамике подгруппы ПККВ на РКГ выявлено еще более значительное снижение ВСП за счет угнетения влияния на пейсмекеры синусового узла симпатопарасимпатической регуляции и в меньшей степени — гуморально-метаболической: $\sigma RR_{ПККВ} = 0,019 \pm 0,001$, $t = 3,13$.

У больных ПК в сочетании с ИБС отмечалось угнетение парасимпатического (σS — HF) и симпатического (σM — LF) влияния на СР: $\sigma S_{ПККВ} = 0,007 \pm 0,003$, $t = 14,07$; $\sigma M_{ПККВ} = 0,010 \pm 0,003$, $t = 10,61$.

Гуморально-метаболическое влияние на СР (σI — VLF) также было снижено, но в меньшей степени по сравнению с симпатопарасимпатическим: $\sigma I_{ПККВ} = 0,015 \pm 0,01$, $t = 5,61$.

По распределению мощности спектральной плотности разночастотных колебаний в энергетическом спектре синусового ритма можно отметить

Таблица 2
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСП-данными и показателями ДЭхоКГ в группе больных ПК (n = 109)

РКГ-показатель	E	A	E / A	ДЗЛК	IVRT	DT
t_{AB} , с, Aop	-0,311*	0,319*	-0,127	0,266**	0,327*	0,127
t_{AB} , с, PWC-120	-0,313**	0,231*	-0,355**	0,315*	0,272*	0,096

Примечание: * — корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** — корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

снижение симпато-парасимпатической доли (σ_s % – HF %, σ_m % – LF %): σ_s %_{ПКВ} – $11,09 \pm 8,476$, $t = 13,60$; σ_m %_{ПКВ} – $23,52 \pm 11,57$, $t = 0,98$.

Гуморальная доля (σ_l % – VLF) преобладала по сравнению с контрольной группой: σ_l %_{ПКВ} – $65,39 \pm 13,55$, σ_l %_К – $25,73 \pm 12,807$, $t = 19,47$.

В пробах реакция соответствовала направленности стимулов, но динамика ЧСС у больных подгруппы ПКВ была достоверно ниже по сравнению с чистой группой ПК за счет еще более выраженного снижения рефлекторного симпато-парасимпатического влияния на пейсмекеры СУ и значительного преобладания гуморально-метаболического.

Кроме того, на РКГ у больных ПК в сочетании с ИБС были выявлены участки стабилизации в АОР и PWC-120, синхронные с депрессией ST на ЭКГ. У больных подгруппы ПКВ ОНВ не регистрировались, вероятно, за счет более значительного угнетения ВСР на фоне присоединившейся ишемической кардиомиопатии.

Ишемическая кардиомиопатия на фоне автономной кардионейропатии способствовала более выраженным структурным изменениям в сердце, что подтверждало ДЭхоКГ-исследование. Был проведен корреляционный анализ непараметрическим методом Спирмена между показателями ДЭхоКГ и РКГ, в результате которого выявлена значимая корреляционная связь (табл. 3) между РКГ-показателями: t_{AB} , с (время достижения максимальной реакции в пробе), tr , с (время восстановления после стимула в пробе), в пробах с активным ортостазом (Аор) и дозированной физической нагрузкой (PWC-120), а также показателями ДЭхоКГ, подтверждавшими систолическую дисфункцию миокарда левого желудочка: ТЗСЛЖ (мм) – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП (мм) – толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ (г) – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ (г/м²) – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ (%) – фракция выброса левого желудочка, VCF (с⁻¹) – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда.

Таким образом, по данным ДЭхоКГ, у больных ПК в сочетании с ИБС была выявлена систолическая дисфункция левого желудочка, которая подтверждала изменение структурных параметров миокарда

на фоне профессионально-обусловленной кардиопатии и ИБС.

Для доказательства потенцирующего действия вредных производственных факторов был проведен корреляционный анализ между стажем работы во вредных условиях и возрастом больных, когда регистрировался дебют кардиоваскулярной патологии. Была выявлена значимая обратная корреляционная связь ($r = -0,561$). Это означало, что чем больше стаж контакта с вредными производственными факторами, тем вероятнее дебют кардиоваскулярной патологии в более молодом возрасте.

Заключение

ПК является полипатией. Формирование вторичного неспецифического поражения миокарда в результате воздействия фиброгенной производственной пыли способствует раннему дебюту кардиоваскулярной патологии. Стабилизация синусового ритма является предвестником и маркером органических изменений не только в СУ, но и в сердце в целом [9–11]. РКГ – метод диагностики, позволяющий выделить группу риска среди больных ПК по развитию кардиоваскулярной патологии, а соответственно, осуществить профилактические мероприятия, которые позволят снизить сердечно-сосудистую заболеваемость, инвалидность и смертность у лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации.

Результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. С помощью РКГ и ДЭхоКГ были выявлены признаки неспецифического вторичного поражения миокарда (кардиопатия) под воздействием производственной пыли фиброгенного характера.
2. У больных ПК была выявлена преобладающая роль гуморально-метаболического фактора в регуляции СР и угнетение быстрого рефлекторного симпато-парасимпатического влияния.
3. У больных ПК были отмечены РКГ-особенности варианта нарушения регуляции в СУ в виде ОНВ с девиацией вверх в диапазоне VLF.
4. При сопоставлении статистических показателей анализа ВСР у больных с "чистыми" формами ПК и при сочетании ПК с ИБС наблюдалось более

Таблица 3
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСР-данными и показателями ДЭхоКГ в группе больных ПКВ ($n = 39$)

РКГ-показатель	ТЗСЛЖ	ТМЖП	ММЛЖ	ИММЛЖ	ФВ	VCF
t_{AB} , с, Аор	0,311*	0,390*	0,317*	0,331*	0,089	0,187
	0,012	0,004	0,126	0,098	0,178	-0,127
	0,416*	0,419*	0,535**	0,342**	-0,098	-0,435*
t_{AB} , с, PWC-120	0,302**	0,315*	0,333**	0,289*	-0,271*	-0,368*
	0,056	0,112	0,234	0,181	-0,087	-0,154
	0,567**	0,301*	0,443*	0,376**	-0,454*	-0,324*
tr , с, PWC-120	0,253*	0,223*	0,254*	0,310**	-0,352**	-0,319**
	0,211	0,091	0,242	0,115	-0,134	-0,087
	0,319*	-0,023	0,034	0,498*	-0,362*	-0,352**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

выраженное угнетение общей вариабельности сердечного ритма во 2-м случае.

5. Вторичное неспецифическое поражение миокарда на фоне ПК способствовало более раннему клиническому дебюту кардиоваскулярной патологии у этих больных.

Литература

1. Измеров Н., Тарасова Л. Профессиональная заболеваемость и ее профилактика в эпоху экономических перемен. *Врач* 2006; 8: 34–36.
2. Артамонова В.Г., Клишева З.Н., Плющ О.Г. и др. Особенности течения и экспертиза трудоспособности при вибрационной болезни на современном этапе. В кн.: Актуальные вопросы профилактики воздействия шума, вибрации, ультразвука в условиях современного производства: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Е.Ц.Андреевой-Галаниной. М.; 1988; т. 2: 4–5.
3. Жовтяк Е.П., Семенникова Т.К., Ярина А.Л. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика и классификация профессионального флюороза. *Медицина труда и пром. экол.* 2000; 3: 17–20.
4. Кацнельсон Б. А., Алексеева О. Г., Привалова Л. И., Ползик Е. В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург; 1995. 123–234.
5. Александров О.В., Стручков П.В., Гуревич М.В. Вариабельность ритма сердца у больных с легочной патологией: обзор. *Рос. мед. журн.* 2003; 3: 45–47.
6. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Миронова Т.Ф. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации. Челябинск: Рекпол; 2002. 54–60.
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца. (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). Челябинск; 2004. 23–45.
8. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб.: Институт кардиологической техники; 2000. 34–56.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–222.
10. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart rate variability*. New York: Futura Publishing Company Inc.; 1995. 147–163.
11. Camm J., Lu Fei. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart rate variability*. New York: Futura Publishing Company, Inc.; 1995. 369–393.
12. Калмыкова А.В. Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла сердца при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2007. 9.

Поступила 15.02.08
© Давыдова Е.В., 2008

УДК 616.24-003.662-06:616.125.4-07

Изменение показателей клеточной и гуморальной регуляции системы иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой при применении индуктора интерферонов тилорона

ГОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет Росздрава", Саратов

G.N.Shemetova, V.M.Koblov, N.B.Zakharova

Changes in cellular and humoral regulation of immunity in patients with bronchial asthma under treatment with interferon inducitor tiloron

Summary

Changes in serum concentrations of interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin E (IgE), C-reactive protein and in clinical status of patients with virus-induced exacerbation of bronchial asthma were studied before and after treatment with basic medications and interferon inducitor tiloron. A positive influence of Tiloron on clinical signs and immunologic parameters, such as IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE, and C-reactive protein, was found in 95 % of patients with moderate asthma. Thus, serum concentrations of these biomarkers in asthma patients could be used as an index of inflammatory response reflecting severity of the pathology and as an important criterion to choose the individual treatment.

Резюме

Проводилось изучение значимости изменений содержания в сыворотке крови интерферона- γ (INF- γ), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкина-4 (IL-4), иммуноглобулина E (IgE), С-реактивного белка (СРБ) и клинических показателей у больных бронхиальной астмой (БА) в активной фазе заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции — до и после лечения (базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов тилорона). Установлено положительное влияние тилорона на клинические проявления и иммунологические показатели (цитокиновый профиль — IL-4, TNF- α , INF- γ , а также IgE и СРБ) у больных со среднетяжелым течением БА в 95 % случаев. Комплексное определение содержания в сыворотке крови IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE и СРБ у пациентов с БА может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием индивидуального подбора терапии.

Широкая распространенность бронхиальной астмы (БА), неуклонно прогрессирующее течение с развитием тяжелых форм заболевания, высокие показатели смертности вызывают необходимость поиска новых подходов к профилактике, требуют дальнейшего совершенствования технологий активного выявления групп риска и предикторов обострения заболевания. Проблема разработки и внедрения в практику эффективных профилактических и лечебно-реабилитационных программ у пациентов с БА приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1, 2].

Среди факторов, детерминирующих развитие и прогрессирование БА, важное место занимает респираторная вирусная инфекция. Респираторная вирусная инфекция может выступать в качестве триггера обострения БА, способствует утяжелению течения астмы, порой определяя неблагоприятный исход [3, 4]. Именно поэтому во время эпидемий гриппа и ОРВИ растет показатель смертности населения от астмы, хотя сама по себе респираторная инфекция редко бывает причиной летального исхода. Инфекционные агенты (вирусы, хламидии, микоплазмы) влияют на иммунный ответ, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, а так-

же вызывают повышение бронхиальной гиперреактивности и развитие бронхоспазма [5, 6].

Как известно, клинические проявления БА связаны с развитием аллергической реакции 1-го типа, в ходе которой на фоне дефицита Т-лимфоцитов-супрессоров отмечается увеличение активности фракции Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетение фракции Т-хелперов 1-го типа (Th1). Фракция Th2 в избытке продуцирует медиаторы воспаления — интерлейкины (IL) 4, 5 и 6, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, переключая синтез этими клетками иммуноглобулинов (Ig) на IgE и Ig G4. Превалирование у пациентов с БА фракции Th2-типа генетически детерминировано. Важным условием для формирования Th2-типа является присутствие IL-4. В процессе воспалительной реакции, индуцированной вирусным повреждением, гиперпродукция IgE закономерно приводит к снижению синтеза интерферона- γ (INF- γ), изменению чувствительности дыхательных путей и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам.

Таким образом, наличие значительных изменений в основных звеньях регуляторных механизмов иммунной системы у больных БА, снижение проти-

вовирусной защиты может служить основанием для применения противовирусных препаратов в комплексе профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий. Одним из таких препаратов является низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона – тилорон. Тилорон обладает не только противовирусным действием, но и иммуномодулирующим эффектом. Удобная форма применения в виде таблеток, отсутствие токсичности, аллергизирующих свойств и хорошая переносимость делают возможным назначение этого препарата в амбулаторно-поликлинических условиях.

Целью исследования явилось изучение показателей клеточной и гуморальной регуляции системы иммунитета у пациентов с БА при применении индуктора интерферонов тилорона.

Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов с БА средней тяжести, находящихся на амбулаторно-поликлиническом лечении в одной из поликлиник г. Саратова. Больные со среднетяжелой БА выбраны как наиболее показательные в плане оценки динамики клинических проявлений заболевания и изменений уровня содержания цитокинов в процессе лечения.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. 1-ю группу ($n = 21$) составили больные в активной фазе БА на фоне ОРВИ, получающие базисную терапию. Критериями обострения астмы служили следующие факторы: возрастание потребности в β_2 -агонистах короткого действия более чем на 4 ингаляции за предшествующие 24 ч (по сравнению с обычными дозами); увеличение частоты симптомов астмы более чем на 20 % от индивидуальной нормы на протяжении ≥ 3 суток. 2-ю группу ($n = 27$) составили пациенты с БА, получающие лечение тилоронам (по 0,125 г 1 раз в неделю в течение 5 недель). В 3-ю группу вошли здоровые добровольцы в возрасте от 30 до 45 лет ($n = 30$).

Проводилось изучение значимости изменений содержания в сыворотке крови INF- γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-4, IgE, С-реактивного белка (СРБ) и клинических показателей у больных БА в активной фазе заболевания после перенесенной ОРВИ, до и после завершения лечения (базисной терапии и с использованием тилорона), на 10-11-й день. Содержание цитокинов и уровень об-

щего IgE в сыворотке крови определяли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа и наборов фирмы "Вектор Бест", Новосибирск. Выбор исследуемых цитокинов сделан с целью оценки влияния на состояние больных БА Th-фенотипа иммунного ответа. Определялось соотношение продукции Th1- и Th2-зависимых цитокинов, таких как INF- γ и IL-4, как наиболее значимых антагонистических регуляторов. При разнонаправленности эффектов INF- γ и IL-4 формирование фенотипа иммунного ответа зависит от сбалансированности их выработки. По соотношению INF- γ / IL-4 оценивали уязвимость организма больных БА перед сенсibilизацией и возможностью обострения заболевания.

Результаты

До начала медикаментозного лечения не было выявлено значимых различий между группами обследованных больных БА по содержанию цитокинов, IgE, СРБ, а также по клинической картине заболевания и параклиническим данным.

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови установлено, что у больных БА средней тяжести вне обострения имеются высокие содержание в сыворотке крови IL-4, IgE, снижение соотношения INF- γ / IL-4 (табл. 1).

После перенесенной ОРВИ у пациентов с БА в сыворотке крови увеличено содержание INF- γ , TNF- α ; незначительно понижается уровень IL-4; возрастают уровни IgE и СРБ; сохраняется снижение соотношения INF- γ / IL-4.

При обострении синдрома бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ в сыворотке крови выявлены наиболее высокие уровни INF- γ , TNF- α , IL-4, IgE и СРБ, низкий коэффициент INF- γ / IL-4, свидетельствующий о недостаточности продукции INF- γ .

Таким образом, у больных БА существует связь между степенью изменения содержания цитокинов, IgE, СРБ и клиническими проявлениями синдрома бронхиальной обструкции или тяжестью течения заболевания.

После курса проведенной терапии вместе с положительной динамикой клинической симптоматики развивались односторонние изменения содержания цитокинов, IgE, СРБ сыворотки крови (табл. 2).

На фоне незначительных изменений содержания IL-4 нарастали уровни INF- γ , TNF- α , снижалось количество СРБ и IgE. Однако после курса базисной

Таблица 1
Цитокины, IgE, СРБ сыворотки крови у больных БА до и на фоне ОРВИ

Группа обследованных	INF- γ , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	IgE, МЕ/мл	СРБ, мг/л
Доноры	13,2 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,9	46,1 $\pm$ 2,0	1,5 $\pm$ 0,3
Больные БА вне обострения	5,1 $\pm$ 1,1*	3,5 $\pm$ 0,3*	31,1 $\pm$ 1,8*	63,9 $\pm$ 3,2*	1,9 $\pm$ 0,1*
Больные БА на фоне ОРВИ	35,4 $\pm$ 2,2*	11,5 $\pm$ 1,0*	21,6 $\pm$ 1,8*	256,2 $\pm$ 5,9*	4,8 $\pm$ 0,4*
Больные БА средней тяжести с наличием осложнений на фоне ОРВИ	31,2 $\pm$ 2,2*	20,7 $\pm$ 1,7*	38,5 $\pm$ 2,0*	219,7 $\pm$ 9,8*	4,9 $\pm$ 0,2*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 2
Цитокины, содержание IgE, СРБ сыворотки крови у больных БА до и после базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов (тилорона)

Группа обследованных	INF- γ , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	IgE, МЕ/мл	СРБ, мг/л
Доноры	13,2 $\pm$ 0,7*	1,3 $\pm$ 0,5*	3,7 $\pm$ 0,9*	46,1 $\pm$ 2,0*	1,5 $\pm$ 0,3*
Больные БА средней тяжести до лечения	31,2 $\pm$ 2,2*	20,7 $\pm$ 1,7*	38,5 $\pm$ 2,0*	219,7 $\pm$ 9,8*	4,9 $\pm$ 0,2*
Больные БА после базисной терапии	42,9 $\pm$ 2,0*	36,0 $\pm$ 2,2*	25,0 $\pm$ 1,5*	121,7 $\pm$ 11,5*	2,5 $\pm$ 0,2*
Больные БА средней тяжести до лечения тилороном	35,4 $\pm$ 2,2*	11,5 $\pm$ 1,0*	21,6 $\pm$ 1,8*	256,2 $\pm$ 5,9*	4,8 $\pm$ 0,4*
Больные БА после терапии тилороном	56,6 $\pm$ 2,4*	25,0 $\pm$ 1,3*	20,7 $\pm$ 0,9*	116,2 $\pm$ 5,3*	4,5 $\pm$ 0,5*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой доноров ($p < 0,001$).

терапии содержание INF- γ увеличивалось на треть по сравнению с нормой и в 1,9 раза по сравнению с уровнем до начала лечения. После курса терапии с включением индуктора интерферонов (тилорона) уровень INF- γ увеличивался в 2 раза от величины нормы и в 4,3 раза – по сравнению с его содержанием до начала лечения (рисунок).

Следовательно, на фоне проводимой базисной терапии и терапии с применением тилорона у больных БА происходят достоверное усиление выхода INF- γ и восстановление соотношения INF- γ / IL-4. Данные процессы позволяют восстанавливаться механизмам контрвоспаления и приводят к снижению уровней СРБ и IgE. При лечении больных БА с использованием индуктора интерферонов отмечена примерно в 2 раза более высокая активность восстановления соотношения INF- γ / IL-4 по сравнению с базисной терапией.

В клиническом отношении в течение 2 нед. после курса тилорона наблюдалось уменьшение субъективных и объективных признаков воспалительного компонента заболевания: снижение частоты приступов удушья, свистящего дыхания, уменьшение кашля в следствие снижения гиперреактивности бронхов. Наиболее значимым проявлением изменения состояния у больных БА основной группы явилось уменьшение тяжести приступов, о чем свидетельствует более низкий балл оценки приступа, в то время как в группе сравнения отмечено нарастание тяжести приступов ($p < 0,05$). За год наблюдения в группе пациентов, получавших тилорон, тяжесть приступов снизилась с $5,3 \pm 1,0$ (до лечения) до $3,2 \pm$

1,67 (после лечения); $p < 0,05$; в то время как в группе пациентов, получавших базисную терапию, отмечено нарастание тяжести приступов с $6,3 \pm 0,8$ (до лечения) до $9,17 \pm 1,5$ (после лечения); $p < 0,05$. В целом положительное влияние тилорона на клинико-иммунологические показатели выявлено у больных БА в 95 % случаев.

Продолжающееся наблюдение за больными БА в течение весенне-осеннего сезонов позволило обратить внимание на профилактическое влияние проведенного курса тилорона в отношении заболеваемости ОРВИ. В группе сравнения (базисная терапия без индуктора интерферонов тилорона) 4 пациента из 10 перенесли ОРВИ с высоким подъемом температуры и бронхолегочными осложнениями.

Обсуждение

Выявленные в ходе исследования наименьшие значения соотношения INF- γ / IL-4 у больных БА вне обострения, т. е. недостаточность Th1, по-видимому, становится причиной снижения синтеза INF- γ . В связи с этим подъем содержания IL-4 характеризует преимущество субпопуляций Th2, которые отвечают за дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и снижение физиологического ингибирующего действия INF- γ на синтез IgE. Это приводит к увеличению содержания в сыворотке IgE. Следовательно, у больных БА даже вне обострения сохраняется цитокинопосредованная гиперпродукция IgE, которую можно определить как основное патогенетическое звено в механизме развития воспалительных реакций. Таким образом, риск развития обострения при БА, по-видимому, регулируется соотношением Th-зависимых цитокинов, соотношением INF- γ / IL-4. Отсутствие воспалительных процессов, сопровождающих БА, по-видимому, связано с низким содержанием TNF- α , который влияет на степень инфильтрации нейтрофилами стенок бронхов, активно участвуя в регуляции экспрессии молекул адгезии, ответственных за избирательную адгезию эозинофилов в центре воспаления. Его можно считать медиатором поздней фазы аллергической реакции. Кроме того, предполагают, что TNF- α является веществом, отвечающим за синхронизацию воспаления.

При обострении БА на фоне ОРВИ сохраняющееся сниженным соотношение INF- γ / IL-4 дает

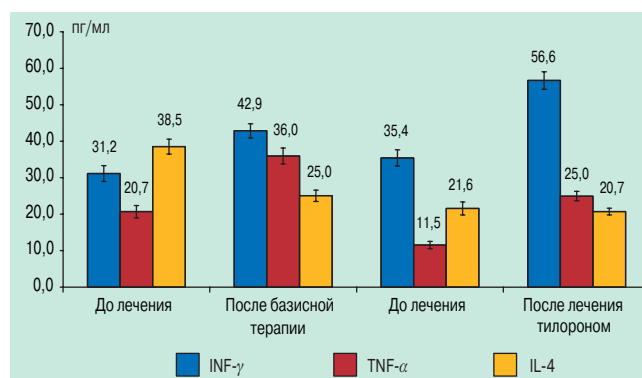


Рисунок. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов (тилорона)

основание считать, что в период обострения БА имеет место явно недостаточный синтез INF- γ клетками-продуцентами. Кроме того, усиление макрофагальной составляющей иммунитета, которая отмечается при обострении БА, может способствовать подъему продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез INF- γ .

При включении тилорона в комплексную терапию больных БА на фоне ОРВИ развивается достоверное усиление выхода INF- γ — противовоспалительного иммунного цитокина, оказывающего стимулирующее влияние на клетки-продуценты TNF- α . В результате этого нарастает концентрация TNF- α в сыворотке крови больных БА после лечения, восстанавливается соотношение INF- γ / IL-4. Снижение воспалительной активности крови позволяет нормализоваться механизмам контровоспаления, в частности, определяет понижение IgE и СРБ.

Нормальное состояние системы INF- γ / IL-4 позволяет предотвратить угрозу возникновения или обострения вирусных и бактериальных заболеваний у больных БА (ОРЗ, грипп, хронический тонзиллит и пр.) и предупредить сезонные обострения основного заболевания.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Комплексное определение содержания в сыворотке крови IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE и СРБ у

больных БА может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием подбора индивидуальной терапии.

2. Применение тилорона в комплексе профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий у больных со среднетяжелой БА на фоне ОРВИ позволяет снижать патологические реакции иммунной системы, являющиеся ключевыми в развитии данного заболевания.

Литература

1. Ребров А.П., Кароли Н.А. Обострение бронхиальной астмы. Саратов: Изд-во СГМУ; 2002.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Data fact Sheet / Asthma statistics. Bethesda; 1999.
3. Messing S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. Br. Med. Bull. 2002; 61: 29–43.
4. Sterne J., Penny M. et al. Respiratory illness in infancy as a risk factors for asthma and atopy: cohort study. Eur. Respir. J. 2000; 16: 555.
5. Brooks G.D. et al. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1091–1094.
6. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. Thorax 2002; 57: 328–332.

Поступила 20.02.2008
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-085.275-092

Е.А.Тимова¹, А.И.Алгазин¹, Т.А.Корнилова², И.П.Сокол², Е.М.Реуцкая³, Е.М.Петаева³, В.М.Стребкова³,
В.Н.Чиркова³, Л.Э.Шульгина³, Я.Н.Шойхет¹

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом

1 – ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава";

2 – МУЗ "Городская больница № 5";

3 – ГУЗ ККБ, Барнаул

*E.A.Titova, A.I.Algazin, T.A.Kornilova, I.P.Sokol, E.M.Reutskaya, E.M.Petaeva, V.M.Strebkova, V.N.Chirkova,
L.E.Shulgina, Ya.N.Shoykhet*

Features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant diabetes mellitus

Summary

Fifty-two patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aged 44 to 71 yrs were examined. Of them, 26 ones suffered from type 2 diabetes mellitus (DM). We established that in patients with concomitant DM, COPD has more severe course with more advanced respiratory failure and chronic cor pulmonale and more frequent exacerbations. COPD patients with concomitant DM more often have co-morbidity, such as obesity, ischemic heart disease, chronic heart failure. Co-morbidity of GOLD and DM requires more extensive pharmacotherapy.

Резюме

Обследованы 52 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 44 лет до 71 года. Из них 26 пациентов страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проводилось клинко-инструментальное обследование. Установлено, что на фоне СД ХОБЛ протекает тяжелее: более выражены дыхательная недостаточность и хроническое легочное сердце, чаще возникают обострения. У больных ХОБЛ на фоне СД выявлена высокая частота коморбидных заболеваний: ожирения, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Сочетание ХОБЛ и СД требует большего объема фармакотерапии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием и одной из ведущих причин инвалидизации и смертности [1, 2]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и Института легких и крови США в структуре ХОБЛ выделяют легочный компонент (ХОБЛ – в узком смысле слова) и системные проявления, которые могут усугублять ее течение [3]. К экстрапульмональным, т. е. системным, эффектам ХОБЛ относят похудание, дисфункцию скелетных мышц, повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, остеопороза и переломов костей, респираторной инфекции, депрессии, сахарного диабета (СД), нарушений дыхания во сне (сонное апноэ), анемии, глаукомы и рака легких. В России, по данным Минздравсоцразвития РФ, насчитывается около 1 млн больных ХОБЛ [1], среди которых преобладают лица > 40 лет.

СД – распространенное заболевание, которое, как правило, манифестирует также в возрасте > 40 лет. В основе проявлений СД лежат микро- и макроангиопатии, в результате которых возникают диабетические нефропатия, ретинопатия, нейропатия, синдром диабетической стопы, прогрессирует ишемическая болезнь сердца (ИБС). Сегодня выделяют как особую патологию и диабетическое сердце, развитие которого связано не только с ускоренным развитием атеросклероза и снижением энергетического обеспечения миокарда, но и с микроангиопатией [4].

Именно сосудистые осложнения СД приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных [5]. Известны и изменения легочной микроциркуляции под влиянием СД [6]. Однако данные литературы свидетельствуют о недостаточности изучения проблемы взаимного влияния ХОБЛ и СД [7]. Требуется изучения вопрос о сути отягощающего влияния СД на течение ХОБЛ.

Целью нашей работы явилось исследование клинко-инструментальных особенностей течения и изменений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с сопутствующим СД.

Материалы и методы

Обследованы 52 больных ХОБЛ в возрасте от 44 лет до 71 года, из них 44 мужчины и 8 женщин. Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 26 пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа [8]. В группу сравнения вошли 26 больных ХОБЛ. ХОБЛ 1-й стадии была выявлена у 4 человек, 2-й стадии – у 6, 3-й стадии – у 13, 4-й стадии – у 3 пациентов основной группы. Так же были распределены по стадиям ХОБЛ больные в группе сравнения. Обе группы были рандомизированы по полу и возрасту.

Дыхательная недостаточность (ДН) определялась клинически согласно классификации Л.Л.Шика

и Н.Н.Канаева [9] и в зависимости от газового состава крови [10]. Степень тяжести обострения ХОБЛ оценивали по N.R.Anthonisen et al. [11]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2006 г. Диагноз хроническое легочное сердце устанавливался по классификации Б.Е.Вотчала [12]. Классификация артериальной гипертензии (АГ) проводилась, исходя из рекомендаций ВНОК 2004 г.

Длительность СД у больных основной группы составила $4,80 \pm 1,25$ года. СД предшествовал ХОБЛ или был выявлен одновременно с ХОБЛ у 9 (34,6 %) пациентов основной группы. У больных ХОБЛ с сопутствующим СД выявлены поздние осложнения СД: ретинопатия 1-й стадии – у 4, нефропатия стадии микроальбуминурии – у 1, нефропатия стадии хронической почечной недостаточности – у 3, полинейропатия – у 8 человек. Работа одобрена этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета г. Барнаула. Больные находились на стационарном лечении в Пульмонологическом центре Алтайского края и Алтайской краевой клинической больнице в период 2006–2007 гг. Их ведение осуществлялось согласно отечественным рекомендациям оказания медицинской помощи больным ХОБЛ и СД [1, 8].

Проводилось клинко-инструментальное обследование всех пациентов. Насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO_2 , %) измерялось при помощи пульсоксиметра *Oximeter-9500* (Nonin Medical Inc., Minneapolis MN, США). Газовый анализ и определение кислотно-щелочного состава крови выполнялось при помощи газоанализатора "СОР ЭС-60" (РФ). Измеряли парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови (PaO_2 , мм рт. ст.; PaCO_2 , мм рт. ст.), pH крови. Для забора крови пунктировали лучевую артерию. Рентгенография грудной клетки проводилась на аппарате *Axiom Iconos R-200* (Siemens, Германия). Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали посредством аппарата *Masterlab* (Erich Jaeger, Германия), спироанализатора "Этон-01-22" (ООО "Этон", РФ). Неинвазивную оценку гемодинамики легких проводили при помощи доплерэхокардиографии на аппарате *VING MEDCF M800* (Sonotron, Норвегия). Анализировали следующие показатели: фракцию выброса левого желудочка по Тейхольцу (ФВ, %), время ускорения кровотока в

легочной артерии (ВУК, мс), среднее давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.), общее легочное сопротивление (ОЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), удельное легочное сопротивление (УЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^{-2}$).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Excel* и *Biostat*. Для определения статистической значимости различий вычислялись t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера, критерий χ^2 .

Результаты

Клиническая характеристика

В основной группе преобладали пациенты со смешанным типом ХОБЛ – 18 (69,2 %) человек, в группе сравнения таких больных ХОБЛ было 10 (38,6 %); $p < 0,05$ (критерий χ^2). Показатели частоты бронхитического типа ХОБЛ в основной группе и группе сравнения были одинаковыми и встречались соответственно в 6 (23,1 %) и 5 (19,2 %) случаях; $p > 0,05$. ХОБЛ эмфизематозного типа в основной группе страдали 2 (7,7 %) пациента, что на 36,6 % меньше, чем в группе сравнения – 11 (42,3 %); $p < 0,05$.

По данным клинического обследования хроническая ДН 1-й степени наблюдалась у 6 (23,1 %) больных основной группы и у 5 (19,2 %) пациентов группы сравнения; $p > 0,05$. ДН 2-й степени выявлена у 13 (50 %) человек в основной группе и у 12 (46,2 %) больных группы сравнения; $p > 0,05$. ДН 3-й степени обнаружена у 6 (23,1 %) больных основной группы и у 5 (19,2 %) – в группе сравнения; $p > 0,05$.

В зависимости от PaO_2 ДН выявлялась статистически значимо чаще у больных основной группы (табл. 1). При сравнении больных с разными степенями ДН различия не были выявлены. По данным газового анализа крови, ДН с большей частотой встречалась у пациентов с сопутствующим СД.

В основной группе легкое обострение ХОБЛ отмечено у 5 (19,2 %) больных, в группе сравнения – у 6 (23,1 %) пациентов; $p > 0,05$. Средняя степень тяжести обострения ХОБЛ выявлена у 18 (69,2 %) больных основной группы и у 16 (61,5 %) пациентов группы сравнения; $p > 0,05$. Тяжелая степень обострения ХОБЛ наблюдалась у 3 (11,5 %) больных основной группы и у 4 (15,4 %) пациентов группы сравнения; $p > 0,05$.

Течение ХОБЛ у пациентов основной группы осложнилось развитием хронического легочного

Таблица 1
Характеристика ДН в зависимости от PaO_2 у больных ХОБЛ с сопутствующим СД и без СД

Показатели	С сопутствующим СД		Без СД		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Больные с ДН	24	92,3	17	65,4	$< 0,05^*$
1-й степени	16	61,5	15	57,7	$> 0,05$
2-й степени	7	26,9	2	7,7	$> 0,05$
3-й степени	1	3,8	0	0	$> 0,05$
Норма	2	7,7	9	34,6	$< 0,05^*$
Всего больных	26	100	26	100	

Таблица 2

Клинические показатели течения ХОБЛ у больных с сопутствующим СД и без СД

Показатели	С сопутствующим СД $M \pm m$	Без СД $M \pm m$	p
Длительность курения, лет	20,20 ± 3,92	33,80 ± 3,74	< 0,05
Интенсивность курения, пачек / лет	14,02 ± 3,71	33,40 ± 5,57	< 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	7,00 ± 0,58	8,30 ± 1,04	> 0,05
САД, мм рт. ст.	137,70 ± 4,42	129,80 ± 4,12	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	85,20 ± 2,43	80,70 ± 2,21	> 0,05
Одышка, баллы	3,00 ± 0,14	2,40 ± 0,15	< 0,05
Кашель, баллы	2,10 ± 0,13	1,70 ± 0,15	> 0,05
Продукция мокроты, баллы	1,20 ± 0,10	1,20 ± 0,09	> 0,05
Цвет мокроты, баллы	1,60 ± 0,17	1,50 ± 0,18	> 0,05
ЧДД	22,50 ± 0,46	22,00 ± 0,55	> 0,05
ЧСС	88,30 ± 2,39	84,20 ± 2,49	> 0,05

сердца (ХЛС) II стадии в 7 (26,9 %) случаях, а в группе сравнения – в 13 (50 %) случаях; $p > 0,05$. ХЛС IIIA стадии было диагностировано у 11 (42,3 %) человек в основной группе, что было на 30,5 % меньше, чем в группе сравнения – у 3 (11,5 %) больных; $p < 0,05$. Следовательно, у больных ХОБЛ с сопутствующим СД сердечная недостаточность по правожелудочковому типу протекала тяжелее.

Показатели наследственных факторов, наличия домашних и внешних поллютантов в группах не различались. Аллергические реакции (лекарственная аллергия, анафилактический шок, лекарственный дерматит, поллиноз, полипозный риносинусит) выявлены у 6 (23,1 %) больных ХОБЛ с СД. В группе без СД диагностированы лекарственная аллергия и полипозный риносинусит у 3 (11,5 %) больных. Статистически значимые различия в отношении аллергических реакций между группами не выявлены; $p > 0,05$.

Гиперреактивность бронхов, по данным анамнеза, выявлена у 23 (88,4 %) пациентов с ХОБЛ и СД, в группе без СД – у 15 (57,7 %) больных; $p < 0,05$. У 6 (23,1 %) больных основной группы на развитие ХОБЛ влияли профессиональные факторы, в группе сравнения – у 2 (7,7 %) больных; $p > 0,05$. Частота обострений > 4 раз в год в основной группе отмечена у 10 (38,5 %) человек, в группе сравнения – у 3 (11,5 %) человек; $p < 0,05$. У пациентов с сопутствующим СД были высокими показатели стажа и интенсивности курения (табл. 2). Никогда не курили 9 (34,6 %) пациентов основной и 5 (19,2 %) больных группы сравнения; $p > 0,05$. Оценивая выраженность одышки по шкале *Medical Research Council* (MRC), выявили более тяжелую одышку у пациентов основ-

ной группы; $p < 0,05$ (табл. 2). Кашель, продукция мокроты, ее цвет, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота дыхательных движений и сердечных сокращений (ЧДД, ЧСС) не различались в основной и группе сравнения. Следовательно, гиперреактивность бронхов, частота обострений > 4 раз в год чаще наблюдались у пациентов ХОБЛ с сопутствующим СД. Пациенты ХОБЛ с сопутствующим СД курили менее длительно и интенсивно, и одышка у них была более тяжелой.

В основной группе боль в грудной клетке отмечена у 2 (7,6 %) пациентов, а в группе сравнения – у 9 (34,6 %) больных; $p < 0,05$ (точный критерий Фишера). Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры наблюдалось в основной группе у 11 (38,5 %) больных, а в группе сравнения – у 3 (11,5 %) человек; $p < 0,05$. В группе ХОБЛ с сопутствующим СД цианоз полости рта и губ выявлен у 16 (61,5 %) человек, в группе сравнения – у 15 (57,6 %) пациентов; $p > 0,05$. Диффузный цианоз в основной группе определялся у 6 (23,0 %) больных, в группе сравнения – у 5 (19,2 %) пациентов; $p > 0,05$. Уровень глюкозы в группе с сопутствующим СД составил $7,07 \pm 0,33$ ммоль/л, а в группе сравнения – $4,27 \pm 0,12$ ммоль/л; $p < 0,05$. У больных ХОБЛ с сопутствующим СД реже отмечалась боль в грудной клетке, а участие в дыхании вспомогательной мускулатуры – чаще, чем у пациентов без сопутствующего СД.

Посредством ЭКГ в основной группе гипертрофия правого предсердия выявлена у 9 (34,6 %) больных, в группе сравнения – у 7 (26,9 %) пациентов; $p > 0,05$. Гипертрофия правого желудочка наблюдалась у 9 (34,6 %) человек в основной группе и у 3 (11,5 %) пациентов группы сравнения; $p > 0,05$. Ги-

Таблица 3

Газовый состав и pH крови у больных ХОБЛ с сопутствующим СД и без СД

Показатели	С сопутствующим СД $M \pm m$	Без СД $M \pm m$	p
SaO ₂ , %	92,40 ± 0,80	93,30 ± 0,77	> 0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	65,70 ± 2,23	75,40 ± 2,58	< 0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,00 ± 3,63	39,50 ± 1,17	> 0,05
pH	7,36 ± 0,02	7,37 ± 0,01	> 0,05

пертрофия левого желудочка была диагностирована у 7 (26,9 %) больных основной группы и у 5 (19,3 %) пациентов группы сравнения; $p > 0,05$.

Стандартное рентгенологическое обследование легких не выявило различий между группами.

Показатели SaO_2 , PaCO_2 и pH крови в обеих группах не различались (табл. 3). Значение PaO_2 в основной группе было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Таким образом, гипоксемия у больных ХОБЛ в сочетании с СД была более выраженной, чем у пациентов без СД.

При проведении фибробронхоскопии в основной группе выявлен диффузный эндобронхит у 18 (69,2 %) пациентов, в группе сравнения — у 16 (61,5 %) больных; $p > 0,05$. Диффузный эндобронхит с интенсивностью воспалительной реакции 1-й степени обнаружен у 9 (34,6 %) человек в основной группе и у 10 (38,5 %) больных группы сравнения; $p > 0,05$. Диффузный эндобронхит с интенсивностью воспалительной реакции 2-й степени был диагностирован у 9 (34,6 %) пациентов основной группы и у 6 (23,1 %) человек в группе сравнения; $p > 0,05$.

Коморбидные заболевания и системные эффекты

Ожирение наблюдалось преимущественно у больных ХОБЛ, страдающих СД. Индекс массы тела в основной группе составил $32,9 \pm 1,19$ кг/м², в группе сравнения — $23,7 \pm 0,85$ кг/м²; $p < 0,05$. В основной группе статистически значимо с большей частотой наблюдалась левожелудочковая ХСН I функционального класса (IФК) (табл. 4). У больных ХОБЛ с сопутствующим СД чаще отмечались проявления ИБС и другие коморбидные заболевания, однако статистически значимые различия получены не были.

В основной группе артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 23 (88,5 %) пациентов, в группе сравнения — у 13 (50 %) больных; $p < 0,05$. АГ 1-й степени не выявлена в основной группе, в группе сравнения она

наблюдалась у 2 (7,6 %) пациентов; $p > 0,05$. АГ 2-й степени в основной группе обнаружена у 10 (38,5 %) пациентов, в группе сравнения — у 5 (19,2 %) больных; $p > 0,05$. АГ 3-й степени выявлена у 13 (50 %) пациентов основной группы, а в группе сравнения — у 5 (19,2 %) человек; $p < 0,05$. В основной группе преобладал сердечно-сосудистый риск 4-й категории, в группе сравнения он варьировался от 1-й до 4-й категории. АГ у больных ХОБЛ с сопутствующим СД наблюдалась чаще и протекала тяжелее, чем в группе ХОБЛ без СД.

Перенесенные пневмонии одинаково часто встречались в основной группе и в группе сравнения. Уровень гемоглобина (Hb) в обеих группах не различался: $147,7 \pm 3,18$ г/л — у больных с сопутствующим СД и $162,4 \pm 3,12$ г/л — при отсутствии СД; $p > 0,05$. Однако в группе пациентов с сочетанием СД и ХОБЛ полицитемия ($\text{Hb} > 150$ г/л) выявлялась на 38,4 % чаще, чем в группе сравнения (табл. 4). Анемия ($\text{Hb} < 110$ г/л) встречалась с одинаковой частотой в обеих группах.

Функция внешнего дыхания

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) в основной группе составил $47,2 \pm 4,92$ %_{долж.}, в группе сравнения — $39,4 \pm 4,37$ %_{долж.}; $p > 0,05$. Показатель отношения ОФВ_1 к форсированной жизненной емкости легких ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$) в основной группе достигал $56,7 \pm 2,33$, в группе сравнения — $57,4 \pm 2,50$; $p > 0,05$. Значение средней объемной скорости в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ в основной группе равнялось $28,1 \pm 4,47$ %_{долж.}, в группе сравнения — $21,3 \pm 2,51$ %_{долж.}; $p > 0,05$. Статистически значимые различия показателей бронхиальной проходимости между группами не выявлены.

Легочная гемодинамика

Было выявлено снижение ВУК и повышение УЛС у больных ХОБЛ с сопутствующим СД в сравнении

Таблица 4
Коморбидные заболевания и системные эффекты у больных ХОБЛ с сопутствующим СД и без СД

Показатели	С сопутствующим СД		Без СД		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Перенесенный ИМ	4	15,3	1	3,8	$> 0,05$
Стентирование	1	3,8	0	0	$> 0,05$
Мерцательная аритмия	2	7,6	0	0	$> 0,05$
Стенокардия	5	19,2	2	7,6	$> 0,05$
Остеопороз	1	3,8	0	0	$> 0,05$
Переломы костей	2	7,6	2	7,6	$> 0,05$
Перенесенные пневмонии	6	23	9	34,6	$> 0,05$
Перенесенные ОРЗ	12	46,1	7	26,9	$> 0,05$
Депрессии	2	7,6	1	3,8	$> 0,05$
Сонное апноэ	2	7,6	0	0	$> 0,05$
Глаукома	1	3,8	0	0	$> 0,05$
Бронхиальная астма	3	11,5	3	11,5	$> 0,05$
ХСН левожелудочковая (I ФК по NYHA)	20	76,9	8	30,7	$< 0,05^*$
Полицитемия	18	69,2	8	30,8	$< 0,05^*$
Анемия	2	7,7	2	7,7	$> 0,05$
Всего больных	26	100	26	100	

Таблица 5

Показатели легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с сопутствующим СД и без СД

Показатели	С сопутствующим СД $M \pm m$	Без СД $M \pm m$	p
СаО ₂ , %	92,40 ± 0,80	93,30 ± 0,77	> 0,05
ФВ, %	66,80 ± 0,92	69,50 ± 2,12	> 0,05
ВУК, мс	106,40 ± 3,37	115,60 ± 2,19	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	19,80 ± 1,03	17,70 ± 1,06	> 0,05
ОЛС, дин · с · см ⁻⁵	167,50 ± 20,30	147,40 ± 21,20	> 0,05
УЛС, дин · с · см ⁻⁵ · м ⁻²	352,50 ± 39,36	252,40 ± 30,48	< 0,05

с пациентами, не страдающими СД (табл. 5). Функция левого желудочка не была нарушена у пациентов обеих групп.

Лечение

При сравнении частоты использования ингаляционных бронхолитиков посредством спейсера различия между группами не обнаружены. С помощью небулайзера ингаляционные бронхолитики чаще применялись в основной группе (табл. 6). Глюкокортикостероиды (ГКС) *per os* и внутривенно пациенты обеих групп получали с одинаковой частотой. Однако ингаляционные ГКС (иГКС) чаще назначались больным основной группы. Выявлено, что антибиотики *per os* чаще назначались пациентам ХОБЛ без СД, а парентерально — больным ХОБЛ в сочетании с СД.

В основной группе чаще использовались мочегонные препараты: гипотиазид, фуросемид *per os* и внутривенно, спиронолактон и индапамид (табл. 6). Также в группе ХОБЛ с сопутствующим СД чаще применяли гипотензивные препараты (эналаприл, каптоприл, верапамил, нифедипин-ретард, периндоприл, дилтиазем), инсулин получали 8 (30,8 %) пациентов, а таблетированные сахаропонижающие препараты — 14 (53,8 %) больных.

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с СД, при наличии ХЛС сердечная недостаточность была более выраженной и протекала по правожелудочковому типу. Выявленное нами повышение легочного сосудистого сопротивления,

свидетельствующее о микроциркуляторных нарушениях, может играть важную роль в прогрессировании правожелудочковой сердечной недостаточности у этих больных.

По клиническим проявлениям ДН и степени тяжести обострения сравниваемые группы не различались. Однако у пациентов с сопутствующим СД была выявлена более выраженная гипоксемия. Данные изменения могут быть связаны с нарушением альвеолярно-капиллярного транспорта при СД. В исследовании [13] было показано снижение насыщения крови кислородом и диффузионной емкости легких у пациентов с хронической гипергликемией.

Преобладание полицитемии у больных с сопутствующим СД может быть связано с компенсаторной реакцией на более значимую гипоксемию.

Гиперреактивность бронхов чаще встречается у пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД. Это подтверждается и результатами наших исследований бронхиальной гиперреактивности у больных СД [14]. Боли в грудной клетке у больных ХОБЛ в сочетании с СД возникают гораздо реже, что, возможно, связано с диабетической нейропатией.

АГ в основной группе встречалась чаще и протекала тяжелее у больных ХОБЛ в сочетании с СД. Для этой группы пациентов характерен и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Ожирение, преобладающее в группе с сопутствующим СД, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому закономерна и большая частота ХСН по большому кругу, ИБС с ИМ и различными нарушениями ритма у этих больных, что усугубляет тяжесть состояния. Статистически значимые различия в частоте пневмоний в анамнезе между

Таблица 6

Применение лекарственных средств у больных ХОБЛ с сопутствующим СД и без СД

Группы лекарственных средств	С сопутствующим СД		Без СД		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Перенесенный ИМ	4	15,3	1	3,8	> 0,05
Бронхолитики (небулизация)	17	65,3	6	23,0	< 0,05
ГКС <i>per os</i> , внутривенно	17	65,3	13	50	> 0,05
иГКС	21	80,7	12	46,1	< 0,05
Антибиотики <i>per os</i>	7	26,9	15	57,7	< 0,05
Антибиотики внутривенно, внутримышечно	15	57,7	7	26,9	< 0,05
Мочегонные средства <i>per os</i> , внутривенно	22	84,6	8	30,8	< 0,05*
Гипотензивные средства <i>per os</i> , внутривенно	26	100	13	50	< 0,05*
Всего больных	26	100	26	100	

группами не выявлены, но обострения ХОБЛ были чаще при сочетании основного заболевания с СД.

Больные ХОБЛ, сопровождаемой СД, получали более интенсивную терапию. Во-первых, чаще применялись небулайзерные ингаляции бронхолитиков и парентеральное введение антибиотиков. Дополнительно к ГКС, назначаемым *per os* и внутривенно, использовались и ГКС. Для лечения осложнений и коморбидных заболеваний у таких пациентов чаще применялись мочегонные, гипотензивные препараты. Во-вторых, для нормализации уровня глюкозы крови использовались таблетированные сахаропонижающие препараты. При невозможности снижения гликемии при назначении ГКС больные переводились на инсулинотерапию.

У больных ХОБЛ с сопутствующим СД были более выражены ДН (гипоксемия) и декомпенсация ХЛС. Нарушения легочной гемодинамики, свидетельствующие о микроциркуляторных нарушениях, могут способствовать этим изменениям. Гиперреактивность бронхов у таких пациентов усугубляет течение ХОБЛ. Вероятно, важную роль играют морфологические нарушения в легких, развивающиеся при СД, что подтверждается современными рентгеноморфологическими методами исследования [15, 16]. Сопутствующие коронарная болезнь сердца и АГ утяжеляют состояние больных.

Заключение

Подводя итог, можно сделать следующий вывод: СД утяжеляет течение ХОБЛ. И это обязательно следует учитывать при ведении больных ХОБЛ, страдающих СД.

Литература

1. Чучалин А. Г. (ред.). Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера; 2006.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). NHLBI / WHO workshop report. Last update 2006. www.goldcopd.org
4. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004; 3 (1): 5–8.
5. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Микроангиопатия — одно из сосудистых осложнений сахарного диабета. Consilium Medicum 2000; 5: 215–220.
6. Колодова И. М., Лысенко Л. В., Салтыков Б. Б. Изменение в легких при сахарном диабете. Арх. пат. 1982; 7: 35–40.
7. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007; 2: 5–9.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Медиа Сфера; 2006.
9. Зильбер А. П. Дыхательная недостаточность: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1989.
10. Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность. Пульмонология и аллергология. 2004; 1: 21–26.
11. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106 (2): 196–204.
12. Палеев Н. Р. (ред.). Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990; т. 3.
13. Ljubic S., Metelko Z., Car N. et al. Reduction of diffusion capacity for carbonyl monoxide in diabetic patients. Chest 1998; 114 (4): 1033–1035.
14. Шойхет Я. Н., Титова Е. А., Дуков Л. Г. и др. Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом. Пульмонология 2007; 6: 39–42.
15. Шойхет Я. Н., Титова Е. А., Коновалов В. К. и др. Рентгенологические и доплерографические признаки поражения легких у больных сахарным диабетом. Казанский медицинский журнал 2007; 88 (6): 532–536.
16. Титова Е. А., Шойхет Я. Н., Коновалов В. К. и др. Рентгеноморфологические и гистологические изменения в легких при сахарном диабете. Паллиатив. мед. и реабилит. 2007; 3: 29–33.

Поступила 30.01.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.379-008.64-06:616.24-036.12

Эффективность иммунокорригирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Больница № 21, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

U.R.Farchutdinov, Sh.U.Farchutdinov

Efficiency of immune-regulating therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The study was aimed to evaluate efficiency of Infeon in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study included 45 patients with COPD aged 59.7 ± 1.07 yrs in average. Of them, 23 patients received standard treatment and Infeon was administrated to 22 patients with COPD. In COPD patients, T-cell and humoral immunity disorders have been observed. Blood neutrophile activity and serum interferon- γ level were significantly reduced. Immune disorders and symptoms of disease persisted in the patients received the standard treatment. Therapy with Infeon improved immunity and the overall efficiency of the treatment. The results allow inclusion of Infeon in therapy of COPD patients.

Резюме

Целью исследования явилось изучение эффективности использования инферона в комплексной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании участвовали 45 больных ХОБЛ, средний возраст которых составил $59,70 \pm 1,07$ года. Общепринятую терапию получали 23 человека. В комплексе лечения 22 больных был использован инферон. У пациентов с ХОБЛ были выявлены нарушения клеточного и гуморального иммунитета, значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови и уровня сывороточного интерферона- γ . Среди больных, получавших общепринятую терапию, сохранялись клинические симптомы ХОБЛ и нарушение иммунной системы. Использование инферона у пациентов с ХОБЛ улучшало показатели иммунитета, повышало эффективность проводимого лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение инферона в комплексной терапии больных ХОБЛ.

В настоящее время проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости и летальности, сложностями диагностики и терапии [1, 2].

Среди причин прогрессирующего течения ХОБЛ большое значение имеет развитие у пациентов иммуннодефицитного состояния [3]. На разных стадиях заболевания отмечаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитирующих клеток, механизмов местной защиты [4, 5]. Эти дефекты в состоянии иммунной системы способствуют персистенции воспалительного процесса в легких, снижают эффективность проводимой терапии [1, 6]. В связи с вышеизложенным при хронических заболеваниях легких представляется целесообразным использование иммуномодулирующих препаратов.

Одним из эффективных иммунокорригирующих средств является инферон. Данный препарат представляет собой смесь природных человеческих интерферонов α -типа, синтезированных лейкоцитами клинически здоровых доноров в ответ на воздействие вируса интерферогена. Инферон оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие, стимулирует фагоцитарную активность тканевых макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов,

повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, индуцирует эндогенный интерферогенез [7].

Целью данной работы явилась оценка эффективности использования инферона в комплексной терапии больных ХОБЛ с признаками иммунодефицита.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 45 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, из них женщин — 9 (20,0 %), мужчин — 36 (80,0 %). Средний возраст больных составил $59,7 \pm 1,07$ года. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Критериями включения пациентов с ХОБЛ в исследование явились: возраст > 40 лет, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80 % долж., $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % ($ФЖЕЛ$ — форсированная жизненная емкость легких), обратимость обструкции после ингаляции β_2 -агониста — < 15 %.

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

(ФВД), пациенты, принимавшие в течение предшествующего года иммуномодулирующие препараты.

В процессе лечения проводились общеклинические, иммунологические, инструментальные исследования, оценивалась ФВД. Иммунологическое исследование включало идентификацию популяций и субпопуляций лимфоцитов по кластерам дифференцировки с использованием моноклональных антител (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺) серии "Клонспектр" реакцией непрямой иммуофлюоресценции [8], определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [9] и иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM [10], определение сывороточного интерферона-γ (INF-γ) методом твердофазного иммуоферментного анализа с применением тест-систем (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург).

Кроме того, исследовали микробицидную активность нейтрофилов крови по спонтанному (с) и индуцированному (и) НСТ-тесту (реакции безсубстратного восстановления нитросинего тетразолия) 18-часовой культурой *Staphylococcus aureus* и индексу активации нейтрофилов (ИАНФ) [11], изучали фагоцитарную активность нейтрофилов, используя культуру *S. aureus*, с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [12]. На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались признаки обострения заболевания.

Для количественной оценки тяжести состояния больных была использована шкала оценки выраженности основных клинических признаков ХОБЛ по балльной системе [13]. Одышка оценивалась по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 — выраженное проявление, ограничивающее активность; 3 — резкое ограничение активности.

Кашель оценивался по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — только утром; 2 — редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 — частые эпизоды (> 3 раз) в течение дня.

Хрипы оценивались по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — единичные, исчезающие при покашливании; 2 — единичные, постоянные; 3 — множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты оценивалось по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — скудное количество, непостоянный симптом; 2 — скудное количество, постоянно; 3 — умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 — > 50 мл в течение дня.

Исследование было проспективным, контролируемым, рандомизированным. Были выделены 2 группы больных ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям болезни. В группу сравнения вошли 23 больных ХОБЛ, получавшие общепринятую терапию (ОТ): антибиотики, бронхолитики, муколитические препараты. Основную группу составили 22 пациента с ХОБЛ, в лечении которых помимо ОТ был использован интерферон (ФГУП НПО "Микроген", Россия). Препарат назначали внутримышечно по 10 000 МЕ 5-кратно через день [7].

Статистическая обработка результатов клинических и экспериментальных исследований проведена при помощи программы *Statistica 5.0* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При госпитализации у 77,8 % больных ХОБЛ отмечался кашель со слизисто-гнойной мокротой, у 86,7 % — одышка при ходьбе, у 68,9 % — сухие хрипы

Таблица 1
Показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 45)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,38 ± 0,29	6,42 ± 0,15*
Лимфоциты, % (абс., 10 ⁹ /л)	31,8 ± 0,76 (1,53 ± 0,05)	22,5 ± 0,64* (1,39 ± 0,06*)
Е-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	61,4 ± 1,27 (0,91 ± 0,05)	52,4 ± 0,83* (0,76 ± 0,05*)
Т-активные Еа-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	27,9 ± 0,63 (0,43 ± 0,02)	23,3 ± 0,59* (0,36 ± 0,03*)
CD3 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	69,2 ± 1,43 (1,14 ± 0,07)	46,5 ± 0,75* (0,68 ± 0,04*)
CD4 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	50,3 ± 1,58 (0,8 ± 0,05)	31,5 ± 1,38* (0,48 ± 0,04*)
CD8 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	39,4 ± 1,43 (0,63 ± 0,05)	22,6 ± 0,71* (0,36 ± 0,02*)
CD19 ⁺ , % (абс., 10 ⁹ /л)	8,5 ± 0,50 (0,19 ± 0,02)	12,1 ± 0,92* (0,22 ± 0,02)
IgA, г/л	1,97 ± 0,07	1,52 ± 0,06*
IgM, г/л	1,0 ± 0,06	1,21 ± 0,05*
IgG, г/л	12,5 ± 0,21	10,71 ± 0,34*
ЦИК, усл. опт. ед.	20,86 ± 1,24	33,2 ± 2,12*
INF-γ, пкг/мл	84,66 ± 6,32	41,9 ± 4,41*
сНСТ, %	9,00 ± 0,88	4,51 ± 0,29*
ИАНФ-сНСТ	0,16 ± 0,02	0,07 ± 0,007*
иНСТ, %	17,45 ± 1,44	12,48 ± 1,06*
ИАНФ-иНСТ	0,24 ± 0,02	0,16 ± 0,02*
ФЧ, %	61,11 ± 3,99	50,62 ± 2,09*
ФИ	5,92 ± 0,29	4,77 ± 0,16*

Примечание: * — достоверные различия со здоровыми лицами (p < 0,05).

Таблица 2

Влияние ИФН на выраженность респираторных симптомов и показатели ФВД у больных ХОБЛ

Показатели	Инферон (n = 22)		ОТ (n = 23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кашель, баллы	2,45 ± 0,14	1,32 ± 0,22*, **	2,48 ± 0,13	1,96 ± 0,2*
Одышка, баллы	2,55 ± 0,14	1,41 ± 0,24*	2,48 ± 0,14	1,83 ± 0,2*
Хрипы, баллы	2,41 ± 0,14	1,27 ± 0,22*, **	2,35 ± 0,15	1,91 ± 0,2*
Мокрота, баллы	2,77 ± 0,21	1,36 ± 0,23*, **	2,87 ± 0,2	2,13 ± 0,27*
ФЖЕЛ, %	66,1 ± 2,53	78,2 ± 4,12*, **	67,9 ± 2,49	70,2 ± 2,17
ОФВ ₁ , %	43,4 ± 2,31	54,58 ± 4,23*, **	45,1 ± 2,38	47,5 ± 2,21
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,1 ± 3,11	67,8 ± 2,19	64,1 ± 2,94	66,4 ± 2,65

Примечание: * – достоверные различия с данными до лечения ($p < 0,05$); ** – различия с данными после ОТ ($p < 0,05$).

в легких, у 40 % – лейкоцитоз в крови и повышенная СОЭ. При исследовании ФВД различного характера нарушения легочной вентиляции были выявлены у всех пациентов, причем в 80 % случаев эти изменения были значительно выраженными.

Анализ иммунологических показателей у больных ХОБЛ выявил наличие различного характера нарушений во всех звеньях иммунной системы (табл. 1). По сравнению с практически здоровыми лицами у них было снижено относительное и абсолютное содержание розеткообразных Е-клеток (Е-РОК) ($p < 0,05$), Т-активных Еа-РОК ($p < 0,05$), зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺; $p < 0,05$), Т-хелперов (CD4⁺; $p < 0,05$) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺; $p < 0,05$). В то же время относительное содержание В-лимфоцитов (CD19⁺) у больных ХОБЛ было повышено ($p < 0,05$).

Наряду с изменениями в Т-клеточном звене у пациентов с ХОБЛ были установлены нарушения в состоянии гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови уровня IgA до $1,52 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$) и IgG – до $10,71 \pm 0,34$ г/л ($p < 0,05$), увеличение IgM до $1,21 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – до $33,2 \pm 2,12$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$).

При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ХОБЛ было выявлено снижение более чем в 2 раза, по сравнению со здоровыми, уровня INF- γ ($41,9 \pm 4,41$ пкг/мл vs $84,66 \pm 6,32$; $p < 0,05$).

Обострение ХОБЛ сопровождалось угнетением бактерицидной и поглотительной способности нейтрофилов крови. У больных, по сравнению со здоровыми, были снижены в 1,4–2,3 раза показатели НСТ-теста ($p < 0,05$). Достоверно ниже, чем у здоровых, оказались у пациентов с ХОБЛ ФИ и ФЧ нейтрофилов крови ($p < 0,05$).

Таким образом, для больных ХОБЛ было характерно угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, фагоцитарной активности нейтрофилов крови, эндогенного интерфероногенеза, нарушение состояния гуморального иммунитета. Полученные данные явились основанием для включения в комплексную терапию больных ХОБЛ лейкоцитарного интерферона.

Анализ результатов лечения показал, что после терапии интерфероном кашель отмечался у 50 % больных, выделение мокроты – у 50 %, одышка – у 54,5

%, хрипы в легких – у 59,1 % пациентов. После ОТ кашель отмечался у 78,3 % пациентов, выделение мокроты – у 73,9 %, одышка – у 73,9 %, хрипы в легких – у 82,6 %. Кроме того, у больных, получавших интерферон, были менее выражены респираторные симптомы (табл. 2). У них, по сравнению с группой сравнения, были меньше в 1,4–1,5 раза интенсивность кашля и хрипов в легких и количество выделяемой мокроты ($p < 0,05$). Интенсивность одышки у пациентов обеих групп в процессе лечения снижалась и не зависела от особенностей проводимой терапии. Характер лечения отразился и на показателях ФВД больных. После терапии в основной группе показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ были выше, чем у получавших ОТ ($p < 0,05$).

Клинический эффект терапии интерфероном сопровождался улучшением иммунологических показателей больных (табл. 3): повысилось относительное и абсолютное количество лимфоцитов Е-РОК, Т-активных Еа-РОК, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ ($p < 0,05$). Характер проводимой терапии больных ХОБЛ с включением интерферона и без него не отразился на содержании CD19⁺-лимфоцитов, уровень которых в крови оставался высоким в обеих выделенных группах ($p > 0,05$).

Наряду с положительными изменениями в состоянии Т-опосредованного звена иммунной системы у больных ХОБЛ основной группы улучшились показатели гуморального иммунитета. После лечения у них, по сравнению с группой ОТ, было выше содержание IgA ($1,84 \pm 0,09$ vs $1,49 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$) и IgG ($10,5 \pm 0,54$ vs $8,86 \pm 0,49$ г/л; $p < 0,05$). Уровни IgM и ЦИК в сыворотке крови больных обеих групп имели тенденцию к снижению независимо от характера проводимой терапии ($p < 0,05$).

Назначение интерферона стимулировало у больных ХОБЛ эндогенный интерфероногенез. Уровень INF- γ у них повысился в 1,3 раза с $42,0 \pm 4,25$ до $54,5 \pm 5,01$ пкг/мл ($p < 0,05$). В группе сравнения достоверного увеличения INF- γ отмечено не было.

В процессе лечения у больных ХОБЛ основной группы увеличилась фагоцитарная активность нейтрофилов крови. После терапии интерфероном показатели НСТ-теста у них повысились в 1,7–1,8 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у этих больных возросли количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность ($p < 0,05$). У пациентов группы срав-

Таблица 3

Влияние ИФН на показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 45)			
		Инферон (n = 22)		ОТ (n = 23)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,38 ± 0,29	6,45 ± 0,15*	6,89 ± 0,36*, **, ***	6,40 ± 0,14*	5,88 ± 0,21*, **
Лимфоциты, % (абс., 10 ⁹ /л)	31,8 ± 0,76 (1,53 ± 0,05)	22,4 ± 0,94* (1,37 ± 0,06*)	29,3 ± 1,41*** (1,69 ± 0,09***, ***)	22,6 ± 0,81 (1,40 ± 0,03*)	22,1 ± 0,72* (1,35 ± 0,06*)
Е-РОК, % (абс., 10 ⁹ /л)	61,4 ± 1,27 (0,91 ± 0,05)	51,5 ± 0,73* (0,78 ± 0,04*)	54,8 ± 0,78*, ** (1,10 ± 0,11***, ***)	52,4 ± 0,85 (0,75 ± 0,05*)	53,2 ± 0,63* (0,77 ± 0,05*)
Еа-РОК Т-актив., % (абс., 10 ⁹ /л)	27,9 ± 0,63 (0,43 ± 0,02)	23,5 ± 0,64* (0,37 ± 0,03*)	24,7 ± 1,83* (0,50 ± 0,06***, ***)	23,3 ± 0,91 (0,36 ± 0,03*)	22,3 ± 0,51* (0,31 ± 0,04*)
CD3+, % (абс., 10 ⁹ /л)	69,2 ± 1,43 (1,14 ± 0,07)	47,1 ± 0,75* (0,69 ± 0,04*)	60,3 ± 0,75*, **, *** (1,02 ± 0,04***, ***)	46,2 ± 1,25 (0,67 ± 0,03*)	46,0 ± 1,54* (0,62 ± 0,05*)
CD4+, % (абс., 10 ⁹ /л)	50,3 ± 1,58 (0,80 ± 0,05)	31,4 ± 1,27* (0,47 ± 0,03*)	40,2 ± 1,39*, **, *** (0,65 ± 0,04*, **, ***)	31,6 ± 1,32 (0,49 ± 0,04*)	31,1 ± 1,2* (0,40 ± 0,06*)
CD8+, %, (абс., 10 ⁹ /л)	39,4 ± 1,43 (0,63 ± 0,05)	22,7 ± 1,13 (0,37 ± 0,02*)	35,5 ± 1,43*, **, *** (0,58 ± 0,04***, ***)	22,6 ± 0,64 (0,35 ± 0,02*)	22,3 ± 1,34* (0,33 ± 0,03*)
CD19+, % (абс., 10 ⁹ /л)	8,5 ± 0,50 (0,19 ± 0,02)	12,2 ± 0,78* (0,22 ± 0,02*)	12,0 ± 0,83* (0,20 ± 0,03*)	12,1 ± 0,63* (0,21 ± 0,03*)	11,9 ± 0,54* (0,20 ± 0,04*)
IgA, г/л	1,97 ± 0,07	1,52 ± 0,04*	1,84 ± 0,09**, ***	1,51 ± 0,04*	1,49 ± 0,1*
IgM, г/л	1,0 ± 0,06	1,22 ± 0,05*	1,09 ± 0,05**	1,20 ± 0,04*	1,12 ± 0,03*, **
IgG, г/л	12,5 ± 0,21	10,8 ± 0,31*	10,5 ± 0,54*, ***	10,7 ± 0,29*	8,86 ± 0,49*, **
ЦИК, усл. опт. ед.	20,86 ± 1,2	33,2 ± 1,71*	23,38 ± 1,15*, **	33,1 ± 1,64*	25,3 ± 0,81*, **
INF-γ, пкг/мл	84,7 ± 6,32	42,0 ± 4,25*	54,5 ± 5,01*, **, ***	41,8 ± 4,39*	46,7 ± 4,27*
сНСТ, %	9,0 ± 0,88	4,67 ± 0,36*	8,5 ± 0,69**, ***	4,5 ± 0,25*	4,67 ± 0,36*
ИАНФ-сНСТ	0,16 ± 0,02	0,07 ± 0,008*	0,12 ± 0,01*, **, ***	0,07 ± 0,006*	0,07 ± 0,01*
иНСТ, %	17,45 ± 1,4	12,53 ± 1,05*	20,56 ± 1,04**, ***	12,47 ± 1,05*	12,19 ± 1,33*
ИАНФ-иНСТ	0,24 ± 0,02	0,16 ± 0,02*	0,25 ± 0,02**, ***	0,15 ± 0,02*	0,15 ± 0,02*
ФИ, %	61,1 ± 3,99	50,60 ± 2,01*	66,1 ± 1,87**, ***	50,63 ± 2,1*	49,63 ± 2,32*
ФЧ	5,92 ± 0,29	4,76 ± 0,15*	6,53 ± 0,25**, ***	4,78 ± 0,16*	4,94 ± 0,27*

Примечание: * – достоверные различия со здоровыми лицами ($p < 0,05$); ** – различия с данными до лечения ($p < 0,05$); *** – различия с данными после ОТ ($p < 0,05$).

нения показатели НСТ-теста, ФИ и ФЧ нейтрофилов крови не изменились и оставались на низком уровне.

Таким образом, у больных ХОБЛ, принимавших в составе комплексного лечения интерферон, по сравнению с пациентами, получавшими только ОТ, была более выраженной положительная динамика клинических симптомов и показателей иммунного статуса. Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить важную роль интерферонов в регуляции механизмов резистентности организма. Интерфероны ингибируют апоптоз, активируют иммунокомпетентные клетки, повышают продукцию иммуноглобулинов, стимулируют эндогенный интерферонез, усиливают фагоцитарную активность клеток [14, 15]. Снижение их продукции является одним из ведущих механизмов в формировании персистирующего воспаления [16]. Исходя из этого, представляется целесообразным применение интерферона в лечении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких.

Как показали наши исследования, использование интерферона в комплексной терапии ХОБЛ улучшало состояние иммунитета, повышало эффективность лечения.

Заключение

1. У больных ХОБЛ течение заболевания характеризуется депрессией Т-опосредованного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемией, подавлением фагоцитарной активности нейтрофилов крови и угнетением продукции INF-γ.

- Использование ИФН в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ позволяет улучшить показатели клеточного и гуморального иммунитета, повысить фагоцитарную активность нейтрофилов крови и уровень сывороточного INF-γ.
- Применение интерферона в комплексной терапии больных ХОБЛ уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, улучшает результаты проводимого лечения.

Литература

- Кокосов А.Н. (ред.) Пневмология в пожилом и старческом возрасте: руководство для врачей. СПб.: МЕД-МАССМЕДИА; 2005.
- Holmes W.F. Iraditionale treatment in the community. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (71): 156–160.
- Лиханов И.Д., Кузьмин Б.И., Даренская С.Д. и др. Влияние тималина и вилона на состояние клеточного и гуморального иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких у взрослых и детей. Мед. иммунол. 2002; 5 (2): 366.
- Соловьева Н.Ю., Сенникова Ю.А., Гришина Л.В. и др. Изменения сывороточных уровней провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов у больных с синдромом вторичного иммунодефицита в динамике иммуноактивной терапии. В кн.: Иммунология, иммуногенетика, иммунопатология. Новосибирск; 2003. 197–200.
- Hodge S., Hodge G., Scicchitano R. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. Immunol. Cell. Biol. 2003; 81 (4): 289–296.
- Haddad J.J. Cytocines and related receptor-mediated signaling pathways. Biochem. Biophys. Res. Commun 2002; 297 (4): 700–713.

7. Алсынбаев М.М. Направленная иммунокоррекция при лечении и профилактике гнойно-воспалительных заболеваний иммуномодуляторами эндогенной природы (лейкоцитарный интерферон, внутривенный иммуноглобулин, церулоплазмин): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 2003.
8. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое метод. руководство. Уфа; 1997.
9. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука; 1990.
10. Mancini G., Carbonara O., Heremans J.F. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2 (3): 235–254.
11. Шубич М.Г., Медникова В.Г. NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях. *Лаб. дело* 1978; 9: 515–518.
12. Кост Е.А., Стенко М.И. Советский грамицидин и его применение в клинической практике. Лабораторные исследования и оценка их результатов. В кн.: Научные труды Клинической больницы С.П.Боткина. М.; 1947. 253–256.
13. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
14. Гельцер Б.И., Просекова Е.В., Кондрашова И.М. Применение цитокинов в комплексном лечении больных органов дыхания. *Клин. мед.* 2004; 9: 13–19.
15. Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. *Иммунология* 2004; 4: 247–251.
16. Волков И.К., Симонова А.Ю., Кузнецов В.П. и др. Применение лейкинферона при лечении хронических заболеваний легких у детей. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблишинг; 2000. 146–152.

Поступила 03.09.07
© Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У., 2008
УДК 616.24-036.12-085.275

М.Ф.Киняйкин, Г.И.Суханова, И.А.Удовиченко, Е.А.Кондрашова

Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких

ГОУ ВПО "Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава", Владивосток

M.F.Kinyaikin, G.I.Sukhanova, I.A.Udovichenko, E.A.Kondrashova

Myocardial injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Sixty-three patients with COPD and 82 patients with COPD and concomitant IHD have been examined. A leading role of hypoxemia in development of myocardiodystrophy and advantages of computed electrocardiotopography over other methods in detection myocardial dystrophic lesions have been demonstrated. Those lesions were more severe in the patients with co-existing COPD and IHD.

Резюме

Обследованы 63 пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 82 больных с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Показаны ведущая роль гипоксемии в развитии миокардиодистрофии у обследуемых и преимущество компьютерной электрокардиотопографии перед другими методами в выявлении дистрофических изменений миокарда. У больных ХОБЛ с ИБС эти изменения более выражены.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — актуальная проблема современной медицины. Частота ХОБЛ неуклонно растет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смерти населения земного шара. К 2020 г. уровень смертности увеличится вдвое — 6 млн человек ежегодно [2].

Хроническое легочное сердце (ХЛС) занимает 2-е место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [3]. 70 % больных ХОБЛ при развитии декомпенсации ХЛС умирают в течение 5 лет. Поэтому своевременная диагностика ХЛС важна для подбора адекватной терапии и улучшения прогноза жизни этих пациентов. Практикующий врач часто попадает в затруднительную ситуацию, когда у больного ХОБЛ клинически имеются признаки сердечной недостаточности (СН) при отсутствии признаков ХЛС на электрокардиограмме (ЭКГ) и эхокардиограмме (ЭхоКГ). По-видимому, у этих больных имеется поражение миокарда со снижением его сократительной способности без гипертрофии правого желудочка (ГПЖ). Это мнение высказывается рядом исследователей, считающих, что в патогенезе СН при ХОБЛ играют роль не только декомпенсация гипертрофированного правого желудочка (ПЖ), но и дистрофические изменения миокарда как правого, так и левого (ЛЖ) желудочков, вызванные хронической гипоксией [4, 5].

Один из основных методов диагностики ХЛС — ЭхоКГ — позволяет судить о легочной гипертензии, степени ГПЖ, сократительной способности миокарда, но, к сожалению, не выявляет его дистрофических изменений. Также трудно говорить об истинной распространенности дистрофии миокарда на различные области ПЖ и ЛЖ по стандартной ЭКГ из-за наличия ЭКГ-негативных зон (переднебазального, заднеба-

зального отделов ЛЖ, ПЖ). Метод компьютерной электрокардиотопографии (КЭКТГ) выгодно отличается от ЭКГ тем, что позволяет регистрировать 260 электрокардиосигналов с поверхности грудной клетки и абдоминальной области, определяя состояние всех отделов сердца, в т. ч. ЭКГ-негативных.

Опубликованные ранее работы с использованием этого метода в основном касались левых отделов сердца и применялись в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Проведенные нами исследования ХЛС у больных ХОБЛ определили высокую эффективность метода КЭКТГ в выявлении ГПЖ [8, 9], поражений миокарда [10].

Целью настоящего исследования было установление наличия и распространенности дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ, в т. ч. при сочетании ХОБЛ и ИБС, показать эффективность метода КЭКТГ в их выявлении, уточнить роль гипоксемии в их формировании.

Материалы и методы

Были обследованы 145 больных ХОБЛ в возрасте от 42 до 75 лет. Средний возраст обследуемых составил $60,3 \pm 3,1$ года. Все больные курили. Индекс курящего человека в среднем был равен $301,3 \pm 22,3$ пачколет — $41,3 \pm 2,9$. ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD, 2006) определялась у 12, тяжелой — у 89, крайне тяжелой — у 44 больных. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в среднем составил $33,5 \pm 2,3$ %_{долж.}, пиковая скорость выдоха — $235,6$ л/мин, насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) — $93,6 \pm 12,1$ %, парциальное напряжение кислорода (PaO_2) — $75,5 \pm 10,2$ мм рт. ст.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (63 человека) — пациенты с ХОБЛ; 2-я группа

(82) — больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС (51) и ИБС в сочетании с гипертонической болезнью I-II степени (31). ИБС проявлялась в виде стенокардии напряжения (СН) II-III функционального класса (ФК), по Канадской классификации. 27 больных 1-й группы и 40 — 2-й группы имели признаки хронической СН (ХСН) II-III ФК, по Нью-Йоркской классификации, преимущественно по ПЖ-типу (отеки на ногах, увеличение печени).

Всем больным помимо общеклинического обследования проводились ЭКГ, КЭКТГ, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате *Spirosift-5000* (Япония), определение PaO_2 , $PaCO_2$ в артериальной крови с помощью аппарата *Blood Easy Gas* (США), SpO_2 с помощью пульсоксиметра *NONIN ONYX* (США). Критерием наличия гипоксемии считали снижение $PaO_2 < 80$ мм рт. ст., $SpO_2 < 95$ %.

КЭКТГ проводилась при помощи автоматизированной системы ЭКГ-диагностики "Ритм-М" (Россия) с использованием многоэлектродного пояса, состоящего из 65 униполярных отведений, путем последовательного наложения его на грудную клетку спереди (передняя картограмма), справа (правая картограмма), на живот (абдоминальная картограмма) и на грудную клетку сзади (заднебазальная картограмма) [6, 7]. Таким образом, количество униполярных отведений увеличивалось до 260 электрокардиосигналов, что позволяло проследить электрический потенциал сердца во всех его областях и значительно повысить диагностические возможности метода (рис. 1).

Диагностическими критериями дистрофии миокарда над левыми областями сердца считались изменения зубца Т в виде снижения его амплитуды до изоэлектричного или слабоотрицательного [11]. О дистрофии миокарда ПЖ (ДМПЖ) при проведении стандартной ЭКГ судили по появлению положительного зубца Т в отведении aVR (исключив инфаркт миокарда) [11], при проведении КЭКТГ — по разработанному нами критерию. По КЭКТГ над правыми областями сердца (правая картограмма)

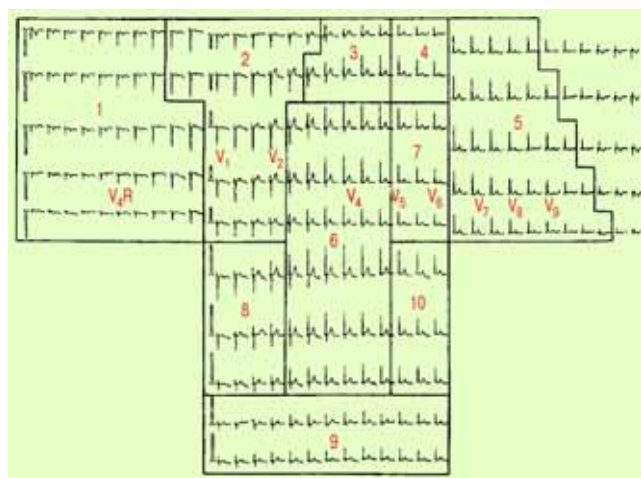


Рис. 1. Нормальная КЭКТГ. Цифрами обозначены следующие области миокарда: 1 — правожелудочковая; 2 — переднеперегородочная; 3 — переднебазальная; 4 — высокая боковая; 5 — заднебазальная; 6 — верхушечная; 7 — боковая; 8 — заднеперегородочная; 9 — заднедиафрагмальная; 10 — нижнебоковая

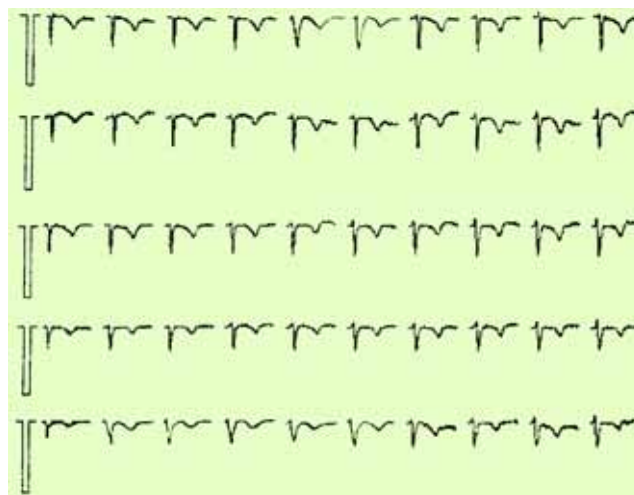


Рис. 2. Правая картограмма в норме. Выявляется отрицательный зубец Т, амплитуда которого ≤ 3 мм во всех 5 горизонтальных рядах правой картограммы

нормальным считается отрицательный зубец Т, амплитуда которого ≥ 3 мм во всех 5 горизонтальных рядах правой картограммы [12] (рис. 2).

Проанализировав КЭКТГ у обследуемых, мы разработали критерии ДМПЖ — нарушение процессов реполяризации не менее чем в 2 горизонтальных рядах правой картограммы. Характерны 2 типа изменений: 1) изменение зубца Т в этой области от отрицательного до изоэлектричного или положительного; 2) углубление отрицательного зубца Т > 3 мм с депрессией (при выраженных дистрофических изменениях) или без депрессии сегмента S-T.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 6.0 с использованием непараметрических и параметрических критериев. Подсчитывались средние величины и стандартные отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что метод КЭКТГ позволял верифицировать почти в 2 раза больше дистрофических изменений миокарда, по сравнению со стандартной ЭКГ, и в 1-й, и во 2-й группе как по суммарному количеству зон дистрофии, так и по количеству дистрофических зон, определяемых у 1 пациента (табл. 1).

При этом обращает на себя внимание тот факт, что при сочетанной патологии (ХОБЛ + ИБС) количество зон дистрофии было достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у больных только ХОБЛ. Это указывает, по-видимому, на комбинированное отрицательное воздействие на миокард не только гипоксии, развивающейся за счет дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ, но и за счет истинной коронарной ишемии, обусловленной атеросклерозом. Примером диффузных дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ с ИБС является обзорная картограмма больного Н. (рис. 3).

Благодаря методу КЭКТГ нам удалось уточнить истинную распространенность и локализацию дист-

Таблица 1

Выявляемость дистрофических изменений миокарда у обследуемых больных

Группы больных	КЭКТГ			ЭКГ		
	Кол-во больных с дистрофиями	Суммарное кол-во зон дистрофий	Кол-во зон дистрофий у 1 больного	Кол-во больных с дистрофиями	Суммарное кол-во зон дистрофий	Кол-во зон дистрофий у 1 больного
ХОБЛ, n = 63	58 (92,1 %)	204,5 ± 35,2*	3,51 ± 0,11*	36 (57,1 %)	93,5 ± 26,3	2,58 ± 0,12
ХОБЛ + ИБС, n = 82	75 (92,7 %)	323,4 ± 41,5*	4,31 ± 0,12**	63 (76,8 %)	145,6 ± 25,6	2,30 ± 0,10

Примечание: * – достоверные различия между группами КЭКТГ и ЭКГ; ** – достоверные различия между 1-й и 2-й группами.

рофических поражений миокарда у обследуемых больных (табл. 2, 3).

Из приведенных данных видно насколько КЭКТГ, по сравнению с ЭКГ, лучше выявляет изменения реполяризации миокарда не только в ЭКГ-негативных зонах (передне- и заднебазальных, правожелудочковой), но и в ЭКГ-позитивных. Причем дистрофические поражения миокарда довольно широко отмечались и в ПЖ, и в ЛЖ. Максимальные изменения миокарда в обеих группах приходились на заднедиафрагмальную и ПЖ-область. Это согласуется с данными Н.Н.Боровкова, Н.Ю.Григорьевой [13], выявившими при коронарографии поражение правой коронарной артерии у больных ХОБЛ с ИБС в 2 раза чаще, чем у больных только ИБС, что сопровождалось нарушением сократимости заднедиафрагмальной стенки ЛЖ.

Для выявления влияния гипоксии на формирование метаболических изменений миокарда пациенты каждой группы были разделены по показателям SaO₂ и PaO₂ на подгруппы – с наличием и отсутствием гипоксемии. В этих подгруппах анализировалась выраженность дистрофических изменений миокарда (табл. 4).

Отмечено, что у больных ХОБЛ с наличием гипоксемии площадь дистрофических изменений миокарда, по данным КЭКТГ, была достоверно почти в 2 раза больше, чем у больных без гипоксемии. Стандартная ЭКГ этих различий не выявила. Полученные данные указывают на важную роль гипоксии в формировании поражений миокарда у больных ХОБЛ по типу гипоксической миокардиодистрофии и свидетельствуют о высокой диагностической ценности метода КЭКТГ по сравнению с ЭКГ.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в группе больных ХОБЛ с ИБС, но достоверных различий в количестве зон дистрофии, определяемых

у 1 больного в изучаемых подгруппах, не обнаружено. Мы сделали попытку проанализировать влияние гипоксемии не только на процессы развития дистрофии миокарда у больных ХОБЛ, но и на формирование ХСН. Полученная закономерность представлена в табл. 5.

Выявлено, что у больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии, по сравнению с больными с нормальными показателями PaO₂ и SaO₂, распространенность дистрофических изменений миокарда была достоверно выше, а признаки ХСН отмечались в 2 раза чаще. Выявленная закономерность подтверждает, что гипоксия является одним из ведущих патогенетических моментов в развитии миокардиодистрофии, приводя к падению сократительной функции миокарда и формированию ХСН. В группе больных ХОБЛ с ИБС также отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости ХСН в подгруппе с гипоксемией.

Таблица 2

Локализация дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ

Локализация (области миокарда)	КЭКТГ		ЭКГ	
	Число больных	%	Число больных	%
Переднеперегородочная	21	33,3	15	23,8
Верхушечная	17	27,0	12	19,0
Боковая	32	50,8	30	47,6
Заднедиафрагмальная	42	66,7	36	57,1
Переднебазальная	16	25,4	–	–
Заднебазальная	32	50,8	–	–
Правожелудочковая	44	69,8	–	–
Отсутствие дистрофии	5	7,9	27	42,9
Всего больных	63	100,0	63	100,0

Таблица 3

Локализация дистрофических изменений миокарда у больных ХОБЛ + ИБС

Локализация (области миокарда)	КЭКТГ		ЭКГ	
	Число больных	%	Число больных	%
Переднеперегородочная	30	36,6	26	31,7
Верхушечная	31	37,8	27	32,9
Боковая	40	48,8	36	44,0
Заднедиафрагмальная	71	86,6	56	68,3
Переднебазальная	17	20,7	–	–
Заднебазальная	66	80,5	–	–
Правожелудочковая	68	82,9	–	–
Отсутствие дистрофии	7	8,5	19	23,2
Всего больных	82	100,0	82	100,0



Рис. 3. Обзорная картограмма больного Н. Диффузные дистрофические изменения в правожелудочковой, переднеперегородочной, переднебазальной, верхушечной, заднедиафрагмальной, заднебазальной областях

Таблица 4

Выявляемость дистрофических изменений миокарда у обследуемых больных в зависимости от наличия гипоксемии

Группы	n	КЭКТГ			ЭКГ		
		Кол-во больных с дистрофиями	Суммарное кол-во зон дистрофий	Кол-во зон дистрофий у 1 больного	Кол-во больных с дистрофиями	Суммарное кол-во зон дистрофий	Кол-во зон дистрофий у 1 больного
ХОБЛ, гипоксемия (–)	32	28 (87,5 %)	79,2 ± 21,3*	2,82 ± 0,5	16 (50,0 %)	32,3 ± 5,6	2,0 ± 0,6
ХОБЛ, гипоксемия (+)	31	30 (96,8 %)	132,5 ± 25,4*	4,40 ± 0,4*, **	20 (64,6 %)	43,4 ± 4,8	2,16 ± 0,5
ХОБЛ + ИБС, гипоксемия (–)	37	36 (97,3 %)	124,5 ± 28,3*	3,44 ± 0,4*	28 (75,6 %)	59,2 ± 11,5	2,1 ± 0,5
ХОБЛ + ИБС, гипоксемия (+)	30	29 (96,7 %)	122,6 ± 24,5*	4,20 ± 0,6*	26 (86,7 %)	62,3 ± 12,4	2,38 ± 0,4

Примечание: * – достоверные различия между группами КЭКТГ и ЭКГ; ** – достоверные различия между подгруппами с гипоксемией и без нее.

Таблица 5
Влияние гипоксемии на формирование дистрофии миокарда и ХСН

Контингент обследуемых	n	Кол-во зон дистрофий у 1 больного (КЭКТГ)	Кол-во больных с признаками ХСН
ХОБЛ, гипоксемия (–)	32	2,82 ± 0,50	9 (28,1 %)
ХОБЛ, гипоксемия (+)	31	4,40 ± 0,40*	18 (58,0 %)
ХОБЛ + ИБС, гипоксемия (–)	37	3,44 ± 0,40	20 (54,0 %)
ХОБЛ + ИБС, гипоксемия (+)	30	4,20 ± 0,60	20 (66,7 %)

Примечание: * – достоверные различия между подгруппами с гипоксией и без нее.

Заключение

Одним из основных повреждающих факторов миокарда при ХОБЛ является гипоксемия, вызывающая развитие гипоксической миокардиодистрофии как ПЖ, так и ЛЖ с формированием ХСН.

У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС дистрофические изменения миокарда более выражены, что объясняется воздействием гипоксии двойного генеза, как за счет дыхательной недостаточности, так и за счет коронарной ишемии миокарда.

Метод КЭКТГ значительно превосходит метод стандартной ЭКГ в выявлении как частоты, так и распространенности дистрофических изменений миокарда, особенно в ЭКГ-негативных зонах (заднебазальных, ПЖ-областях). Это позволяет на более ранних этапах диагностировать поражения миокарда при ХОБЛ и назначать корректирующую метаболическую терапию (оксигенотерапию, цитопротекторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и др.).

Литература

- Sullivan S.D., Ramsey S.D., Lee T.A. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117: 59–61.
- Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 2000.
- Zielinski J., Mac Nee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 43–47.
- Перлей В.Е. Функции правых отделов сердца и развитие правожелудочковой недостаточности у больных ХНЗЛ. Рос. мед. вести 1998; 2: 53–60.
- Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г., Смоляк С.Б. и др. Ремоделирование сердца у больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Сборник резюме Десятого Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2000. 54.
- Полянская В.Е. Метод компьютерной электрокардиотопографии в диагностике инфаркта миокарда, скрытой коронарной недостаточности и прогнозировании эффективности лечения нитратами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1997.
- Удовиченко И.А. Метод компьютерной электрокардиотопографии в диагностике инфарктов миокарда и блокад сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2004.
- Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. Эффективность компьютерной электрокардиографии в выявлении хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Тихоокеан. мед. журн. 2006; 2: 29–32.
- Киняйкин М.Ф., Удовиченко И.А., Суханова Г.И. и др. Возможности метода компьютерной электрокардиотопографии в диагностике комбинированной гипертрофии миокарда желудочков у больных хронической обструктивной болезнью легких. Тихоокеан. мед. журн. 2007; 3: 67–70.
- Манеева Е.С., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф. и др. Значение метода компьютерной электрокардиотопографии в диагностике поражений миокарда у больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Сборник резюме 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2000. 336.
- Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицина; 2003.
- Удовиченко И.А., Суханова Г.И. Анализ данных компьютерной электрокардиотопографии у практически здоровых лиц. Тихоокеан. мед. журн. 2003; 2: 26–29.
- Боровков Н.Н., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 2006; 12: 24–27.

Поступила 09.04.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24-036.12-07.616.127-07

Г.Э.Хантхаева, А.Г.Чучалин

Респираторная инфекция и бронхиальная астма

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

G.E.Khaptkhaeva, A.G.Chuchalin

Respiratory infections and asthma

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека во всех возрастных группах. Резкий рост заболеваемости БА произошел во 2-й половине XX в. Данная тенденция сохраняется и до настоящего времени [1, 2].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что в России около 7 млн больных БА, из них у примерно 1 млн пациентов заболевание протекает в тяжелой форме [3, 4].

Несмотря на большое количество исследований, в которых изучались механизмы развития БА, необходимо отметить, что не все звенья патогенеза расшифрованы. При этом выявлено, что иммунная система играет ключевую роль как в развитии, так и в поддержании данной патологии [5–7].

Острая вирусная инфекция является хорошо известным триггером БА у взрослых и детей. Роль хронической инфекции остается до сих пор неясной. Эпидемиологические данные, полученные в ходе исследований как людей, так и животных, позволяют предположить влияние некоторых патогенов, в том числе аденовирусов, риновирусов, *Chlamydophila pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*), которые, возможно, вызывают персистирующую инфекцию [5–10] и могут быть вовлечены в патогенез БА. Широко известна роль риносинтициального вируса (РСВ) как потенциального агента в развитии БА [11]. Сведения о влиянии аденовирусов [6] и *Mycoplasma pneumonia* [10] достаточно скудны, тогда как относительно *Ch. pneumoniae* их значительно больше [12]. Работ по изучению данного вопроса недостаточно, отсутствуют обобщающие выводы, а тем более обоснованные рекомендации по профилактике и лечению. В связи с этим проблема вирусно-бактериальных инфекций при БА остается весьма актуальной.

Патогенез обострения БА

Обострение БА (приступы БА, или острая БА) определяется эпизодами нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинацией перечисленных симптомов [2]. Оно обусловлено неадекватным ответом нижних дыхательных путей на воздействие факторов внешней среды. Респираторная вирусная инфекция — один из основных таких факторов, и именно она чаще всего вызывает тяжелое обострение БА.

Изучение картины воспаления при помощи метода индуцированной мокроты предполагает учас-

тие лейкоцитарных и эозинофильных инфильтратов в патогенезе БА [13, 14]. Структура инфильтрата отличается от таковой при развитии аллергической модели БА. Предполагается, что эти 2 формы БА различаются патогенезом, хотя до сих пор неясно, является ли это различие одним из вариантов течения БА или эти изменения обусловлены воздействием определенного триггера. Были проведены исследования патологических изменений материала эндоскопической биопсии и бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелым обострением БА, находящихся на искусственной вентиляции легких. Отмечались повышение уровня нейтрофилов и рост эозинофилов в 1-е сутки, который снижался через 48 ч после назначения глюкокортикостероидов (ГКС) [15]. Повышались уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α) [16]. Этот ярко выраженный воспалительный процесс сохранялся, несмотря на использование больших доз ГКС, тем самым вызывая потерю контроля над заболеванием, чего не происходило при стабильной БА. Все вышеперечисленные данные характеризуют тяжелую форму БА, обуславливая ее резистентность к терапии ГКС и вероятность того, что сам триггерный фактор обострения влияет на фенотип воспалительного ответа дыхательных путей, делая его более резистентным к лечению.

Активация Т-клеток также свойственна обострению резистентной формы БА [17], которая сопровождается повышением уровня маркеров Т-клеток в крови, ростом числа Т-клеток в периферической крови и увеличением активированных (CD25⁺) CD8-клеток в тканях у пациентов с фатальным исходом заболевания [18]. Оксидативный стресс также является ключевой особенностью острой БА. Приток гранулоцитов и их активация сопровождаются повышением концентрации радикалов оксидативного стресса. В результате происходит окисление липидов и протеинов. Пероксидация липидов, которая оценивается по уровню изопростанов, особенно велика при обострении БА и снижается с купированием воспалительного процесса.

Обструкция слизи

В ходе исследований летальных форм обострения БА выявлена гиперинфляция, возникающая в результате образования воздушных ловушек из-за закупорки слизи дыхательных путей [15]. Дополнительные

сведения подтверждают наличие воспаления, которое усиливает рестрикцию дыхательных путей, что в дальнейшем ведет к их ремоделированию. Оба эти фактора — как гиперплазия слизистых клеток, так и гиперсекреция слизи — усугубляют обструкцию отделяемым при БА. Гиперплазия клеток слизистой может быть обусловлена действием IL-13 и эпидермальным фактором роста [16, 18]. К медиаторам, индуцирующим секрецию слизи, относятся нейтрофильная эластаза, химаза тучных клеток, эозинофильный катионный белок и лейкотриены [18]. Многие из этих медиаторов участвуют в воспалительном процессе при обострении БА. При атопической БА средней степени тяжести воспаление развивается по эозинофильному типу, а при тяжелом обострении БА превалирует выраженное нейтрофильное воспаление, при котором повышается уровень нейтрофильной эластазы и происходит дегрануляция эозинофилов с повышением уровня эозинофильного катионного белка [19–21]. При летальной форме БА отмечается повышение количества слизистых желез, процента дегранулированных тучных клеток и уровня нейтрофилов в подслизистом слое [19]. Слизистые пробки при летальных формах БА содержат муцин, белки плазмы и клетки воспаления [22].

Ремоделирование дыхательных путей является фундаментальной характеристикой развития БА. Разрушение и повреждение эпителиальных клеток у больных БА становится причиной ремоделирования дыхательной стенки [23]. Воспаление и последующие процессы регенерации ведут к образованию рубцов и ремоделированию тканей, которые присутствуют у всех пациентов с БА независимо от стадии, этиологии и длительности заболевания [24–26]. Способность эпителиальных клеток к регенерации у больных БА снижена, из-за чего повреждаются ткани и усиливается синтез цитокинов — провоспалительных и стимулирующих развитие фиброзной ткани [27]. Цитокины не только подтверждают развитие воспалительного процесса, но и могут инициировать его начало [28, 29].

Вирусиндуцированная БА

Влияние вирусной инфекции в качестве триггерного фактора обострения БА констатируется эпидемиологическими службами, которые выявили связь между острыми респираторными вирусными инфекциями и обострением БА [30, 31]. Исследования с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) показали влияние вирусной инфекции верхних дыхательных путей на процесс обострения БА. У 80–85 % детей школьного возраста отмечалась связь вирусной инфекции верхних дыхательных путей с БА [31, 32]. У взрослых данные варьировали в каждом исследовании, но описанная взаимосвязь сохранялась. По данным английских исследований, симптомы простуды в 80 % случаев ассоциировались с БА, хотя наличие вируса в верхних дыхательных путях было отмечено лишь у 44 % обследованных [33].

Считается, что у взрослых распределение вируса происходит из нижних в верхние дыхательные пути, чем обусловлен временной разрыв между острой вирусной инфекцией и ухудшением течения БА. При обострении БА с помощью ПЦР респираторные вирусы в индуцированной мокроте были выявлены в 76 % случаев [25], а в других работах респираторные вирусы определялись у 78 % испытуемых [26]. У взрослых и детей наиболее часто определяемым возбудителем, вызывающим обострение БА, была риновирусная инфекция [34, 35]. Эти исследования ставят вопрос, каким образом респираторная инфекция, в частности риновирусная, может индуцировать обострение БА и почему больные БА так подвержены инфекции.

Риновирус (РВ) — один из РНК-вирусов, относящихся к семейству пикорновирусов. Он действует напрямую, т. е. внедряется в клетки эпителия дыхательных путей и реплицируется в них. Механизм индуцирования РВ-инфекцией обострения БА в клетках эпителия бронхов (Becs) изучался в лабораторных условиях. Ранее считалось, что РВ не способен поражать нижние дыхательные пути и механизм развития обострения является непрямым. Однако в исследованиях методом бронхоскопии было выявлено инфицирование нижних дыхательных путей РВ [36, 37]. РВ может инфицировать клетки дыхательного эпителия в лабораторных условиях и реплицироваться в них [38, 39]. Этот факт подтвердился и на материале клеток, которые были изначально взяты из дыхательных путей, а затем культивировались. Отличия степени инфицированности и количества вирусных копий между верхним и нижним отделом дыхательных путей отсутствовали [40]. Те клетки, которые уже были культивированы, а затем прошли процесс дифференцировки, были более устойчивы к вирусной инфекции, чем недифференцированные клетки [33]. Эпителий дыхательных путей при БА более подвержен повреждению вирусной инфекцией, что было показано в исследованиях, в которых сравнивали воспалительный ответ у пациентов с обострением БА и здоровых лиц, инфицированных РВ [41]. Абсолютное число нейтрофилов в индуцированной мокроте оказалось в 2 раза больше у больных БА ($317,5 \times 10^4/\text{мл}$), чем в группе контроля ($165 \times 10^4/\text{мл}$).

Отмечается влияние РВ на развитие воспалительного ответа и вовлечение других клеток воспаления при БА. В лабораторных условиях инфицирование РВ линии первичных клеток (Becs) вызвало высвобождение провоспалительных медиаторов IL-6, IL-8, TNF- α и IL-1 β [32, 42]. Кроме того, инфицирование РВ повлекло за собой высвобождение эозинофильного хемотрактанта [34]. RANTES является хемокином с противовирусной активностью и способностью привлечения лимфоцитов в дыхательные пути, а IL-6 и IL-8 играют важную роль в активации нейтрофилов. РВ приводит к синтезу внутриклеточной адгезивной молекулы, которая в 90 % случаев выполняет роль рецептора к РВ серотипам [41]. Высвобождение провоспалительных факторов подтвер-

дилось в исследованиях *in vitro* с участием добровольцев, инфицированных РВ. Были показаны повышение уровня маркера активации эозинофилов, IL-8, нейтрофилов [40, 42], инфильтрация дыхательных путей эозинофилами, активация CD4- и CD8-лимфоцитов [38]. Эти экспериментальные данные также подтверждают влияние вирусной инфекции на физиологию дыхательных путей, повышение бронхиальной гиперреактивности [38] и снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [39]. Хотя некоторые экспериментальные модели инфицирования продемонстрировали только умеренное воспаление, что ставит вопрос, насколько полно они отражают картину воспаления [37] или существуют другие факторы в дополнении к риновирусам, которые вызывают обострение БА.

Значимость индуцированных вирусом воспалительных эффектов была показана в исследовании с методом индуцированной мокроты [42]. При вирусиндуцированном обострении БА наблюдалась четкая картина воспаления, т. к. в индуцированной мокроте возрастал уровень нейтрофилов, нейтрофильной эластазы, а также имелись признаки некроза клеток нижних дыхательных путей с повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При этом отмечалось снижение ОФВ₁, которое сохранялось даже 1 месяц спустя, и больные были вынуждены длительно находиться в стационаре. ЛДГ является потенциальным маркером повреждения вирусом нижних дыхательных путей, и его уровень ассоциируется с длительностью пребывания в стационаре.

Эти исследования также подтвердили значимость высвобождения хемокинов под воздействием вирусов в ответ на респираторную инфекцию, т. е. активации экспрессии гена RANTES [24]. Были получены данные по экспрессии гена IL-10 [24], которые наблюдались у пациентов с обострением БА вирусной этиологии, но не отмечалось у добровольцев с вирусной инфекцией, не болеющих БА. Антиэозинофильные эффекты IL-10 можно объяснить низким содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте; по-видимому, ведущую роль при обострении БА играют Т-лимфоциты.

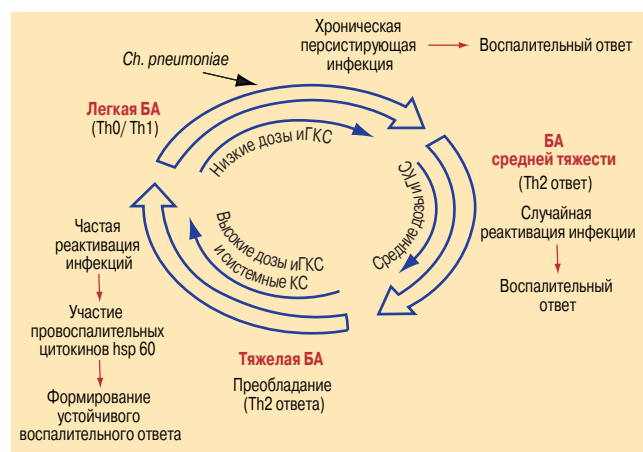


Рис. 1. Влияние факторов окружающей среды на обострение БА с развитием нейтрофильного типа воспаления, оксидативного стресса

Загрязнение воздуха и БА

Загрязнение воздуха — еще один важный триггер БА. Экспозиция повышенного уровня озона отмечалась у детей школьного возраста, страдающих острой БА [34]. При этом снижался уровень ОФВ₁, а уровень нейтрофилов в индуцированной мокроте повышался [43]. Nitrogen dioxide (NO₂) является поллютантом, распространенным как внутри, так и вне помещения. Повышение его уровня ассоциируется с бронхообструктивными симптомами у детей [44]. Одновременное воздействие вирусной инфекции и поллютантов вызывает тяжелое обострение БА [45], механизм развития которого представлен на рис. 1.

Влияние *Ch. pneumoniae* на тяжесть БА

Ch. pneumoniae — распространенный внутриклеточный патоген, способный к персистенции и провоцированию хронической инфекции, которая может влиять на течение БА. Эти микроорганизмы могут достигать латентной стадии, в которой они сохраняют свою жизнеспособность, но не размножаются. При этом хламидия продолжает синтезировать белок теплового шока — 60 kDa (hsp 60). Этот белок, способный вызывать сильную воспалительную реакцию, вовлекается в процесс повреждения с образованием рубцовой ткани. Поскольку воспаление присутствует у всех пациентов с БА, независимо от тяжести и этиологии заболевания, назначаются ингаляционные ГКС (иГКС). Эти препараты снижают способность клеток к эрадикации внутриклеточных патогенов, таких как *Ch. pneumoniae*. Борьба с данным патогеном требует адекватного иммунного ответа Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1). Они также способны реактивировать персистирующую хламидийную инфекцию, которая сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, а впоследствии создает условия для развития воспалительного ответа у пациентов с БА [42, 46].

Иммунный ответ на *Ch. pneumoniae*

Ch. pneumoniae активирует гуморальный и клеточный иммунный ответ [47]. При хламидийной инфекции отмечается депрессия клеточного иммунитета, указывающая на снижение уровня интерферонов и повышение уровня антител, связанных с превалированием иммунного ответа Th2-типа. Клеточный иммунитет может принести вред организму человека в зависимости от выбора типа воспалительной реакции. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что повторяющиеся эпизоды инфекции *Chlamydia trachomatis* вызывают образование рубцовой ткани в конъюнктиве при трахоме и в маточных трубах с их последующей обструкцией при хроническом сальпингоофорите [42]. Последние эксперименты, проведенные на мышах, подтвердили те же данные и для *Ch. pneumoniae* [45, 47].

Серологический иммунофлюоресцентный метод [34], хотя и подвергается критике [46, 47], явля-

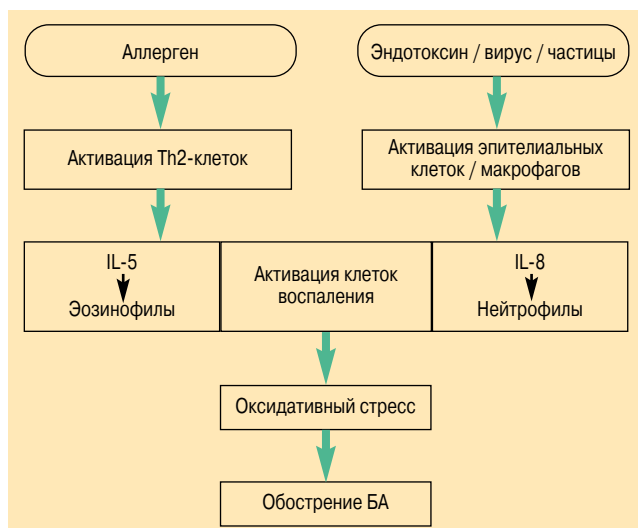


Рис. 2. Гипотетическая модель взаимодействия *Ch. pneumoniae* и ГКС и их влияние на иммунную систему при БА

Примечание: вне круга указаны стадии БА, внутри круга – дозы ГКС.

ется основным в диагностике *Ch. pneumoniae*. Воспалительный процесс при БА [13] является основанием для раннего назначения иГКС, которые снижают обусловленную эффектами Т-клеток эозинофилию и продукцию цитокинов в легочной ткани [48]. В последние годы существует тенденция к повышению доз иГКС в терапии БА. Применение высоких доз этих препаратов на ранних стадиях заболевания должно быть тщательно сбалансировано, чтобы избежать развития нежелательных побочных эффектов [49]. Немаловажен факт влияния ГКС на регулирование баланса Th1 / Th2. ГКС являются наиболее важной детерминантой в микроокружении и содействуют развитию специфичного Th1 / Th2 паттерна [48, 50].

Повышение доз ГКС нарушает баланс Th1 / Th2 в сторону преобладания Th2 типа ответа и реактивирует персистенцию *Chlamydia spp.* и образование активных форм этого патогена [51, 52]. Персистирующая и рекуррентная хламидийная инфекция ведет к прогрессированию воспаления, фиброза и образованию соединительной ткани [53], может значительно усиливать прогрессирование БА. Гипотетическая модель этого взаимодействия представлена на рис. 2.

Заключение

Патогенез БА включает множество звеньев. Современные методы лечения направлены на купирование аллергического механизма гиперреактивности бронхов. Их целью является снижение ежедневной вариабельности бронхообструктивных нарушений и, следовательно, достижение наилучшего качества жизни пациента. Но, несмотря на применяемую терапию, у пациентов с БА развиваются обострения заболевания.

Эти обострения БА чаще связаны с респираторной инфекцией, и эффективность современной противовоспалительной терапии в данном случае несколько утрачивается. Обострения БА могут возникать под воздействием различных механизмов, требующих дальнейшего тщательного изучения и имеющих не-

сомненное значение для разработки новых методов лечения.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Атмосфера; 2002.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2006.
3. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium medicum 2002; 4 (4): 189.
4. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 484.
5. Matsuse T., Hayashi S., Kuwano K. et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airway obstruction. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 148: 177–184.
6. Macek V., Sorli J., Kopriva S., Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 7–10.
7. Bramley A.M., Vitalis T.Z., Wiggs B.R., Hegele R.G. Effects of respiratory syncytial virus persistence on airway responsiveness and inflammation in guineapigs. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1061–1067.
8. Dakhama A., Vitalis T.Z., Hegele R.G. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV-specific IgG1 response in a guinea-pig model of acute bronchiolitis. Eur. Respir. J. 1997; 10: 20–26.
9. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic Chlamydia pneumonia infection and asthma exacerbations in children. Eur. Respir. J. 1998; 11: 345–349.
10. Kraft M., Cassell G.H., Henson J.E. et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 998–1001.
11. Wennergren G., Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airways diseases. Eur. Respir. J. 2000; 13: 1044–1058.
12. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 271–288.
13. Norzila M.Z., Fakes K., Henry R.L. et al. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 769–774.
14. Fahy J.V., Kim K.W., Liu J. et al. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95: 843–852.
15. Lamblin C., Gosset C., Tillie-LeBlond I. et al. Bronchial neutrophilia in patients with non-infectious status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 394–402.
16. Tillie-LeBlond I., Pugin J., Marquette C.H. et al. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 487–494.
17. Corrigan C.J., Hartnell A., Kay A.B. T lymphocyte activation in acute severe asthma. Lancet 1988; 1: 129–132.
18. O'Sullivan S., Cormican L., Faul J.L. et al. Activated, cytotoxic CD8(+) T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 560–564.
19. Carroll N.G., Mutavdzic S., James A.L. Increased mast cells and neutrophils in submucosal mucous glands and mucus plugging in patients with asthma. Thorax 2002; 57: 677–682.
20. Zimmermann N., Hershey G.K., Foster P.S. et al. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 227–242.

21. Hays S.R., Fahy J.V. The role of mucus in fatal asthma. *Am. J. Med.* 2003; 115: 68.
22. Kuyper L.M., Pare P.D., Hogg J.C. *et al.* Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am. J. Med.* 2003; 115: 6–11.
23. Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. *et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch. Dis. Child* 1984; 59: 310–315.
24. Moulder J.W., Hatch T.P., Kuo C.C. *et al.* Genus Chlamydia. In: Kiege N.R., Holt J., eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*; vol. 1. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1984. 729–739.
25. Hatch T.P. Metabolism of Chlamydia. In: Barron A.L., ed. *Microbiology of Chlamydia*. Florida: CRC Press Inc.; 1988. 98–109.
26. Theunissen H.J., Lemmens-den Toom N.A., Burggraaf A. *et al.* Influence of temperature and relative humidity on the survival of Chlamydia pneumoniae in aerosols. *Appl. Environ. Microbiol.* 1993; 59: 2589–2593.
27. Grissell T.V., Powell H., Shaffren D.R. *et al.* Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 433–439.
28. Moulder J.W., Hatch T.P., Kuo C.C. *et al.* Genus Chlamydia. In: Kiege N.R., Holt J., eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*; vol. 1. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1984. 729–739.
29. Hatch T.P. Metabolism of Chlamydia. In: Barron A.L., ed. *Microbiology of Chlamydia*. Florida: CRC Press Inc.; 1988. 98–109.
30. Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. *et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 310–315.
31. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. *et al.* Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Brit. Med. J.* 1995; 310: 1225–1228.
32. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M. *et al.* Rhinovirus and respiratory syncytial virus virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 785–790.
33. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Brit. Med. J.* 1993; 307: 982–986.
34. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2001; 1: 144–152.
35. Gern J.E., Galagan D.M., Jarjour N.N. *et al.* Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1159–1161.
36. Papadopoulos N.G., Bates P.J., Bardin P.G. *et al.* Rhinoviruses infect the lower airways. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1875–1884.
37. Subauste M.C., Jacoby D.B., Richards S.M. *et al.* Infection of human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 549–557.
38. Schroth M.K., Grimm E., Frindt P. *et al.* Rhinovirus replication causes RANTES production in primary bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 1220–1228.
39. Mosser A.G., Brockman-Schneider R., Amineva S. *et al.* Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 734–743.
40. Lopez-Souza N., Dolganov G., Dubin R. *et al.* Resistance of differentiated human airway epithelium to infection by rhinovirus. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: L373–L381.
41. Terajima M., Yamaya M., Sekizawa K. *et al.* Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1beta. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1997; 273: L749–L759.
42. Grissell T.V., Powell H., Shaffren D.R. *et al.* Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 433–439.
43. Bernstein J.A., Alexis N., Barnes C. *et al.* Health effects of air pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1116–1123.
44. Nightingale J.A., Roger D.F., Barnes P.J. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 2005; 54: 1061–1069.
45. McConnell R., Berhane K., Gilliland F. *et al.* Prospective study of air pollution and bronchitis symptoms in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 790–797.
46. Chauhan A., Inskip H.M., Linaker C.H. *et al.* Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus induced asthma in children. *Lancet* 2003; 361: 1939–1944.
47. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–436.
48. Ramirez F., Fowell D.J., Puklavec M. *et al.* Glucocorticoids promote a Th2 cytokine response by CD4z T cells in vitro. *J. Immunol.* 1996; 156: 2406–2412.
49. DeKruyff R.H., Fang Y., Umetsu D.T. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4z lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J. Immunol.* 1998; 160: 2231–2237.
50. Norbiato G., Bevilacqua M., Vago T., Clerici M. Glucocorticoids and Th1, Th2 type cytokines in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 315–323.
51. Wu C.Y., Fargeas C., Nakajima T., Delespesse G. Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 2645–2647.
52. Umland S.P., Nahrebne D.K., Razac S. *et al.* The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5 and interferon- γ production by cultured primary CD4zT cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 511–519.
53. Laitinen K., Laurila A.L., Leinonen M., Saikku P. Reactivation of Chlamydia pneumoniae infection in mice by cortisone treatment. *Infect. Immun.* 1996; 64: 1488–1490.

Поступила 26.10.08
 © Хаптахеева Г.Э., Чучалин А.Г., 2008
 УДК 616.2-022-066616.248

Эмфизема и воздушные кисты легких

Уральская государственная медицинская академия;

Уральский НИИ фтизиопульмонологии;

Свердловский областной пульмонологический центр, Екатеринбург

A.S.Filatova, L.M.Grinberg

Emphysema and air cysts of the lung

Эмфизема (от греч. *emphysae* — вдувать, раздувать) легких — состояние, сопровождающееся увеличением "воздушности" легких, которое занимает одно из ведущих мест среди патологии органов дыхания по распространенности и тяжести проявлений [1–4]. В последние годы частота эмфиземы легких возрастает [3–5], особенно среди лиц пожилого возраста, в связи с этим данная проблема приобретает социальное значение. Так, на вскрытии у лиц старше 30 лет эмфизема легких обнаруживается в 30 % случаев, а у людей старше 50 лет частота эмфиземы легких возрастает до 44 %, причем у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [6].

В 1961 г. на конгрессе Американского торакального общества было предложено считать эмфиземой "состояние легкого, характеризующееся увеличением свыше нормы размеров воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол (всего ацинуса или определенной его анатомической части) и деструктивными изменениями в их стенках при отсутствии выраженного пневмосклероза" [7–9]. При обсуждении проблемы эмфиземы легких с патоморфологической или клинической точек зрения обычно смешивают разные понятия — истинную эмфизему как первичное самостоятельное заболевание без явлений пневмосклероза и эмфизему легких вторичного характера, развивающуюся на фоне пневмосклероза. Вторичная эмфизема — это вздутие легочной ткани на фоне пневмосклероза или по периферии ателектазированного участка легкого.

Основным изменением при эмфиземе легких считается вздутие альвеол с атрофией, разрывами их стенок и слиянием альвеол в более или менее крупные воздушные полости, вплоть до гигантских. Одновременно описываются различные по тяжести изменения эластического каркаса легких, вплоть до разрыва эластических волокон [5, 7, 10, 11]. Для оценки степени эмфиземы предложен деструктивный индекс, который включает в себя 3 параметра: количество альвеол с разрушенной стенкой; сохранность кубоидального эпителия, выстилающего альвеолы; деструкцию эластических волокон. У некурящих людей деструктивный индекс колеблется от 7 % до 26 %, в то время как у курящих он превышает 70 %.

Выделяют следующие наиболее важные факторы риска развития эмфиземы легких: наследственность

(дефицит ингибиторов эластазы (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин), мутации гена экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, генетически обусловленная дисфункция фибробластов и др.); длительное курение (курильщики представляют собой группу повышенного риска по той причине, что у них в легких повышен уровень эластазы вследствие скопления большого количества альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, а также потому, что у них снижена активность ингибиторов эластазы); воздействие поллютантов окружающей среды и профессиональных вредностей (взвешенная пыль и твердые вещества, двуокись серы, оксиды азота, углеводороды и др.); перенесенные инфекционные заболевания дыхательных путей. В развитии эмфиземы легких имеют значение факторы, повышающие внутрибронхиальное и альвеолярное давление с развитием вздутия легких (длительный кашель, перенапряжение аппарата внешнего дыхания у стеклодувов, музыкантов, играющих на духовых инструментах, певцов и др.). В этом списке возраст и пол занимают последние места. Однако отдельно выделяют сенильную эмфизему и связывают ее с очень преклонным возрастом (сказывается кумулятивный эффект нескольких факторов риска на протяжении жизни) и целым рядом сопутствующих заболеваний [12–14].

В 1963 г. C.Laurel, а S.Eriksson в 1965 г. [6] впервые показали, что у больных с дефицитом фермента α_1 -антитрипсина, приводящего к дисбалансу в системе протеолиз—антипротеолиз, эмфизема легких, в т. ч. буллезная, развивается в 15 раз чаще, чем при нормальном его содержании. В настоящее время твердо установлено, что развитие эмфиземы легких связано с дефицитом энзима α_1 -антитрипсина, который может быть первичным (генетическим, имеющим аутосомно-рецессивный характер наследования) [15–17] или вторичным при выраженном воспалительном процессе [10, 18]. Этот белок является ингибитором ряда протеолитических ферментов — сериновых протеаз (коллагеназы, эластазы, трипсина, химотрипсина, нейтрофильной эластазы, тканевого калликреина, фактора Ха, плазминогена и других ферментов, секретируемых лейкоцитами при реакциях неспецифической защиты организма, а также ферментов, освобождающихся после гибели нейтрофилов и макрофагов) и входит в состав

α_1 -глобулиновой фракции. α_1 -антитрипсин кодируется геном PI (*proteinase inhibitor*), расположенным на длинном плече 14-й хромосомы. В настоящее время известно 75 аллелей гена PI; они подразделяются на 4 группы: "нормальные" — с физиологическим уровнем α_1 -антитрипсина в сыворотке крови; "дефицитные" — концентрация α_1 -антитрипсина снижена минимум до 65 % от нормы; "нулевые" — в сыворотке ингибитор не определяется и, наконец, в сыворотке регистрируется нормальный уровень ингибитора, но его активность по отношению к эластазе снижена.

У лиц с нормальным содержанием α_1 -антитрипсина протеолитическая активность лейкоцитов, альвеолярных макрофагов, микроорганизмов (при развитии воспалительного процесса) уравнивается системой ингибиторов протеаз и прежде всего α_1 -антитрипсином. При недостатке α_1 -антитрипсина продолжительность воздействия "избыточных" агрессивных ферментов на легочную ткань увеличивается с 20 (в норме) до 80 миллисекунд [19], что приводит к неизбежной деструкции эластических волокон легочной стромы и бронхиальной стенки, протеолитическому разрушению эластических волокон, истончению и разрыву альвеолярных перегородок с формированием эмфиземы [6, 7, 20]. Среди больных хронической обструктивной болезнью легких генетическая предрасположенность к эмфиземе выявляется у 2–5 %.

Деструкция эластических волокон легочной ткани при эмфиземе наступает вследствие дисбаланса не только в системе протеолиз—антипротеолиз, но и в системе оксиданты—антиоксиданты. Большое внимание в связи с эмфиземой легких привлекает ген экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, его продуктом является гликопротеид, сосредоточенный преимущественно в интерстициальной ткани; мутация гена установлена при генерализованной эмфиземе [6].

W. Timens *et al.* (1997 г.) выдвинули гипотезу о роли дисфункции фибробластов в развитии эмфиземы. Фибробласты синтезируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллаген, эластин, протеогликаны, а также взаимодействуют с иммунными и воспалительными клетками посредством цитокинов. I и III типы коллагена выполняют функцию стабилизатора интерстициальной ткани, IV тип входит в состав базальной мембраны. По всей видимости, некоторые особенности фибробластов не могут обеспечить адекватного восстановления (тканевого гомеостаза) и приводят к патологической репарации с формированием эмфиземы [21].

Также изучение при эмфиземе генетических маркеров дисплазии соединительной ткани легких показывает определенную общность эмфиземы с наследственно детерминированными системными заболеваниями соединительной ткани, такими как генерализованная фибродисплазия (синдром Элерса—Данлоса), арахнодактилия (синдром Марфана), прогерия (синдром Вернера), имеющими различную этиологию, но сходные патогенетические механизмы, приводящие в конечном итоге к дегенерации

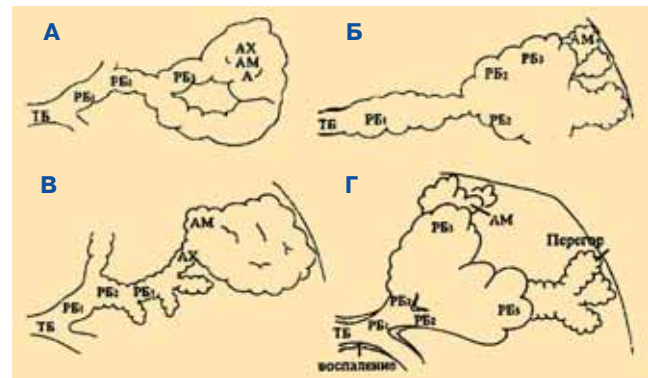


Рисунок. Схематическое изображение основных типов эмфиземы (Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронических обструктивных заболеваний легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: изд-во "БИНОМ"; 1998. 366–400)

Примечание: А — панацинарная (панбуллярная), Б — иррегулярная буллезная, В — дистальная ацинарная (парасептальная), Г — проксимальная ацинарная (центрилобулярная) эмфизема. ТБ — терминальная бронхиола; АМ — альвеолярные мешочки; РБ₁–РБ₃ — респираторная бронхиола 1–3-го порядка; А — альвеола; АХ — альвеоларные ходы.

эластических структур соединительной ткани, в т. ч. и органов дыхания.

Анатомическая классификация эмфиземы основана на вовлечении в патологический процесс различных отделов ацинуса. Принято выявлять следующие основные типы эмфиземы: панацинарная, центролобулярная, парасептальная, иррегулярная буллезная (рисунок).

Проксимальная ацинарная, или центриацинарная, эмфизема с поражением центральной части ацинуса, в первую очередь респираторных бронхиол, наиболее часто встречается у курильщиков. Панацинарная эмфизема (с поражением всего ацинуса) обусловлена, как правило, недостатком α_1 -антитрипсина. Парасептальная (субплевральная, периацинарная, перилобулярная) эмфизема связана с поражением преимущественно периферических отделов ацинуса, прилежащих к междольковым перегородкам или висцеральной плевре. При дистальной иррегулярной (неправильной) эмфиземе эмфизематозные участки неравномерно распределены в легочной ткани, и установить ее отношение к ацинусам невозможно. Поскольку этот вид эмфиземы чаще развивается при пневмосклерозе рядом с рубцово-измененными участками легочной ткани, ее также называют околорубцовой [6, 7]. Морфологическая классификация эмфиземы легких является в какой-то мере схематичной, нередко различные формы сочетаются у одного больного, поэтому морфологическая идентификация вида эмфиземы легких, особенно в запущенных случаях, может представлять значительные трудности.

Эмфизематозные изменения в легочной ткани могут протекать бессимптомно и манифестировать (до 97 % случаев) развитием спонтанного пневмоторакса (СП), причиной которого является разрыв субплеврально расположенных воздухоносных полостей [1, 2, 13, 15, 22–28].

Некоторые исследователи [18, 29] для обозначения эмфиземы легких с множеством крупных булл

пользуются термином "буллезная болезнь легких" и подчеркивают, что выделение последней как самостоятельного заболевания диктуется прежде всего практическими соображениями, т. е. ее следует считать "хирургическим заболеванием". Тонкостенные буллы могут образовываться при любой форме эмфиземы общего или локального характера (но чаще их обнаруживают при парасептальной и иррегулярной эмфиземе), при ряде заболеваний легких.

Почти 70 лет назад *W. Miller* изучал субстрат эмфиземы, который соответственно определил как *bulla* (пузырь) и *bleb* (пузырек). В 1959 г. на Международном симпозиуме было принято окончательное определение: "Булла представляет собой эмфизематозное пространство, диаметр которого превышает 1 см в раздутом состоянии". Края булл формируются висцеральной плеврой (при субплевральном расположении) и / или дольковыми перегородками. Эмфизематозное пространство < 1 см в диаметре принято называть блебом, что редко встречается в отечественной литературе. В иностранной литературе можно встретить такое собирательное определение булл и блебов, как "эмфиземоподобные изменения" (*emphysema-like changes*) [30]. Разрыв стенки таких образований ведет к возникновению патологического сообщения между воздухоносными путями и плевральной полостью, т. е. к развитию СП.

Еще в 1932 г. *Kjaergaard* привел патологоанатомические данные, свидетельствующие о том, что в основе образования эмфизематозных полостей лежит клапанный механизм, обусловленный рубцами и стенозом мелких бронхов и бронхиол, что было подтверждено многочисленными исследованиями.

В литературе также обсуждалась роль ишемии легкого как одной из причин деструкции межалвеолярных перегородок, ведущих к образованию эмфизематозных полостей. В 1952 г. *G. Crenshaw* впервые отметил, что возникновение легочной эмфиземы связано с бронхоспазмом и ишемией "плаща" легкого и развитием в последующем его склероза. В 1959 г. *P. Thomas*, находя сосудистую ишемию и дегенерацию в области буллезного поражения легкого, полагал, что буллы являются вторичными по отношению к сосудистой легочной ишемии, и выдвинул предположение о следующем механизме их развития: нарушение кровоснабжения периферических отделов легочной паренхимы и висцеральной плеврой приводит к развитию дистрофических и склеротических процессов в ткани легкого, что усугубляет нарушение проходимости терминальных бронхиол, а далее включается клапанный механизм.

Следует подчеркнуть, что нет общепринятой классификации булл по морфологическим признакам.

L. Reid [31] предложила следующую морфологическую характеристику булл с выделением 3 типов. Буллы I типа возникают вне зависимости от распространенности эмфиземы, чаще локализуются в верхних отделах легких, сопровождаются незначительной деструкцией легочной паренхимы и могут достигать больших размеров. Они имеют узкую ножку, соединяющую их с легочной тканью, стенки та-

ких булл образованы плеврой и интерлобулярными перегородками. Буллы II и III типов, напротив, имеют широкое основание, встречаются при распространенной эмфиземе, но буллы II типа локализуются субплеврально, а III типа — произвольно, сопровождаются обширным внедрением в легочную паренхиму и большой распространенностью процесса вплоть до разрушения доли легкого. Буллы данного типа обычно окружены со всех сторон эмфизематозной легочной тканью и могут локализоваться в любой доле [31].

И.А. Зворыкин выделяет краевые (субплевральные) формы булл и внутрилегочные (пневматоцеле) [32].

В.А. Смоляр предлагает классификацию булл легких по патогенезу (врожденные, приобретенные), стадии развития (формирующиеся и сформировавшиеся), по функциональному типу (закрытые, открытые буллы и их переходные формы), по числу (одиночные и множественные) и локализации (1-сторонние, 2-сторонние), по клинической характеристике (неосложненные: бессимптомные, с клинической симптоматикой; осложненные). Морфологически буллы классифицируются этим автором следующим образом:

- 1.1. Субплевральные буллы: на узком основании, четко отграниченные от легкого; на широком основании, нечетко отграниченные от легкого.
- 1.2. Интерстициальные.
- 1.3. Интрапаренхиматозные.
2. Однокамерные и многокамерные.
- 3.1. В неизмененных легких.
- 3.2. В сочетании с эмфиземой, пневмофиброзом.
- 3.3. Симптоматические буллы, наблюдающиеся при пневмонии, стафилококковой деструкции легких у детей, гистиоцитозе Х, лейомиоматозе, синдромах Маклеода и Марфана, раке легкого и др. [18].

Основываясь на торакоскопической картине, *А. Wakabayashi* [33] предложена следующая классификация воздушных полостей в легких:

- *блебы* — расположены субплеврально, прозрачные, < 1 см в диаметре, как правило, локализуются на верхушке легкого, но также вдоль края переднего сегмента верхней доли, краев средней доли или язычкового сегмента, краев верхнего сегмента нижней доли; считаются наиболее частой причиной спонтанного пневмоторакса;
- *буллы I типа* — тонкостенные кисты с минимальным сообщением с бронхиальной системой, могут быть разных размеров и приводить к компрессии окружающего легкого; трабекулы отсутствуют;
- *буллы II типа* — конгломераты небольших и средних по размеру интрапаренхиматозных булл с гладкой внутренней выстилкой и отсутствием трабекул, имеют плотную фиброзную капсулу, прилегающая легочная ткань без существенных изменений;
- *буллы III типа* — крупные буллы с множественными трабекулами, часто расположены диффузно; прилежащая ткань легкого изменена; как правило, обнаруживаются у больных ХОБЛ.

Воздушные кисты легких — содержащие воздух полости — могут быть не только эмфизематозного происхождения [22, 23]. Согласно рекомендациям Номенклатурного комитета Флейшнеровского общества (*Glossary of Terms for CT of the lungs: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society*) под термином "киста легкого" патоморфологически понимается полость округлой формы, выстланная внутри эпителием или фиброзной тканью, содержащая газ или жидкость. Непаразитарные кисты легких могут быть одиночные (солитарные) или множественные; не сообщающиеся с просветом бронхиального дерева (закрытые кисты) и открытые кисты, сообщающиеся с бронхом. Различают кисты врожденные, обусловленные нарушением эмбриогенеза бронхолегочного аппарата, которые, в свою очередь, могут быть бронхогенные, альвеолярные и межуточные, в зависимости от уровня локализации порока бронхиального дерева [34–40], и приобретенные, сформированные в результате перенесенных, как неспецифических, так и специфических заболеваний легких [41, 42]. Можно полагать, что воздушные кисты образуются при обструкции мелкого бронха или бронхиолы. Поражение более крупного бронха приведет к формированию заполненной секретом кисты, патогенетически связанной с деятельностью слизеобразующих желез бронха.

Врожденные и приобретенные кисты делят на неосложненные и осложненные. Кисты осложняются нагноением [30], прорывом в плевральную полость с формированием пневмо- и пиопневмоторакса. Процессы, осложняющие течение воздушных кист, встречаются значительно чаще при приобретенных кистах. Выделяют также "напряженные" кисты, при которых имеет место клапанный механизм [18, 31].

По морфологическим признакам строения стенок воздушные кисты подразделяются [32, 35] следующим образом:

- бронхиоларные кисты (имеющие в стенке элементы мелких бронхов и бронхиол, выстланные респираторным эпителием);
- альвеолярные (выстланные альвеолярным эпителием);
- комбинированные бронхиоларно-альвеолярные (имеющие в стенке элементы бронхиол и альвеол);
- ложные (после абсцессов, травм, санированная туберкулезная каверна);
- мешковидной формы бронхо-бронхиолоэктазы (мешотчатые бронхоэктазы встречаются обычно на уровне более мелких бронхов, в которых хрящевой каркас слабо развит или отсутствует);
- паразитарные кисты (эхинококк и др.).

По размеру воздушные кисты легких классифицируются по-разному [18, 41–43]. Наиболее логичной представляется следующая градация: воздушные полости < 1 см — блебы (мелкие кисты); от 1 до 5 см — кисты или буллы средних размеров; от 5 до 7 см — крупные кисты или буллы; > 7 см в диаметре — кисты или буллы гигантских размеров.

Гигантские воздушные кисты легких, именуемые "баллонными" встречаются редко [8, 30, 44–48]. По

мнению ряда авторов, гигантские воздушные кисты легких обычно являются дизонтогенетическими образованиями, возникающими при остановке роста бронхов в период развития вторичных бронхиальных ветвей, между 3-м и 5-м мес. внутриутробного развития. В это время происходит вздутие тех бронхиальных ветвей, рост которых приостановился, и образуются крупные полости [20, 34–36, 38, 39]. Но эти авторы не дают ответа на вопрос, почему гигантские кисты выявляют у взрослых, а не у детей. По мнению других авторов [40, 40], в происхождении гигантских воздушных кист существенная роль принадлежит различным нарушениям бронхиолярной проходимости с образованием нагнетательно-клапанного механизма. Такие кисты нередко имитируют СП [30, 49–51].

В иностранной литературе описано "плацентоподобное изменение легких" (плацентизация) [46, 47, 52–56], встречающееся в тяжелых случаях, чаще при гигантской буллезной эмфиземе легких (синдром исчезающего легкого). Плацентоподобная трансформация легочной паренхимы — термин, обозначающий специфическую гистологическую картину, которая характеризуется формированием плацентоподобных папиллярных структур в легочной паренхиме, что напоминает гистологическое строение плаценты на ранних сроках беременности. О плацентоподобном буллезном повреждении легкого впервые было сообщено *T.M. McChesney* в 1978 г. [55], после чего в 1994–1995 гг. *E.J. Mark* [48] и *M.E. Fidler* [46] описали еще 7 подобных случаев. Причем *T.M. McChesney* и *M.E. Fidler* использовали термин "плацентарная трансформация (метаморфоз) легкого", а *E.J. Mark* использовал термин "плацентоподобное буллезное повреждение легкого". В этих редких случаях кистозные пространства, достигающие в размерах ≥ 20 см, могут быть одно- или многокамерные, плацентоподобные изменения рядом расположенной легочной ткани состоят (как видно под микроскопом) из сосочков с отечной фиброваскулярной стромой, подобных плацентарным ворсинкам, содержащим пролиферирующие мелкие кровеносные сосуды, лимфоидные агрегаты, гладкомышечные клетки, жировую ткань. Эпителиальная выстилка папиллярных структур может быть представлена плоским, кубическим (чаще), призматическим эпителием. Эпителий, покрывающий плацентоподобные структуры, представляет собой респираторный эпителий (что подтверждается иммуногистохимически), который является митотически активным [57]. В связи с этим была выдвинута гипотеза, согласно которой активная пролиферация эпителиальных клеток при относительной стабильности стромального компонента ведет к образованию плацентарных ворсиноподобных структур. Эти разрастания эпителия являются вероятным объяснением появления папиллярных структур. В других исследованиях плацентарная трансформация патогенетически характеризуется как буллезная эмфизема с характерными дегенеративными изменениями [46–48], при которых структуры ворсин представлены

трансформированными межальвеолярными и интра-лобулярными перегородками. Помимо буллезной эмфиземы плацентоподобная трансформация легких описана у пациентов с фиброматозными гамартомами, папиллярной аденокарциномой, легочным липоматозом, синдромом *Swyer–James* (1-сторонняя эмфизема легкого или доли, связанная с локализованным бронхолиомом или бронхитом) [55, 56, 58, 59].

В заключение отметим, что эмфизема и воздушные кисты легких являются актуальной проблемой современной пульмонологии, при этом многие вопросы этиопатогенеза, классификации, патоморфологии и, особенно, морфогенеза патологических изменений требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Литература

1. Астафуров В.Н. Диагностика и лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса при буллезной эмфиземе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск; 1980.
2. Бинецкий Э.С. Материалы к изучению спонтанного пневмоторакса нетуберкулезной этиологии: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 1967.
3. Маев И.В. Эмфизема легких. Лечащий врач 2002; 10: 12–18.
4. Смоляр В.А., Стручков Ю.В. Некоторые общие вопросы буллезной эмфиземы легких. Грудная хир. 1985; 1: 40–43.
5. Вишневский А.А., Ганжа П.Ф., Николадзе Г.Д. Хирургическое лечение буллезной эмфиземы легких. Сов. мед. 1987; 6: 33–36.
6. Чучалин А.Г. Эмфизема легких. Рус. мед. журн. 1999; 17 (7): 811–815.
7. Кабанов А.Н., Астафуров В.Н., Косонок В.К. Буллезная эмфизема легких (обзор литературы). Грудная хир. 1985; 2: 73–82.
8. Кульнев С.В. Гигантская киста правого легкого. Вестн. хир. 1969; 103 (11): 143–152.
9. Тихонюк П.И., Миргородский М.В. Спонтанный пневмоторакс, осложнивший кисту. Пробл. туб. 1988; 7: 76–82.
10. Samilchuk E.I., Chuchalin A.G. Missense mutation of alpha1-antichymotrypsin and COPD. Lancet 1993; 342: 624.
11. Бусарова Г.А., Воробьев Л.П. Буллезная эмфизема легких. Тер. арх. 1990; 1: 103–107.
12. Васильев В.Н., Шаров Ю.К. Спонтанный пневмоторакс (этиология, диагностика, лечение). Вестн. хир. 1989; 6 (142): 132–134.
13. Гобечия К.Н. Неспецифический спонтанный пневмоторакс (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1970.
14. Муромский Ю.А., Бинецкий Э.С. и др. Патогенез и непосредственные исходы хирургического лечения спонтанного неспецифического пневмоторакса. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1993; 4: 34–38.
15. Вишневский А.А., Николадзе Г.Д., Ромашов Ю.В. Семейная буллезная болезнь легких, как причина спонтанного пневмоторакса. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1990; 6: 44–52.
16. Смаков Г. О наследственном спонтанном пневмотораксе. Врач 1997; 3: 17.
17. Самильчук Е.И. Роль наследственных факторов в возникновении хронических легочных заболеваний: Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1997.
18. Смоляр В.А. К вопросу о классификации буллезных поражений легких. Грудная хир. 1987; 4: 24–26.
19. Буйкин С.В., Пузырев В.П. Альфа1-антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. Бюл. СО РАМН 2004; 1: 92–111.
20. Маневич В.Л., Викулин П.Н. Нагноившиеся кисты легких. Грудная хир. 1970; 1: 69–77.
21. Нечаев В. И., Хованов А. В., Крылов В. В. Современный взгляд на проблему спонтанного пневмоторакса. Пробл. туб. 2001; 9: 59–66.
22. Алиева Т.А. Кисты легкого, осложненные спонтанным пневмотораксом. Хирургия 1960; 8: 92–95.
23. Бабичев С.И., Пласкин Л.Н., Грюнин В.Г. Спонтанный пневмоторакс. Хирургия 1991; 3: 45–52.
24. Вишневский А.А., Волков Г.М., Николадзе Г.Д. Современные взгляды на лечение спонтанного пневмоторакса при буллезной эмфиземе легких. Грудная хир. 1988; 2: 92–96.
25. Неусытин В. В., Зеленин М. М., Козлов Г. К. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса. Воен.-мед. журн. 1999; 2: 50–53.
26. Нечаев Э.А., Харитонов В.А. Неспецифический спонтанный пневмоторакс в неотложной хирургии. Вестн. хир. 1989; 12: 69–72.
27. Пахомов Г.Л. Хирургическое лечение буллезной болезни, осложненной пневмотораксом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент; 2000.
28. Порханов В.А., Мова В.С. Торакоскопия в лечении буллезной эмфиземы легких, осложненной пневмотораксом. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1996; 5: 47–52.
29. Agarwal R., Agarwal A.N. Bullous lung disease or bullous emphysema? Respir. Care 2006; 51 (5): 532–534.
30. Schramel F.M. Classification of cystic and bullous lung disease. Chest Surg. Clin. N. Am. 1995; 5: 701–716.
31. Reid L., Simon G. Unilateral lung transradiancy. Thorax 1962; 17: 230.
32. Зворыкин И.А. Кисты и кистоподобные образования легких (клиника, диагностика, лечение и отдаленные результаты разных методов лечения). Л.: Медицина; 1959.
33. Wakabayashi A., Brenner M., Wilson A.F. Thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax using carbon dioxide laser. Ann. Thorac. Surg. 1990; 50: 786–790.
34. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани. Педиатрия 1999; 1: 49–54.
35. Евстигнеев Ю.А. Клинические, рентгенологические и морфологические параллели при кистах легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент; 1967.
36. Исаков Ю.Ф., Гераськин В.И., Матвеев Ю.К. Хирургическое лечение врожденных кист легких у детей. Хирургия 1971; 4: 9–15.
37. Климанский В.А. К вопросу о патогенезе бронхоэктазов у детей. Арх. пат. 1968; 10: 82–85.
38. Левашев Ю.Н., Ширяева К.Ф., Никитина В.В. Наследственно-генетические аспекты кистозной гипоплазии и приобретенных бронхоэктазий. Клин. мед. 1983; 61 (12): 105–113.
39. Мухин Е.П. Классификация пороков развития легких. Вестн. хир. 1973; 12: 104–105.
40. Рыжков Е.В. Дизонтогенетические и приобретенные хронические неспецифические заболевания легких. М.: Медицина; 1968.
41. Казак Т.И. Неспецифические осложнения первичного туберкулеза и хронические неспецифические заболевания легких: Дис. ... д-ра. мед. наук. Свердловск; 1968.

42. Харитонов В.А. К вопросу о воздушных кистах легкого. Врач. дело 1983; 7: 15–22.
43. Осийский И.Ю., Чацкий Я.А., Резник Д.Б., Жорницкий Я.А. К дифференциальной диагностике гигантских субплевральных кист легкого и спонтанного пневмоторакса. Грудная хир. 1974; 1: 115–122.
44. Федосеев В.А., Семенова Л.Н. Нагноившаяся гигантская киста легкого. Вестн. хир. 1983; 8 (131): 54–55.
45. Харитонов В.А., Кочуков В.М. Диагностика и тактика лечения при гигантских воздушных кистах легких. Врач. дело 1988; 7: 13–22.
46. Fidler M.E., Koom M., Sebek B. et al. Placental transmogrification of the lung, a histologic variant of giant bullous emphysema: clinicopathological study of three further cases. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19: 563–570.
47. Horsley E. A. Unilateral giant bullous emphysema with placental transmogrification of the lung. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 226–228.
48. Mark E.J., Muller K.M., McChesney T. et al. Placentoid bullous lesion of the lung. Hum. Pathol. 1995; 26: 74–79.
49. Коломнец А.Я., Лантева В.М. Гигантская воздушная киста легкого, симулирующая спонтанный пневмоторакс. Вестн. хир. 1982; 3: 96–102.
50. Щиглик Г.М. Воздушная киста легкого, симулирующая спонтанный пневмоторакс. Пробл. туб. 1973; 2: 82.
51. Waseem M., Jones J., Brutus S. et al. Giant bulla mimicking pneumothorax. J. Emerg. Med. 1994; 29 (2): 155–158.
52. Brevetti G.R., Clary-Macy C., Jablons D.M. Pulmonary placental transmogrification: diagnosis and treatment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999; 118: 966–967.
53. Kronz J.D., Palmer C., Askin F.B. Placental transmogrification of the lung. Arch. Pathol. Lab. Med. 1999; 123: 856.
54. Cavazza A. Placental transmogrification of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of two cases, with particular emphasis on the interstitial clear cells. Hum. Pathol. 2004; 35 (4): 517–521.
55. McChesney T.M. Placental transmogrification of the lung: a unique case with remarkable histopathologic features. Lab. Invest. 1979; 40: 245–246.
56. Xu R., Murray M. Placental transmogrification of the lung is a histologic pattern frequently associated with pulmonary fibrochondromatous hamartoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 126 (5): 562–566.
57. Hano H., Shunjin C., Ushigome S. et al. Papillary adenocarcinoma arising in placentoid bullous lesion of the lung. Report of a case with immunohistochemical study. Arch. Pathol. Lab. Med. 1998; 122: 915–919.
58. Hochholzer L., Moran C.A., Koss M.N. Pulmonary lipomatosis: a variant of placental transmogrification. Mod. Pathol. 1997; 10: 846–849.
59. Marchevisky A.M., Guintu R., Koss M. et al. Swyer-James (MacLeod) syndrome with placental transmogrification of the lung: a case report and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004; 129 (5): 686–689.

Поступила 23.05.08
 © Филатова А.С., Гринберг Л.М., 2008
УДК 616.24-007.63

Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

G.B.Fedoseev, V.I.Trofimov, E.I.Rovkina, V.K.Yakovleva

Bronchial asthma and respiratory tract infection: diagnosis and treatment

Проблема влияния инфекционных агентов на больных бронхиальной астмой (БА) является сложной и далекой от разрешения. Спектр представлений об участии инфекции в формировании и развитии БА чрезвычайно широк — от отрицания патогенного влияния и предположения о протективном влиянии инфекции в отношении аллергии до признания ведущей роли в развитии этого заболевания [1]. Разногласия касаются, прежде всего, роли бактериальной инфекции в формировании воспаления органов дыхания у больных БА. Патогенная роль вирусов и грибов при возникновении и дальнейшем развитии БА признается практически всеми исследователями. В отношении роли вирусной инфекции это находит отражение в международных рекомендациях, в которых указывается на необходимость проведения противовирусной вакцинации больным БА. Необходимость бактериальной эрадикации в комплексном лечении БА в международных рекомендациях не упоминается. Правильно ли это?

В 1964 г. в монографии "Бронхиальная астма" П.К.Булатов указывал на то, что у 96 % больных как в начале заболевания, так и в последующем БА связана с причинами токсикоинфекционного характера, среди которых у 78,6 % был грипп, у 78,2 % — острый хронический бронхит и его обострения, у 36,8 % — ангина и обострение хронического тонзиллита, у 56,4 % — обострение хронической пневмонии, у 21,4 % — бронхопневмония, у 9,4 % — обострение прочих инфекционных заболеваний органов дыхания [2]. Знаменательно то, что через 40 лет В.Н.Федосеева также оценивает роль инфекции в формировании и развитии БА. По ее мнению [3], инфекционно-аллергическая БА является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у взрослых, составляя в разных регионах от 66 до 90 % всех выявленных случаев БА.

Для более полного представления о роли инфекционных агентов в формировании БА целесообразно проанализировать влияние инфекции на плод и здоровье новорожденного, начиная с периода беременности. Патологическое течение беременности и родов, перенесенные матерью во время беременности инфекционные заболевания, включая острые рес-

пираторные вирусные инфекции (ОРВИ), способствуют раннему воздействию аллергенов на новорожденного и возникновению аллергических заболеваний, атопического дерматита и синдрома бронхиальной обструкции [4]. Во время беременности антенатальной сенсibilизации плода способствует нарушение фетоплацентарного барьера вследствие ОРВИ у матери [5].

На основании результатов проведенных исследований было высказано предположение о том, что вирусная инфекция, перенесенная в раннем возрасте, является отправной точкой в развитии атопии [5]. Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета ребенка в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов [5].

В результате 6-летнего наблюдения за 880 детьми было показано, что при наличии наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям вирусная инфекция может влиять на развитие аллергической сенсibilизации с увеличением общего и специфических IgE-антител (иммуноглобулинов Е) [6]. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона- γ (INF- γ), развитию гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к неинфекционным аллергенам. Респираторная инфекция является фактором риска развития БА в детском возрасте [5].

В зависимости от возраста пациента установлены наиболее частые причины развития бронхообструктивного синдрома (БОС) [7]. Так, у детей до 2 лет основным заболеванием, приводящим к появлению свистящих хрипов в легких, является бронхиолит респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) этиологии. У детей старше 2 лет преобладающими возбудителями, обуславливающими развитие БОС, являются риновирусы, а основным фактором риска возникновения БОС при ОРВИ становится наличие аллергических заболеваний. По данным, полученным в г. Екатеринбурге, каждый 5-й вызов педиатрической

бригады по поводу болезней органов дыхания осуществляется в связи с острой обструкцией дыхательных путей [8]. В этой группе из общего числа детей с БОС 22 % составили больные с обострением БА на фоне ОРВИ.

Представленные данные подтверждают ведущую роль инфекционного фактора в возникновении БОС у детей. Респираторные вирусы и бактерии создают в дыхательном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов. Острая респираторная инфекция провоцирует обострение основного заболевания у подавляющего большинства детей с БА [9]. Приступ БА на фоне респираторной инфекции у детей обусловлен следующими причинами:

- усилением аллергического воспаления бронхов за счет респираторной инфекции;
- увеличением бронхиальной гиперреактивности;
- нарушением нейрогенной регуляции бронхоспазма;
- повреждающим действием вирусов на эпителий дыхательных путей [9].

Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей больных БА детей являются вирусы парагриппа 1–3-го типов, гриппа, риновирусы, аденовирусы, РСВ и др. [9].

Сенсибилизация к бактериальным аллергенам, по данным кожных скарификационных проб, была выявлена у 28 % больных БА детей, из них у 30–40 % определялись высокие титры специфических IgE к бактериальным аллергенам [9]. Сенсибилизация к грибам типа *Candida albicans* была обнаружена у 17 % из них, к грибам *Aspergillus* — у 10,7 %. Было установлено, что наличие очагов хронической инфекции, преимущественно в носоглотке, повышает степень сенсибилизации в связи с персистенцией респираторных вирусов в лимфоидной ткани [9].

Анализируя роль инфекции, в частности бактериальной, у взрослых пациентов с БА целесообразно остановиться на сочетании БА с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), участие бактериальной инфекции в развитии и прогрессировании которой хорошо доказано. В связи с этим уместна ссылка на мнение *Е.И.Шмелева* относительно сочетания БА и ХОБЛ: "Особую (весьма существенную) популяцию составляют больные, сочетающие в себе обе болезни. Обычно это лица старше 35 лет, с длительным анамнезом одной из болезней. Чаще ХОБЛ присоединяется к БА, чем наоборот. При присоединении ХОБЛ прослеживается длительное воздействие факторов риска (курение, профессиональные и бытовые вредности). При длительном наблюдении за этими больными отмечается неуклонное прогрессирование дыхательной недостаточности, снижается эффективность кортикостероидов, ранее бывших высокоэффективными. Для больных характерно снижение переносимости физической нагрузки. У этих пациентов по сути происходит суммация признаков обоих заболеваний" [10].

В 1980 г. нами был предложен термин "инфекционнозависимая бронхиальная астма" для больных, у которых возникновение и развитие БА тесно свя-

зано с инфекционным воспалением в органах дыхания [11]. По данным *Л.М.Можиной и др.*, у 94,7 % больных БА имелся сопутствующий хронический бронхит (ХБ) [12]. Из их числа необструктивный бронхит зарегистрирован у 53,2 % и ХОБЛ — у 46,8 % больных.

При микробиологическом исследовании бронхиальных смывов у больных поздней эндогенной неаллергической БА условно-патогенная и сапрофитная микрофлора (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria*) была выявлена в 42 % случаев [13]. Было установлено, что у больных с поздней эндогенной неаллергической БА, особенно с локальными посттуберкулезными изменениями в бронхолегочной системе, на фоне патогенного воздействия респираторной вирусной инфекции отмечается присоединение бактериальной микрофлоры и формирование вирусно-бактериальных ассоциаций, что приводит к более длительному и тяжелому течению БА.

Н.Палеев и Н.Черейская [14] считают, что в пожилом возрасте грань между ХОБЛ и БА в значительной степени стирается. Повседневная клиническая практика подтверждает правильность этого мнения. Сочетание БА с ХОБЛ формирует инфекционнозависимый клинко-патогенетический вариант БА.

По нашим данным, инфекционная зависимость имеется у 41,9 % больных БА. Диагностика наличия и выраженности инфекционного процесса в органах дыхания у больных ХОБЛ и БА необходима для решения вопроса об антибактериальной терапии. Установлено, что полноценная эрадикация инфекционных агентов формирует длительную и полноценную ремиссию.

Инфекционные агенты, выявляемые при обследовании больных ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА

Вирусы

Большинство респираторных вирусов вызывают сходную картину воспалительных реакций и способны поражать практически все отделы респираторного тракта от верхних дыхательных путей до альвеол. Однако у каждого вируса имеется преимущественная, излюбленная локализация: грипп проявляется как ринофарингит, ринофаринголарингит, трахеит, бронхит, пневмония; парагрипп — как ларингит; аденовирусы — как ринофаринготонзиллит, ринофарингоконъюнктивит, тонзиллит, пневмония; РСВ — как ринофарингит, бронхит, бронхиолит; риновирусы — как ринит; герпес и цитомегаловирус — как пневмония [15].

По мнению *Л.И.Дворецкого*, вирусы являются причиной обострения ХОБЛ и ХБ у 20–25 % больных, у 50–60 % обострения связаны с бактериями, а в 25–30 % случаев вызваны неинфекционными факторами [16]. Вероятнее всего, различие в вирусологической картине, полученной в разных исследованиях, связаны с эпидемиологическими вариациями респираторных вирусных инфекций.

Бактерии

Бактериальные патогены выявляются у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ. Наиболее часто обнаруживаются 3 микроорганизма: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [17]. Бактерии являются причиной обострения ХОБЛ и ХБ у 50–60 % больных. К основным бактериальным патогенам у этих больных принадлежат *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*, на долю которых приходится до 70 % обострений [16]. *Mycoplasma pneumoniae* определялась у 6–8,7 % больных ХОБЛ, *Chlamydia pneumoniae* — у 7,2 % пациентов с ХОБЛ [18].

Профессор Ю.К.Новиков суммировал литературные данные о частоте участия бактерий в обострении хронического бронхита (табл.1) [19].

Бактерии и вирусы

У 90 % пациентов с острым бронхитом затяжного течения и рецидивирующим бронхитом (относятся к категории часто и длительно болеющих) имелась респираторная вирусная инфекция, в 81 % случаев при наличии эндобронхита сочетавшаяся с *Str. pneumoniae* и в 13 % — с *H. influenzae* [20]. По мнению Л.И.Дворецкого, наиболее частыми возбудителями инфекции при обострениях хронических обструктивных заболеваний легких являются пневмококк, гемофильная палочка, *Moraxella*, вирусы (гриппа, парагриппа, риновирусы) [21]. В исследовании Л.Н.Можжиной и др. [12] среди 284 взрослых больных БА одним из главных факторов риска, способствовавших возникновению БА, у 94,7 % больных была персистирующая бронхолегочная инфекция, у 31,7 % — патология носоглотки (полипоз носа, хроническая риносинусопатия, искривление перегородки носа); 42,8 % больных мужчин курили.

По нашим данным (Г.Б.Федосеев, Г.П.Хлопотова), полученным на основании тщательного многолетнего клинико-лабораторного и инструментального изучения и лечения 260 больных БА, у 24,2 % пациентов заболевание имело инфекционнозависимый характер, который у 17,7 % сочетался с другими клинико-патогенетическими вариантами течения БА [22]. Всего инфекционная зависимость отмечалась у 41,9 % больных. Клинически инфекция органов дыхания была связана с хроническим бронхи-

Таблица 1
Этиология бактериального обострения ХБ

Возбудители	Частота встречаемости, %
<i>H. influenzae</i>	25–58
<i>Str. pneumoniae</i>	7–57
<i>B. catarrhalis</i>	8–22
<i>H. parainfluenzae</i>	20–30
<i>P. aeruginosa</i>	18
<i>P. aeruginosae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i>	30–64
<i>M. pneumoniae</i>	До 8
<i>Ch. pneumoniae</i>	7–22
Вирусы	20–30

Таблица 2

Результаты посевов смывов из бронхов, взятых при бронхоскопии и определения IgE к бактериям в сыворотке крови больных БА

Бактерия	Получен рост, %	Определены IgE, %
<i>Str. pneumoniae</i>	22,4	23,1
<i>S. aureus</i>	10,4	69,2
<i>S. epidermalis</i>	13,8	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,7	7,7
<i>Neisseria perflata</i>	29,3	85,7

том, очагами инфекции в ЛОР-органах и респираторной вирусной инфекцией. Все пациенты с БА с наличием активной бактериальной инфекции в органах дыхания наряду с общепринятой терапией получали антибактериальные препараты с неизменно положительным результатом.

По данным, полученным А.Г.Чучалиным и др., у 78,9 % больных БА в сыворотке крови были выявлены антигены *M. pneumoniae*, и у 31 % больных антитела к *Chlamydia pneumoniae*. Микст-инфекции были обнаружены у 87,5 % пациентов с тяжелым обострением БА, при обострениях средней тяжести — в 63,6 % случаев [23].

Результаты исследований, проведенных Е.И.Ровкиной в 2002 г., подтвердили инфицированность бронхов у больных БА и наличие у них иммунного ответа на инфекцию в бронхах (табл. 2).

Повышенный интерес в последние годы привлекает определение роли *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в этиологии и патогенезе БА. В работе Р.Ф.Хамитова и др. антитела к *Ch. pneumoniae* в диагностическом титре были выявлены у 37 % и к *M. pneumoniae* — у 38 % больных БА [24]. Хламидийная клетка вырабатывает антилизосомальные ферменты, препятствует переваривающей активности фагосом, тем самым резко снижая эффективность фагоцитоза, что сопровождается внутриклеточным паразитированием и выделением в пораженный орган большого количества медиаторов воспаления [9].

Колонизация микрофлорой бронхиального дерева часто сочетается с дисбактериозом кишечника [26]. Имеются данные о значимости *Helicobacter pylori* (НР) в возникновении и развитии аллергической патологии. В исследовании И.А.Карельской и В.К.Игнатъева [27] у 89,2 % больных хронической крапивницей и БА выявлена инфекция НР, у 96,7 % имелись нарушения микробиоценоза, а уровень общего IgE коррелировал с активностью аллергического процесса и уровнем антигеликобактерных антител. Была отмечена положительная динамика течения аллергической патологии при эрадикации НР-инфекции.

Особенности патогенного влияния микроорганизмов

Особенности воспалительных реакций организма при вирусной персистенции чрезвычайно разнообразны, вариабельны и зависят от многих факторов, связанных как с макро-, так и микроорганизмами [15]:

- 1) снижение фагоцитирующей способности клеток в фазе обострения;

- 2) повышение уровня Т-лимфоцитов (СД8), обладающих, в основном, супрессорными и цитотоксическими свойствами;
- 3) значительное повышение уровня специфических противовирусных антител класса М и G, что способствует формированию избыточного количества циркулирующих иммунных комплексов с последующим нарушением проницаемости эндотелия мелких сосудов, выраженным протеолитическим воздействием на ткань легкого, поражением канальцев почек;
- 4) снижение вируснейтрализующей активности антител из-за их низкого функционального потенциала;
- 5) снижение уровня натуральных киллеров, запаздывание в сроках их активации, уменьшение функциональной активности;
- 6) снижение уровней $INF-\beta$ и $INF-\gamma$;
- 7) уменьшение способности лейкоцитов к выработке $INF-\alpha$;
- 8) длительная активация макрофагов под влиянием персистирующих вирусных агентов, резервация и диссеминация вируса.

А.Г.Чучалиным подробно описаны механизмы повреждающего действия респираторных вирусов у больных БА [28].

1. Одним из механизмов повреждающего действия вирусов является развитие нейрогенного воспалительного процесса, в который вовлекаются неадренергическая и нехолинергическая иннервация. Нейрогенный воспалительный процесс сопровождается выходом нейромедиаторов (субстанция П и другие нейрокины), которые усугубляют процесс дисфункции М-холинергических и β -адренергических рецепторов, — ведущие механизмы развития БА.
2. Повреждается эпителий респираторного тракта вплоть до его гибели и слущивания, снижается трахеобронхиальный клиренс, возрастает проницаемость эпителиального барьера, ослабевают механизмы защиты слизистой оболочки от воздействий поллютантов, вирусов, грибов и бактерий, часто к вирусному повреждению присоединяются бактериальная колонизация и персистенция вирусов в эпителиальном покрове.
3. Вирусный воспалительный процесс сопровождается повышением активности медиаторов воспаления, уровня цитокинов и свободных радикалов. В процесс вовлекается арахидоновая кислота, ее метаболизм осуществляется преимущественно по липооксигеназному пути. Все это способствует формированию и прогрессированию воспаления и обструкции бронхов.
4. В патологический процесс при вирусном повреждении респираторного тракта вовлекаются иммунные клетки, цитокины, активируется синтез адгезивных молекул. Нарушается синтез IgE. При персистенции респираторно-синтициального вируса происходит синтез специфических антивирусных антител (IgE).

Многогранное негативное влияние бактерий как на этапе возникновения, так и в процессе развития

ХОБЛ и БА изложено в обстоятельном обзоре Е.И.Шмидт и В.В.Тец [29].

1. Бактериальные антигены редко выступают в качестве аллергенов, бактерии могут играть роль мощного модулятора реактивности организма по отношению к другим аллергенам и, таким образом, выполняют функцию триггерных факторов.
2. Нарушение барьерной функции слизистых оболочек в результате как прямого микробного повреждения, так и местного воспаления в ответ на инфекцию облегчает процесс проникновения аллергенов в организм. Это имеет особое значение при бактериальных инфекциях респираторного тракта.
3. Широко распространенные возбудители респираторных инфекций, такие как *Str. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* и др., обладают набором факторов вирулентности, способствующих ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхолегочного эпителия и нарушении его проницаемости.
4. БА и другие аллергические заболевания респираторного тракта способствуют развитию вторичных бактериальных инфекций [30].
5. В ряде работ показана способность бактерий влиять как на раннюю, так и на позднюю фазы атопической реакции.
6. Продукты бактериального происхождения могут индуцировать (прямо или опосредованно через стимуляцию иммунокомпетентных клеток) выделение гистамина тучными клетками и базофилами.
7. Свойством стимулировать аллерген-независимое освобождение гистамина характеризуются различные компоненты клеточных стенок бактерий.
8. Установлена способность цельных бактерий и их компонентов усиливать освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов под действием причинного аллергена и других неиммунологических стимулов, существенно повышая чувствительность организма к действию аллергена.
9. Многие грамотрицательные бактерии — как патогенные и условно-патогенные, так и комменсалы, колонизирующие преимущественно слизистые оболочки респираторного тракта, синтезируют и секретируют гистамин. Количество гистамина, продуцируемое микробами, оказывается достаточным для того, чтобы вызвать повреждение эпителия, приводящее к гиперреактивности бронхов и бронхоспазму.
10. Различные факторы вирулентности многих условно-патогенных и патогенных бактерий вызывают активацию системы комплемента по альтернативному пути. При этом происходит образование и накопление анафилатоксинов — компонентов C3a и C5a, которые усиливают активность микробицидных механизмов макрофагов, а также способны активировать тучные клетки и базофилы и вызывать их IgE-независимую дегрануляцию, т. е. способствуют реализации основного механизма аллергии.
11. Острая воспалительная реакция при бактериальной инфекции индуцируется инфекционным

агентом, а затем поддерживается при участии иммунных механизмов. Как следствие взаимодействия моноцитов / макрофагов с объектами фагоцитоза, происходит индукция синтеза и секреция ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, фактора некроза опухоли- α , интерферонов. Эти цитокины рекрутируют в очаг воспаления фагоциты и лимфоциты, включая Т-лимфоциты, которые являются продуцентами цитокинов, способных поддерживать воспалительную реакцию в очаге инфекции. Воспаление инфекционной природы может способствовать усилению и усугублять тяжесть течения атопической воспалительной реакции.

12. Патогенные и условно-патогенные бактерии способны индуцировать воспалительную реакцию путем стимуляции синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления эпителиальными клетками, клетками эндотелия, фибробластами, а также экспрессии адгезивных молекул на мембране эпителиоцитов и клеток эндотелия. Такой способностью обладают многие возбудители респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* и др.), которые вызывают быстрое накопление гранулоцитов и макрофагов в очаге инфекции. Следует отметить, что хроническая колонизация бронхов этими бактериями характерна для БА.
13. Развитие местного воспаления под действием бактерий усугубляет проявления атопических реакций за счет неспецифических механизмов повышения чувствительности к действию молекул-эффе́кторов, в частности гистамина.
14. Аллергическое воспаление способствует колонизации пораженных участков кожи или слизистых оболочек дыхательных путей бактериями, в т. ч. условно-патогенными. В результате формируется порочный круг: микробная инфекция способствует проявлению аллергии и наоборот.
15. Колонизация нижних отделов бронхов условно-патогенными бактериями приводит к модификации ведущего иммунопатологического механизма. Развитие хронического воспалительного процесса в бронхах может поддерживаться бактериальной инфекцией. При этом инфекционный агент (в основном условнопатогенные бактерии), выполнявший первоначально триггерную функцию, становится ведущей причиной обострения заболевания.

У пациентов БА диагностируется микогенная аллергия. Сенсибилизация к грибам типа *Candida albicans* была обнаружена у 17 % больных БА детей, к грибам *Aspergillus* — у 10,7 % из них [9]. При микологических исследованиях мокроты и / или промывных вод из бронхов у больных ХБ грибы рода *Candida* в диагностических титрах высевали в 24 % и в недиагностических титрах — в 20 % случаев, грибы рода *Penicillium* — в 13 и 17 % случаев соответственно [31].

Колонизация микрофлорой бронхиального дерева часто сочетается с дисбактериозом кишечника [32],

при этом возможно усиленное выведение с фекалиями обладающего антигистаминным свойством лизоцима и снижение продукции поврежденной слизистой гистидазы, что приводит к повышению концентрации гистамина в крови [33]. Дисбиотические нарушения ведут к повышению проницаемости кишечной стенки для токсинов и аллергенов различного происхождения.

Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника могут рассматриваться как факторы патогенеза БА у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. По данным А.В.Клеменова и В.Л.Мартынова, у 86,8 % больных БА при наличии хронической дуоденальной недостаточности имеется нарушение микробного пейзажа толстой кишки [34].

Стимулирование БА антигенами возбудителей паразитарных инвазий

Установлено, что в формировании патологического процесса при паразитозах (гельминтозах и наиболее распространенной инвазии простейшими — лямблиозе) большую роль играют аллергические реакции немедленного и замедленного типов, определяя стереотипность клиники и сходство с аллергическими заболеваниями [35]. В инвазированном организме происходят IgE-зависимое воспаление, активация фагоцитоза, пролиферация эозинофилов, цитотоксическое действие, усиление активности бокаловидных клеток, т. е. наблюдается каскад реакций, направленных на гибель и элиминацию паразита. Сенсибилизация организма хозяина в процессе взаимодействия с паразитом приводит к появлению аллергического воспаления во многих тканях, в т. ч. и в органах дыхания [36].

Анализ сопутствующей патологии выявил высокий процент больных с паразитарной инвазией [12]. У 34,7 % пациентов с БА обнаружен описторхоз. При таком сочетании БА характеризуется тяжелым, нестабильным течением, расширяется спектр аллергенов, отмечается рефрактерность к проводимой терапии. Лямблиоз был диагностирован у 52,7 % больных БА детей. У 14,6 % пациентов описторхоз сочетался с лямблиозом. Таким образом, роль дисбактериоза кишечника и паразитозов в развитии воспаления при БА становится все более очевидной [35, 36].

Последовательность развития повреждения органов дыхания при формировании ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА

Не вызывает сомнения роль наследственной предрасположенности к формированию под влиянием внешних неблагоприятных факторов повреждений, присущих ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА. К числу врожденных биологических дефектов, обуславливающих возникновение ХОБЛ, относят дефицит α_1 -антитрипсина и других антипротеолитических факторов, низкую активность антиоксидантной

системы, дефекты мукоцилиарного клиренса, системного и местного иммунитета. Общеизвестна роль фактора наследственности в формировании БА и других аллергических заболеваний.

Предрасположенность к рецидивирующим инфекционным респираторным заболеваниям, БОС и аллергическим заболеваниям новорожденного формируется во время беременности и может быть вызвана респираторными заболеваниями беременной. В детском возрасте основной причиной БОС, который в последующем клинически проявляется БА, является рецидивирующая респираторная вирусная инфекция.

Основной внешней причиной возникновения ХБ и ХОБЛ является воздействие на бронхи вредных примесей во вдыхаемом воздухе и, в первую очередь, табачного дыма. Даже пассивная экспозиция табачного дыма на детей первых лет жизни способствует развитию рецидивирующего синдрома обструкции бронхов. Существенное патогенное влияние оказывают агрессивные производственные факторы (запыленность и загазованность рабочих мест), а также загрязненность воздушного бассейна. Большую роль в развитии ХБ и ХОБЛ играет патология ЛОР-органов в связи с нарушением кондиционирующей и очищающей функций носа и как возможный источник распространения в дистальные отделы респираторного тракта инфекционных агентов. Перечисленные выше факторы формируют изменения, которые сопровождаются обтурацией бронхов, нарушением клиренса их содержимого, снижением общей и местной противоинфекционной резистентности. Все это способствует развитию внутрибронхиальной инфекции. В последующем патологический процесс в бронхах продолжает развиваться под воздействием как внешних агрессивных факторов, так и внутрибронхиальной инфекции на фоне врожденной предрасположенности к ним.

Решающую роль в развитии ХБ и ХОБЛ играет нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата. Гиперсекреция слизи (один из ранних признаков ХБ) сочетается с изменением реологических свойств бронхиального секрета, который становится более вязким и плотным. Известно, что респираторные вирусы, бактерии, токсические вещества имеют тропность к реснитчатым клеткам и клеткам Клара и повреждают их, формируя мукоцилиарный стаз [37]. Хронический воспалительный процесс в бронхах сопровождается дисбалансом в системах протеиназы—ингибиторы протеиназ и оксиданты—антиоксиданты. В результате местного истощения антипротеазного потенциала и оксидативного стресса разрушаются структурные элементы альвеол и формируется центриацинарная эмфизема, нарушается целостность соединительнотканного каркаса и микроциркулярного русла, уменьшается число эпителиальных реснитчатых клеток, происходит замещение их бокаловидными клетками, развивается гиперплазия слизистых желез, изменяется состав слизи, снижается эскалаторная функция ресничек, уменьшается содержание сурфактанта и др. При

обострении ХБ и ХОБЛ, которые часто сочетаются с инфекционнозависимой БА, усугубляется инфекционный воспалительный процесс. Воспалительный процесс и другие особенности патогенеза ХБ, ХОБЛ и инфекционнозависимой БА (гиперсекреция, сенсibilизация, бронхоспазм, обструкция бронхов и др.) нарушают клиренс микроорганизмов и аллергенов, что способствует персистенции и прогрессированию инфекции [37], наиболее частыми возбудителями которой являются респираторные вирусы, пневмококки и *H. influenzae*. Частота и тяжесть бактериальных инфекций коррелируют с тяжестью БА.

Особенности течения инфекционнозависимой БА

Обострению инфекционнозависимой БА обычно предшествуют ОРВИ, острый бронхит, пневмония, обострение ХБ, ХОБЛ, синусита [22]. Варианты инфекционного воспаления органов дыхания у больных БА многообразны, их можно разделить на 2 группы:

- 1) клинические состояния, при которых инфекционное воспаление проявляется обострением БА и клинически выраженным активным инфекционным воспалительным процессом (ОРВИ, обострение ХОБЛ и ХБ, пневмония и др.);
- 2) клинические состояния, при которых инфекционное воспаление выражается обострением БА, а какие-либо признаки клинически выраженного активного инфекционного процесса отсутствуют. Диагностика инфекционной зависимости в данном случае затруднена.

Инфекционнозависимый вариант БА чаще встречается у больных старше 35–40 лет. У таких пациентов БА протекает более тяжело, чем атопическая. Приступы удушья характеризуются меньшей остротой развития, продолжаются дольше, хуже купируются. Основным проявлением дыхательного дискомфорта является сухой или с небольшим количеством мокроты кашель. Кашель, удушье часто возникают в ночное время. Имеются разной степени выраженности симптомы активного воспаления: субфебрильная, реже фебрильная температура тела, озноб, зябкость, потливость, особенно ночью, преимущественно в области верхней части спины, шеи, затылка. Даже после купирования приступа удушья дыхание остается жестким с удлинненным выдохом, сохраняются рассеянные сухие хрипы. По данным исследования функционального состояния органов дыхания, имеются обструктивные нарушения вентилиции, которые не восстанавливаются полностью после ингаляции симпатомиметика. Рентгенологически по мере прогрессирования заболевания появляются признаки повышенной воздушности легких: усиление прозрачности легочных полей, уплощение диафрагмы.

При наличии активного инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания при исследовании крови может регистрироваться лейкоцитоз, увеличение СОЭ и С-реактивного белка, повышение содержания β - и γ -глобулинов. Может появляться

мокрота, гнойный характер которой подтверждается цитологическим исследованием по преобладанию в мазке нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Характерны также эозинофилия крови и наличие эозинофилов в мокроте.

Значение антибактериальной терапии

По мнению *Е.И.Шмелева*, решающее значение в купировании обострения ХОБЛ имеет антибиотикотерапия [38]. Появление гнойных элементов в мокроте при обострении ХОБЛ считается достаточным аргументом для начала антибактериальной терапии (GOLD, 2004 г.). Как и при других инфекциях дыхательных путей, антибактериальная терапия изначально назначается до выяснения причинного фактора, т. е. эмпирически. Обоснованность такого подхода была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 372 случаев обострения ХОБЛ, проведенном *N.Anthorlisen et al.* [39].

Принять решение о необходимости антибактериальной терапии только по наличию гнойной мокроты весьма трудно. При тяжелом обострении ХОБЛ и БА у больных с острой дыхательной недостаточностью наблюдается не усиление выделения мокроты, а ее задержка, что делает невозможным оценку ее гнойности. Учитывая непосредственную угрозу жизни при развитии острой дыхательной недостаточности, все эти пациенты должны получать антибиотики.

Цель антибиотикотерапии при инфекционных обострениях ХОБЛ и БА заключается в эрадикации возбудителя. Выявлена четкая зависимость между степенью эрадикации и клинической эффективностью антибиотиков у больных ХОБЛ [40]. Необходимость эрадикации возбудителя с помощью антибактериальной терапии отвечает гипотезе падения и подъема, по которой воспалительный процесс дыхательных путей вызывается большим числом микроорганизмов (высокая бактериальная нагрузка), концентрация которых превышает определенный порог. При достижении порогового количества микроорганизмов происходит клиническая манифестация обострения. В случаях полной эрадикации возбудителя время, требующееся для последующего превышения порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительную ремиссию.

Особое внимание нужно обратить на причины отсутствия эффекта антибактериальной терапии больных ХОБЛ. Среди них называются [41]:

- выбор неадекватного антибактериального препарата;
- не достигнута полная эрадикация;
- резистентность возбудителей к антибиотику;
- недостаточный контакт между врачом и больным;
- ошибочный диагноз.

Лечение антибактериальными препаратами показано больным БА только при наличии инфекционнозависимого варианта течения болезни. Обострению инфекционнозависимой БА предшествует

инфекционный эпизод в виде ОРВИ, острого бронхита, пневмонии, обострения ХБ, ХОБЛ, синусита, отита [42]. По мнению *В.Е.Ноникова* [43], наличие острой или хронической инфекции органов дыхания, предшествующей и сопутствующей обострению БА, определяет целесообразность применения антибактериальных препаратов для лечения больных БА в комплексе с общепринятыми методами терапии. В педиатрической практике необходимо использовать антибактериальную терапию в комплексном лечении БА и при доказанной бактериальной природе имеющейся респираторной инфекции [9].

Инфекционнозависимый вариант БА может формироваться самостоятельно или на фоне атопического и других клинко-патогенетических вариантов БА, но в любом случае должен быть поставлен диагноз того заболевания, которое у данного больного БА формирует инфекционную зависимость и для лечения которого требуется применение антибиотиков [42].

Отсутствие эрадикации инфекционного агента при БА в сочетании с ХОБЛ и другими связанными с инфекцией воспалительными процессами в органах дыхания затрудняет курирование заболеваний и способствует их прогрессированию.

Заключение

1. У 42–94 % больных, по данным разных исследователей, БА сочетается с ХОБЛ и ХБ. Течение БА у них тесно связано с активностью инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания, ЛОР-органах и, возможно, в желудочно-кишечном тракте.
2. Если возникновение и течение БА связаны с наличием и активностью инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания, такую форму заболевания относят к инфекционнозависимой.
3. В качестве инфекционного агента в детском возрасте у таких больных решающую роль играют вирусы, а затем у взрослых усиливается влияние бактериальных возбудителей.
4. В процессе диагностики инфекционнозависимой БА необходимо установить, каким заболеванием (ХБ, ХОБЛ, пневмония, ОРВИ, грипп, синуситы и др.) она обусловлена и по клиническим и лабораторным данным определить наличие активной бактериальной инфекции.
5. При наличии обусловленного бактериальной флорой активного инфекционного воспалительного процесса в органах дыхания при инфекционнозависимой БА необходима антибактериальная терапия для максимальной эрадикации бактериального возбудителя.

Литература

1. Cookson W., Hoeffatt M. Asthma: An epidemic in the absence of infection? Science 1997; 275 (5296): 41–42.
2. Булатов П.К. Бронхиальная астма. Л.: Медицина; 1964.
3. Федосеева В.Н. Аллергические свойства бактерий. Рос. аллергол. журн. 2005; 3: 3–11.

4. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Баянди-на Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 6: 25–29.
5. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные ин-фекции у детей. Пульмонология 2007; 4: 106–111.
6. Faroogi I.S., Hopkin J. Early childhood infection on atopic disorder. Thorax 1998; 53: 927–932.
7. Царькова С.А., Лещенко И.В. Беродуал в лечении брон-хообструктивного синдрома: классика и современ-ность. Пульмонология 2007; 4: 96–99.
8. Царькова С.А., Тарина Т.В., Ваисов Ф.Д., Бушуев А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты ока-зания неотложной помощи детям с острой обструкци-ей дыхательных путей. Скорая медицинская помощь 2004; 1: 45–47.
9. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные ин-фекции у детей. Пульмонология 2007; 4: 106–111.
10. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении брон-хиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2002; 4 (9): 493–497.
11. Федосеев Г.Б., Гембицкая Т.Е., Гурина Г.П. и др. В сб.: Клинико-функциональная характеристика бронхита и бронхиальной астмы. Л.: 1980. 81–88.
12. Можина Л.Н., Манжильева Т.В., Сидорова Л.Д. и др. Бронхиальная астма: клинико-эпидемиологические особенности в Западносибирском регионе. Probl. клин. мед. 2005; 1: 53–58.
13. Собченко С.А., Счетникова О.С., Яковлева Н.В. обостре-ние неаллергической поздней астмы, индуцирован-ной респираторной инфекцией. Пульмонология 2005; 1: 53–57.
14. Палеев Н., Черейская Н. Бронхиальная астма у пожи-лых. Врач 2005; 10: 8–13.
15. Яковлева Н.В. Респираторные вирусы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмедиздат; 1998. 25–67.
16. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. Пульмонолог. 2005; 4: 917–922.
17. Авдеев С.Н. Терапия хронической обструктивной бо-лезни легких. Рус. мед. журн. Пульмонолог. 2003; 4: 182–188.
18. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 349–353.
19. Новиков Ю.К. Инфекционное поражение дыхательных путей. Рус. мед. журн. Бол. дыхат. путей 2006; 22: 1615–1619.
20. Кокосов А.Н. О превентивной реабилитации в пульмо-нологии. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 4: 34–38.
21. Дворецкий Л.И. Хронические обструктивные заболева-ния легких: место медикаментозной терапии. В мире лекарств 2000; 1: 22–28.
22. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л: Медицина; 1988.
23. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиаль-ной астмы. Пульмонология 2007; 5: 14–18.
24. Хамитов Р.Ф., Новожилов В.Г., Пальмова Л.Ю. и др. Распространенность носительства антител к Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae среди больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 2: 31–34.
25. Калинина Е.П., Колчанова Н.А., Фурман Н.Е. и др. О со-четанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синд-rome и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–42.
26. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Эф-фективность коррекции кишечного дисбаланса у боль-ных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1989; 3: 110–113.
27. Карельская И.А., Игнатьев В.К. Инфекция Helicobacter pylori у больных с хронической инфекцией и бронхи-альной астмой. Клин. мед. 2005; 83 (3): 58–61.
28. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
29. Шмидт Е.И., Тец В.В. Роль бактерий в аллергии. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.). Аллергология. Т. 1: Общая аллер-гология. СПб.: Нордмедиздат; 2001; 51–78.
30. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1990; 63 (11): 59–62.
31. Соболев А.В., Васильева Н.В. Микогенная аллергия. В кн.: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006. 106–117.
32. Калинина Е.П., Колчанова Н.А., Фурман Н.Е. и др. О со-четанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синд-rome и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–42.
33. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Эф-фективность коррекции кишечного дисбаланса у боль-ных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1989; 3: 110–113.
34. Клеменов А.В., Мартынов В.Л. Хроническая дуоденаль-ная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмой у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. Аллер-гология 2003; 1: 23–26.
35. Озерецковская Н.Н. Формирование патологического процесса в острой и хронической фазах гельминтоза. Мед. паразитол. 1970; 5: 515–525.
36. Куропатенко М.В., Желенина Л.А., Безушкина Н.А. и др. Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитами. Аллергология 2006; 3: 22–28.
37. Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Свищев А.В., Макарова О.В. Морфология и патогенез хронического бронхита. Арх. пат. 1989; 7: 83–87.
38. Шмелев Е.И. Применение кларитромицина при ХОБЛ. Рус. мед. журн. Бол. дых. путей 2006; 7: 518–520.
39. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1105–1114.
40. Дворецкий Л.И. Медикаментозная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. Инфек-ции и антибактер. тер. 2005; 7 (1): 5–10.
41. Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия хроничес-кого бронхита. Врач 2007; спец. вып.: 19–20.
42. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006.
43. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия при инфек-ционно-зависимой бронхиальной астме. Consilium Medicum 2002; 4 (9): 506–510.

Поступила 07.03.08
 © Коллектив авторов, 2008
 УДК 616.248-06:616.2-022

К вопросу о применении небулайзерных ингаляций суспензии будесонида при обострении хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия";
Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург

I.V.Leshchenko

About administration of nebulised suspension of budesonide on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья [1–4]. Характерным проявлением ХОБЛ является неуклонное прогрессирование заболевания. Безусловно, каждое обострение ХОБЛ ухудшает прогноз болезни. С клинической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессирования болезни. Развитие обострений болезни является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ нарастает интенсивность симптоматики заболевания и ухудшается прогноз течения болезни. Обострение ХОБЛ определяется клинически и проявляется усилением основных симптомов заболевания (появлением или нарастанием одышки, кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением ее гнойности, нарастанием числа свистящих хрипов, появлением периферических отеков) [5]. Ухудшение в состоянии больного возникает остро, продолжается в течение двух и более последовательных дней.

Основными причинами обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью являются обострения заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [1–4].

Обострение ХОБЛ определяется, как болезненное проявление в естественном течении заболевания, характеризующееся изменением у пациента от исходного уровня таких показателей, как диспноэ, кашель и / или мокрота, которое превышает нормальные суточные изменения, имеет острое проявление и предполагает для пациента с ХОБЛ перемену в постоянно принимаемых лекарственных средствах [1, 2].

Лечение обострений ХОБЛ остается одной из самых сложных проблем современной общей терапии, и каждое обострение заболевания требует обязательного медицинского вмешательства. Неполная обратимость бронхиальной обструкции и синдром гиперинфляции, характерные для больных ХОБЛ, являются причиной менее выраженной эффективности бронхолитической терапии больных с обострением ХОБЛ по

сравнению с эффективностью бронходилататоров у больных с бронхиальной астмой (БА). Тем не менее даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению работы дыхания и улучшению клинических симптомов. Кроме улучшения бронхиальной проходимости бронхолитические препараты снижают сосудистое сопротивление в большом и малом кругах кровообращения, оказывают положительное влияние на мукоцилиарный клиренс.

Хотя морфологическим субстратом обострения ХОБЛ является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях, преимущественно на уровне периферических бронхов, бронходилататоры являются препаратами первой линии в лечении обострения. При обострении ХОБЛ необходимо как можно более раннее увеличение доз бронхолитических препаратов в изменившейся клинической ситуации. Во всех случаях обострения ХОБЛ, независимо от его тяжести и причин, назначаются, если не применялись ранее, ингаляционные бронхолитические лекарственные средства или увеличивается их доза и / или кратность приема [1–3] (уровень доказательности А).

В отличие от бронходилататоров, которые применяются всегда при обострении ХОБЛ, антибиотики и глюкокортикостероиды назначаются в соответствии с конкретными показаниями [1–5].

В соответствии с международными и национальными руководствами по ХОБЛ короткие курсы системных кортикостероидов показаны при лечении обострения заболевания [1–4, 6]. Основные результаты метаанализа применения системных кортикостероидов при тяжелом обострении ХОБЛ заключаются в следующем [7]. Системные кортикостероиды по сравнению с плацебо:

- сокращают риск безуспешного лечения (вероятность успешного исхода (OR) – 0,48);
- сокращают риск рецидива (коэффициент риска (HR) – 0,78);
- не снижают смертность (OR – 0,85);
- увеличивают объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) и снижают одышку в первые 72 ч;

- улучшают работу газов артериальной крови за 72 ч;
- не вызывают существенных различий в функции легких за последующие 72 ч.

Несмотря на доказанную эффективность системных кортикостероидов, имеются некоторые препятствия для их использования в силу тяжелых и хронических побочных действий. Учитывая, что пациентами с ХОБЛ нередко являются люди пожилые и с относительно сниженной подвижностью, развитие побочных действий вследствие использования системных кортикостероидов является существенной проблемой. В развитии таких побочных действий, как остеопороз и переломы костей, истончение кожи, образование задней субкапсулярной катаракты, непереносимость глюкозы и миопатия, кумулятивно полученная доза системного кортикостероида является наиболее важным показателем [8, 9].

Применение системных кортикостероидов при обострении ХОБЛ ограничено вероятным риском таких побочных действий, как гипергликемия, угнетение функции надпочечников. Пероральные или парентеральные кортикостероиды в сравнении с плацебо повышают риск [7, 10]:

- побочных действий, вызванных лекарственным взаимодействием (OR – 2,28);
- гипергликемии (OR – 5,48);
- прибавки массы тела;
- повышения аппетита;
- бессонницы.

Хорошо известно, что каждый больной ХОБЛ в среднем переносит в течение года от одного до четырех обострений заболевания. У некоторых пациентов с ХОБЛ частота обострений очень высока, и эти пациенты нуждаются в высоких и повторных дозах кортикостероидов в целях контроля обострений [11, 12]. Даже назначение однократной дозы системных кортикостероидов повышает риск переломов костей у пожилых пациентов с ХОБЛ [13]. Установлено, что короткие, но частые курсы терапии системными кортикостероидами приводят к развитию тяжелых нежелательных реакций [11–13]. Отсюда следует, что у этих больных риск развития тяжелых побочных действий вследствие назначения повторных курсов системных кортикостероидов существенно повышается. Это обстоятельство вызывает у клиницистов необходимость поиска альтернативных методов лечения. Конечно, при оценке состояния больного с обострением ХОБЛ и определении объема лечения лечащему врачу следует учитывать, на фоне какой базисной терапии или без нее наступило ухудшение заболевания. Так, например, в исследовании INSPIRE показано, что лечение в течение двух лет комбинированным препаратом сальметерол / флутиказон приводило к значительному сокращению обострений, требовавших назначения пероральных глюкокортикоидов ($p = 0,039$), а применение тiotропия бромидом вызывало меньшую частоту обострений ХОБЛ, требовавших назначения антибактериальной терапии ($p = 0,028$) [14].

Возникает вопрос: какими свойствами должен обладать идеальный препарат для лечения больных

с обострением ХОБЛ? Отвечая на него, следует подчеркнуть, что это лекарственное средство должно обладать быстрым началом действия, иметь высокую эффективность за счет выраженного местного действия в сочетании с минимальными системными эффектами, а также быть удобным в применении.

Ингаляционная терапия небулизированными растворами бронходилататоров короткого действия рекомендована к применению в международных и национальных руководствах при среднетяжелом и тяжелом обострении ХОБЛ [1–4, 6]. Небулайзерная терапия кортикостероидами стала доступной за последнее 10-летие. Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов [1, 2, 6].

Напомним, что к преимуществам небулайзерной терапии больных с обострением ХОБЛ относятся:

- возможность использования при жизнеугрожающих состояниях;
- неинвазивная, легковыполнимая процедура;
- возможность применения высоких доз препаратов и его попадание непосредственно в трудно-вентилируемые участки легких;
- более быстрое начало действия лекарственного вещества;
- меньший риск развития побочных эффектов;
- может быть использован больными, которые по ряду причин не могут применять обычные ингаляторы;
- отсутствие необходимости координации вдоха и высвобождения лекарственного вещества;
- генерация однородного высокодисперсного аэрозоля с оптимальным размером частиц;
- возможность включения в контур подачи кислорода при искусственной вентиляции легких;
- короткое время лечебной процедуры.

Так как системная биодоступность небулайзерных кортикостероидов незначительна, развития системных побочных действий практически не ожидается. Побочные действия вследствие использования небулайзерных или ингаляционных кортикостероидов ограничиваются местными эффектами, такими как ротоглоточный кандидоз, хрипота, и т. д. Вследствие высокой местной противовоспалительной активности они безопасны для использования в качестве замены при необходимости применения ингаляционных кортикостероидов у пациентов со стабильной ХОБЛ и БА [15–20]. С этой точки зрения частое использование небулайзерных кортикостероидов оказывается фактически безопасным.

Небулайзерный будесонид (Пульмикорт® суспензия) является единственным глюкокортикоидом, зарегистрированным в России, который можно ингалировать через небулайзер.

Еще в 1996 г. *A. H. Morice et al.* [18] проведена сравнительная оценка биохимического профиля побочных действий кортикостероидов – небулайзерного будесонида и преднизолона. В рандомизированном

исследовании в параллельных группах при лечении острого бронхоспазма у больных БА или ХОБЛ в течение 5 дней назначался небулайзерный будесонид 2 мг 2 раза в сутки ($n = 10$) или преднизолон 30 мг в сутки ($n = 10$). Установлен более высокий уровень метаболитов кортикостероидов в моче в группе больных, получающих преднизолон ($p < 0,05$); остеокальцина в сыворотке — в группе пациентов, получающих будесонид ($p < 0,05$), и более низкое содержание кальция в суточной моче: уровень креатинина — ниже в группе будесонида ($p < 0,05$). Результаты исследования показали, что воздействие небулайзерного будесонида на биохимические маркеры в отношении активности системных кортикостероидов более благоприятно по сравнению с воздействием перорального преднизолона. В обеих группах больных отмечено одинаковое улучшение значений функции легких.

В последующем неоднократно в рандомизированных сравнительных контролируемых исследованиях, в т. ч. в российском с участием более 400 больных, доказана эффективность суспензии будесонида при терапии обострений ХОБЛ [19–22], а также быстрое купирование симптомов обострения, в т. ч. прирост ОФВ₁, уменьшение числа госпитализаций и сокращение их продолжительности, уменьшение количества рецидивов обострений ХОБЛ на 56 % и улучшение показателей газов артериальной крови.

В одном из последних рандомизированных исследований *H. Gunen et al.* [22] изучена эффективность и безопасность применения суспензии будесонида у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ по сравнению с системными кортикостерои-

дами и бронходилататорами. Авторами этой работы впервые дана оценка долгосрочной эффективности (через 1 месяц после выписки пациентов из стационара) небулайзерного будесонида, назначенного при обострении ХОБЛ, в сравнении с системными кортикостероидами [22].

Пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ ($n = 159$), были рандомизированы в 3 группы, из них 121 закончили лечение. В 1-й группе ($n = 39$) больные получали стандартное лечение бронходилататорами (СЛБД), а именно: небулайзерным салбутамолом (2,5 мг 4 раза в сутки) и ипратропиумом бромидом (0,5 мг 4 раза в сутки) раздельно. Во 2-й группе ($n = 40$) пациентам назначались системные кортикостероиды (40 мг преднизолона) плюс СЛБД. В 3-й группе ($n = 42$) применялся небулайзерный будесонид (1 500 мг 4 раза в сутки) плюс комбинированный небулайзерный раствор салбутамола 2,5 мг и ипратропиума бромида 0,5 мг 4 раза в сутки. Во время исследования пациенты могли использовать небулайзерный салбутамола в качестве препарата скорой помощи. Все пациенты получали дополнительно кислород и системные метилксантины, антибиотики назначались при наличии признаков бактериальной инфекции. Оценивались спирометрические данные, газы артериальной крови, уровень сахара в крови при поступлении и в последующие 24 ч, 72 ч, 7 дней и 10 дней, а также частота обострений ХОБЛ и повторные госпитализации в течение 1 месяца после выписки из стационара.

Средний возраст больных составил $64,1 \pm 8,9$ года, средний ОФВ₁ при поступлении в стационар составил $37,2 \pm 12,2$ %_{долж.}. Основные характеристики

Таблица 1
Основные характеристики пациентов при поступлении в стационар, $M \pm m$

	1-я группа*	2-я группа**	3-я группа***
Кол-во пациентов	39	40	42
Возраст, лет	$63,5 \pm 10,1$	$64,9 \pm 7,1$	$63,9 \pm 9,7$
Пол (м / ж)	35 / 4	33 / 7	35 / 7
Длительность заболевания, лет	$11,1 \pm 8,5$	$10,8 \pm 5,6$	$10,8 \pm 6,6$
Бремя курения, пачек / лет	$44,7 \pm 19,5$	$43,4 \pm 21,4$	$46,9 \pm 21,7$
Курильщики в наст. время, %	44	45	50
Гематокрит, %	$49,0 \pm 6,1$	$48,9 \pm 5,8$	$48,2 \pm 6,5$
Кол-во лейкоцитов, 10^9 л^{-1}	$13\,355 \pm 5\,546$	$12\,715 \pm 5\,145$	$13\,605 \pm 5\,373$
Азот, мг дл ⁻¹	$21,9 \pm 9,4$	$24,9 \pm 13,1$	$20,9 \pm 8,8$
Сахар, мг дл ⁻¹	$114,0 \pm 31,7$	$116,4 \pm 37,8$	$114,3 \pm 24,9$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	$64,5 \pm 21,5$	$57,5 \pm 17,7$	$64,3 \pm 20,4$
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$36,7 \pm 11,9$	$35,3 \pm 11,7$	$39,6 \pm 12,9$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$46,8 \pm 15,9$	$48,4 \pm 13,4$	$48,4 \pm 13,2$
ОФВ ₂₅₋₇₅ %, % _{долж.}	$16,4 \pm 7,8$	$15,7 \pm 8,4$	$20,6 \pm 16,1$
pH	$7,41 \pm 0,09$	$7,41 \pm 0,08$	$7,41 \pm 0,09$
SaO ₂ , %	$83,6 \pm 10,0$	$80,1 \pm 12,4$	$79,9 \pm 13,7$
PaO ₂ , mmHg	$52,4 \pm 11,1$	$49,1 \pm 12,6$	$50,1 \pm 14,8$
PaCO ₂ , mmHg	$47,4 \pm 16,7$	$51,4 \pm 10,3$	$46,8 \pm 12,7$
Коэффициент коморбидности	$1,55 \pm 0,80$	$1,53 \pm 0,70$	$1,56 \pm 0,80$

Примечание: данные представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (m); м – мужчины; ж – женщины; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; %_{долж.} – процент от должного; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ₂₅₋₇₅ % – средний объем форсированного выдоха между 25 % и 75 % ФЖЕЛ; SaO₂ – насыщение кислородом артериальной крови; PaO₂ – парциальное давления кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислоты в артериальной крови; * – только бронходилататор; ** – системный кортикостероид; *** – небулайзерный будесонид.

пациентов при поступлении в стационар представлены в табл. 1.

Абсолютные значения показателей спирометрии и газов в артериальной крови за 10 дней, средний ОФВ₁ между значениями ОФВ 25 и 75 % (ОФВ₂₅₋₇₅ %) в 3-й группе был значительно выше таковых значений в 1-й и 2-й группах ($p = 0,03$ и $p = 0,027$ соответственно). Значения газов артериальной крови и спирограммы быстрее возвращались к норме во 2-й и 3-й группах. Улучшение значений PaO_2 и ФЖЕЛ у больных 2-й группы и улучшение уровня PaO_2 , ФЖЕЛ и ОФВ₁ в 3-й группе стали значимыми за 24-часовой контрольный период. Среднее улучшение значения PaO_2 после 10 дней госпитализации было выше на 9 и 8 мм рт. ст. у больных 2-й и 3-й групп соответственно, в сравнении с 1-й группой. Значение сахара в крови имело тенденцию к повышению только у пациентов 2-й группы на 7-й и 10-й день.

На рис. 1–3 представлены изменения показателей ОФВ₁, PaO_2 и уровня сахара в крови у больных 3 групп (условные обозначения идентичны).

Соотношение пациентов 3 групп, выписанных в разное время после госпитализации, и коэффициент обострений после выписки из стационара представлены в табл. 2.

Соотношение пациентов с ранней (на 10-й день) и отложенной (через 15 дней) выпиской не показало каких-либо статистически значимых результатов между группами. Отмечалась очевидная тенденция к статистически значимым результатам в группах, получающих кортикостероиды, в частоте повторных госпитализаций в течение 1 месяца после выписки (в 1, 2 и 3-й группах — 8, 4 и 5 соответственно).

В цитируемой работе показано, что высокая доза небулайзерного будесонида является такой же эффективной, как и системные кортикостероиды в краткосрочном и долгосрочном лечении пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ, за исключением очень тяжелых случаев. Кроме того, небулайзерный будесонид оказал меньше системной активности, чем назначение системных кортикостероидов, что подтверждено серией измерений сахара в крови. Исследование свидетельствует, что высокая

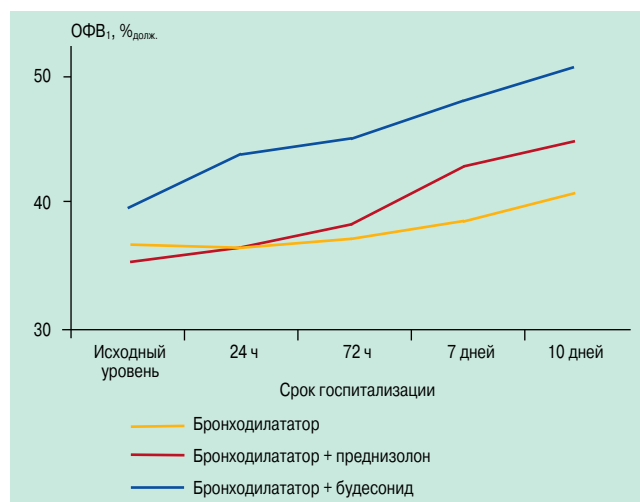


Рис. 1. Изменение значений ОФВ₁

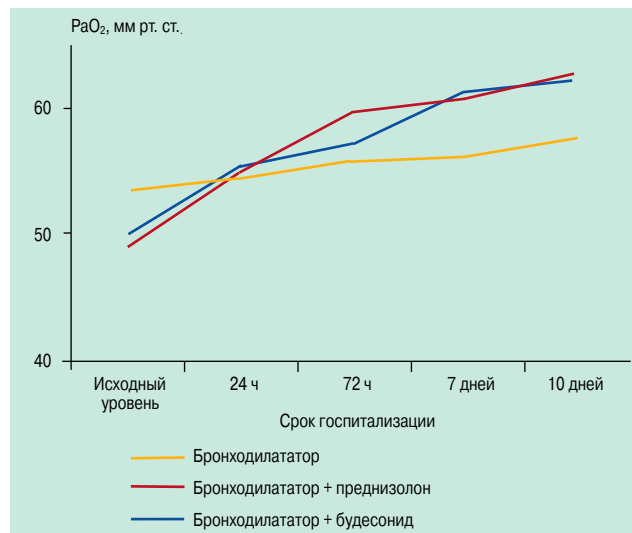


Рис. 2. Изменение значений PaO_2

доза небулайзерного будесонида может служить альтернативой системным кортикостероидам в лечении обострений ХОБЛ.

Таким образом, в проведенных исследованиях [19, 20, 22] доказана сопоставимая эффективность и безопасность небулайзерной терапии суспензией будесонида в сравнении с системными глюкокортикостероидами при обострении ХОБЛ. Авторами установлено следующее:

- частота гипергликемии при использовании небулизированной суспензии будесонида меньше, чем при использовании перорального преднизолона;
- биохимические маркеры действия системных кортикостероидов имели лучшие показатели при использовании небулизированного будесонида в сравнении с пероральными кортикостероидами;
- небулизированный будесонид может быть альтернативой системным глюкокортикостероидам при обострении ХОБЛ.

Актуальным является вопрос о длительности применения небулизированных кортикостероидов при ХОБЛ у больных старшего возраста, которым показана ингаляционная терапия глюкокортикостероидами [1–4]. P.Marcus et al. [23] изучали целесообразность

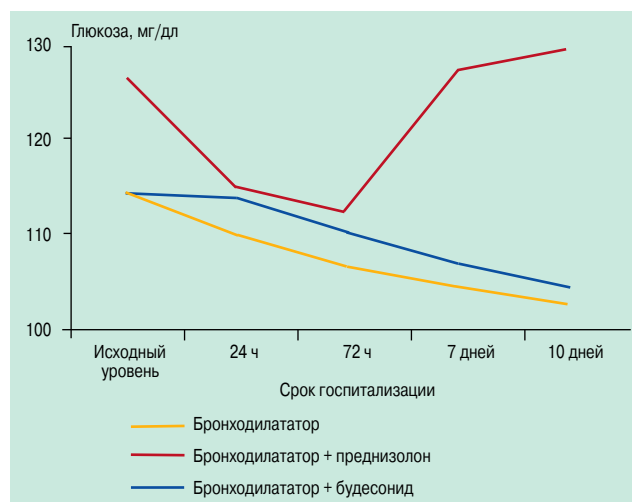


Рис. 3. Изменение уровня глюкозы в крови

Таблица 2
Соотношение пациентов, выписанных в разное время
после госпитализации, и коэффициент обострений
после выписки

	1-я группа*	2-я группа**	3-я группа***
Кол-во пациентов	39	40	42
Пациенты, выписанные на 10-й день, %	54	50	45
Пациенты, выписанные через 15 дней, %	10	10	7
Обострения в течение 1 месяца после выписки	14	8	9
Частота повторных госпитализаций в течение 1 месяца после выписки	8	4	5

Примечание: * – группа, получающая для лечения только бронходилататор; ** – группа, получающая системный кортикостероид в дополнение к бронходилататору; *** – группа, получающая высокую дозу небулайзерного будесонида в дополнение к бронходилататору.

длительного применения небулизированного кортикостероида у 668 пациентов старшего возраста (средний возраст – $62,6 \pm 10,5$ года) с БА и ХОБЛ (52,1 %) в условиях реального времени. Небулизированный будесонид применяли в среднем 123,4 дня > 40 % пациентов ($n = 273$) в течение 6 месяцев в дозе от $2,0 \pm 1,6$ до $3,5 \pm 1,7$ мг в сутки. Сравнивались показатели за 6 месяцев до и через 6 месяцев после первичного назначения (индексная дата) небулизированного кортикостероида и затраты здравоохранения, которые включали в себя:

- госпитализацию и пребывание в стационаре;
- оказание медицинской помощи;
- обращение в отделения неотложной помощи;
- лекарственные препараты.

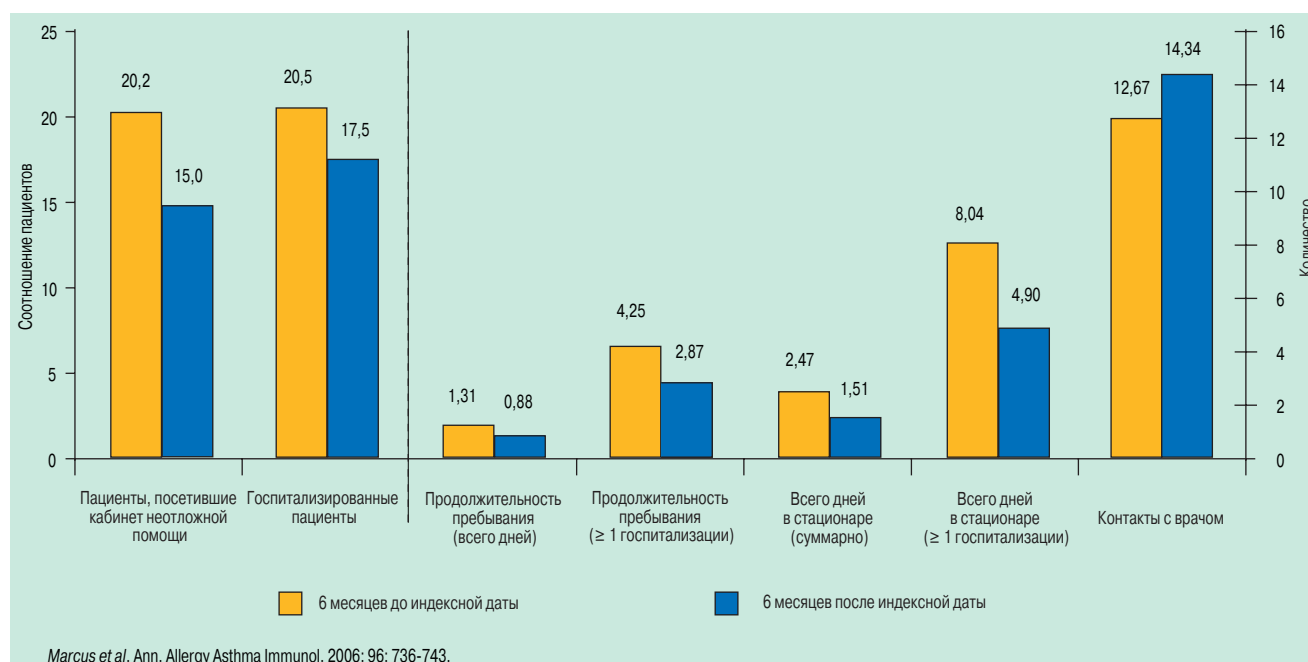
Использование ресурсов и затраты на здравоохранение у постоянных пользователей небулайзерным ингаляционным кортикостероидом представлены на рис. 4.

В группе пациентов, постоянно пользующихся небулизированным будесонидом, после первичного назначения (индексной даты) средняя продолжительность пребывания в стационаре имела тенденцию к снижению ($p = 0,059$), и суммарное количество дней пребывания в стационаре с 1 госпитализацией значительно снизилось после первичного назначения суспензии будесонида (8,0 против 4,9 дня; $p = 0,03$). Затраты на лекарственные препараты значительно выросли после назначения небулизированного будесонида, однако всего лишь 44,6 % этого роста относилось непосредственно к данному лекарственному препарату. Повышения суммарных затрат после индексной даты не отмечалось. У постоянных пользователей небулизированным будесонидом зафиксировано сокращение использования системных кортикостероидов и сокращение числа обращений за неотложной помощью.

Сокращение использования системных кортикостероидов (с 48,0 до 38,8 %; OR – 0,7; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,5–1,0; $p = 0,03$), снижение числа обращений за неотложной помощью (с 20,2 до 15,0 %; OR – 0,7; 95%-ный ДИ – 0,45–1,09; $p = 0,12$) и госпитализации (с 20,5 до 17,5 %; OR – 0,8; 95%-ный ДИ – 0,54–1,27; $p = 0,38$) рассматривалось авторами данного исследования как отражение уменьшения обострений у постоянных пользователей небулизированным будесонидом. Длительное применение ингаляций небулизированного будесонида не привело к увеличению общих материальных затрат.

Установлено, что особенностями длительной ингаляционной терапии небулизированным будесонидом у лиц с ХОБЛ старшего возраста (≥ 50 лет) являются:

- безопасность (не отличается от плацебо по числу развития побочных эффектов);
- улучшение объективных (спирометрия) и субъективных (диспноэ) показателей по сравнению с плацебо;



Marcus et al. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 736-743.

Рис. 4. Использование ресурсов и затраты на здравоохранение среди пациентов, постоянно применявших ИГКС посредством небулайзера [23]



(БУДЕСОНИД)

ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии



Вдохните жизнь!

LEADER

- УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ*
- ЭФФЕКТИВНАЯ И НАДЕЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СИСТЕМНЫМ ГКС ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БА И ХОБЛ^{2,3,4}
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ГКС, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ И У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН^{2,5}



119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

- уменьшение числа рецидивов обострений и обращений за неотложной помощью;
- сокращение применения системных кортикостероидов;
- неувеличение общих материальных затрат.

Как использовать суспензию будесонида? Препарат применяется только с помощью компрессорного небулайзера. Суспензию будесонида можно смешивать в одном небулайзере со следующими лекарственными средствами:

- 0,9 %-ным раствором натрия хлорида;
- растворами короткодействующих бронхолитических средств: сальбутамола, фенотерола, ипратропиума бромид, ипратропиума бромид / фенотерола;
- раствором ацетилцистеина.

Объем применяемого раствора для небулайзерной терапии составляет 3–4 мл. Средние дозы суспензии будесонида при обострении ХОБЛ составляют 2 мг 2–3 раза в сутки.

Таким образом, суспензия будесонида является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством в краткосрочном и долгосрочном лечении больных с обострением ХОБЛ. Небулайзерная терапия суспензией будесонида доказала эффективность, сопоставимую с системными глюкокортикостероидами при тяжелом обострении ХОБЛ. Высокая доза препарата может служить альтернативой системным кортикостероидами в терапии больных, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ, в т. ч. лиц старшего возраста, за исключением очень тяжелых случаев.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (www.goldcopd.com). Date update: November 2006.
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. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004.
4. 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.
5. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106 (2): 196–204.
6. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2-е изд. М.: Атмосфера; 2007.
7. Wood-Baker R.R., Gibson P.G., Hannay M. et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Syst. Rev. 2005; 1: CD001288.
8. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000; 355: 542–545.
9. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001; 56: 279–284.
10. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisolone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2618–2625.
11. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.
12. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest 2005; 128: 1995–2004.
13. Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 1298–1303.
14. 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.
15. Levy M.L., Stevenson C., Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. Thorax 1996; 51: 1087–1092.
16. Westbrook J., Saarelainen S., Laher M. et al. Oral steroid-sparing effect of two doses of nebulized fluticasone and placebo in patients with severe chronic asthma. Respir. Med. 1999; 93: 689–699.
17. Manjra A.I., Price J., Lenney W. et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. Respir. Med. 2000; 94: 1206–1214.
18. Morice A.H., Morris D., Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 60: 675–678.
19. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 698–703.
20. Mirici A., Meral M., Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Drug Invest. 2003; 23: 55–62.
21. Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2003; 5: 81–88.
22. Gunen H., Hacıevliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 660–667.
23. Marcus P., Oppenheimer E.A., Patel P.A. et al. Use of nebulized inhaled corticosteroids among older adult patients: an assessment of outcomes. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006; 96: 736–743.

Поступила 27.08.2008

© Лещенко И.В., 2008

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23

С.Н.Авдеев

Комбинированная терапия ипратропиумом и β_2 -агонистами при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

S.N.Avdееv

Combined therapy with ipratropium bromide and β_2 -agonists in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Традиционная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) включает в себя антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и динамической легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [2].

Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо ингаляционные β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо ингаляционные антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) [3]. Добавление к ингаляционной терапии парентеральных метилксантинов не приводит к дополнительному положительному эффекту [4].

Эффективность β_2 -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова [5], преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов — высокая безопасность и хорошая переносимость [6, 7]. Таким образом, в качестве терапии первого выбора при обострении ХОБЛ возможен выбор либо ипратропиума, либо β_2 -агониста [8].

Многие национальные руководства и эксперты при обострении ХОБЛ рекомендуют использование комбинированной терапии (антихолинергический препарат + β_2 -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций (Беродуал = ипратропиум + фенотерол), либо в виде комбинации отдельных препаратов (например, ипратропиум + сальбутамол) [9–13]. Преимуществами комбинированной терапии являются: влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты — преимущественно на проксимальные, β_2 -агонисты — на дистальные); аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов); различная продолжительность действия (более быстрое начало — у β_2 -агонистов, более пролонгированное действие — у антихолинергических препаратов); меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта) [14].

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, в отличие от обострения бронхиальной астмы (БА) или стабильного течения ХОБЛ, до сих пор остается предметом дискуссий [8, 15]. С одной стороны, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ показано превосходство комбинации ипратропиум / β_2 -агонист над монотерапией данными препаратами [16, 17]. Многие эксперты рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию ведения обострения ХОБЛ [12], особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [13]. С. *Guerin et al.* показали, что при тяжелом обострении ХОБЛ ингаляционная терапия фенотеролом / ипратропиумом как при помощи небулайзера, так и при помощи дозированного ингалятора со спейсером позволяет эффективно снизить бронхиальное сопротивление дыхательных путей [13].

С другой стороны, ряд РКИ не выявил никаких достоинств комбинированной терапии перед монотерапией [18–22]. Метаанализ D. C. *McCrory* и C. D. *Brown*, опубликованный в библиотеке *Cochrane*, также не подтвердил преимуществ комбинированной терапии над монотерапией β_2 -агонистами у больных с обострением ХОБЛ [15]. Однако результаты мета-анализа были сделаны на основе изучения изменений показателя ОФВ₁ в первые 90 мин от начала терапии и были основаны всего на 3 РКИ.

Во-первых, при детальном анализе проведенных РКИ, посвященных проблеме эффективности комбинированной терапии при обострении ХОБЛ (таблица), оказалось что длительность большинства исследований колебалась от 60 до 180 мин, что явно недостаточно для оценки эффективности комбинированной терапии [17–19, 22]. Во-вторых, в проведенных РКИ изучались различные β_2 -агонисты, в т. ч. те, которые в настоящее время уже не используются (метапротеренол, изоэтарин) [7, 16]. В третьих, дозы β_2 -агонистов в данных исследованиях часто отличались от традиционно рекомендуемых при обострении ХОБЛ, например, однократные дозы небулизированного сальбутамола в разных исследованиях варьировались от 0,5 до 10 мг [19, 20]. В-четвертых, в некоторые РКИ кроме больных ХОБЛ были также включены больные с обострением БА [19, 20]. И, наконец, в-пятых, в проведенных РКИ,

в основном, принимали участие, за некоторым исключением [17], больные с легкими / умеренными обострениями ХОБЛ, в то время как данных об эффективности комбинированной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ недостаточно.

В 2 исследованиях, где сравнение эффективности комбинированной терапии и монотерапии бронходилататорами проводилось у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии [16,17]. В исследовании *M.Shrestha et al.* проводилось сравнение монотерапии β_2 -агонистом изозетарином (препарат в настоящее время уже не используется) и комбинации изозетарин / ипратропиум у 25 больных с обострением ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 40 %) в условиях отделения неотложной помощи. Ингаляционные препараты назначались при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) без спейсера. В конце исследования различий между группами терапии по показателям $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) выявлено не было, однако комбинированная терапия позволила сократить время пребывания больных в отделении по сравнению с больными, которым назначали только β_2 -агонист в среднем на 91 мин ($p < 0,05$) [16].

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ показано в работе *A.Fernandez et al.*: комбинация фенотерола 100 мкг и ипратропиума 40 мкг, назначаемая при помощи ДАИ, у пациентов с ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью, получающих респираторную поддержку, оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давления в дыхательных путях, "внутреннее" положительное давление в конце выдоха, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ($p < 0,05$) [17].

P.Moayyedi et al. в самом длительном на сегодня РКИ (14 дней), включавшем 62 госпитализированных больных ХОБЛ (средний $ОФВ_1$ – 0,78 л), также не было показано преимуществ комбинации небулайзированной терапии салбутамолом 5 мг и ипратропиумом 0,5 мг 4 раза в сутки по сравнению с монотерапией салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки. В 2 сравниваемых группах больных оказались сходными: длительность госпитализации (10,5 дней – в группе принимавших салбутамолом; 11,8 дней – в группе комбинированной терапии), длительность небулайзерной терапии (8,5 дня и 8,2 дня соответственно), выраженность субъективного улучшения и динамика функциональных показателей ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) [21].

Таблица

Данные рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших эффективность монотерапии β_2 -агонистами и комбинации антихолинэргиков и β_2 -агонистов

Исследование	Число больных	Средние $ОФВ_1$ / ПСВ	Дизайн	Режим терапии	Способ назначения	Критерии оценки	Результаты
<i>A.S.Rebuck et al.</i> [18]	51	$ОФВ_1$ – 0,69 л	Р, ДС	Ипратропиум 0,5 мг + фенотерол 1,25 мг vs ипратропиум 0,5 мг vs фенотерол 1,25 мг	Небулайзер	$ОФВ_1$ через 45 мин и 90 мин	Нет различий между группами
<i>B.R.O'Driscoll et al.</i> [19]	47	ПСВ – 109–116 л/мин	Р, ДС	Ипратропиум 0,5 мг 1 раз + салбутамолом 10 мг vs салбутамолом 10 мг	Небулайзер	ПСВ через 60 мин	Нет различий между группами
<i>D.M.Patrick et al.</i> 1990	29	$ОФВ_1$ < 60 %	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 80 мкг каждые 3 ч + салбутамолом 0,5 мг каждые 3 ч vs салбутамолом 0,5 мг каждые 3 ч	ДАИ (ипратропиум) Небулайзер (салбутамолом)	$ОФВ_1$ через 24 ч	Нет различий между группами
<i>M.Shrestha et al.</i> [16]	55	$ОФВ_1$ < 40 %	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 54 мкг, затем 36 мкг 2 раза + изозетарин 1,25 мг каждый час 4 раза vs изозетарин 1,25 мг каждый час 4 раза	ДАИ	$ОФВ_1$ после ингаляции и при выписке	Более ранняя выписка больных (91 мин, $p < 0,05$) в группе комб. терапии
<i>A.Fernandez et al.</i> [17]	12	NA	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 40 мкг vs ипратропиум 40 мкг + фенотерол 100 мкг	ДАИ (при проведении ИВЛ)	pH и газы крови РЕЕРi и Rins через 60 мин	Более значимое РЕЕР и Rins ($p < 0,05$) в группе комб. терапии
<i>P.Moayyedi et al.</i> [21]	62	$ОФВ_1$ – 0,77 л	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки vs салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки	Небулайзер	$ОФВ_1$ на 1, 3, 7 и 14-й день	Нет различий между группами
<i>Z.Koutsogiannis, A.-M.Kelly</i> [22]	50	NA	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 5 мг vs салбутамолом 5 мг	Небулайзер	$ОФВ_1$ через 90 мин	Нет различий между группами
<i>С.Н.Авдеев и др.</i> [23]	50	$ОФВ_1$ – 0,72 л	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 2,5 мг 5-6 раз в сутки vs салбутамолом 2,5 мг 5-6 раз в сутки	Небулайзер	$ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $E_{ад}$, диспноэ на 1, 3 и 7-й дни	Более значимое ФЖЕЛ и $E_{ад}$ и диспноэ в группе комб. терапии ($p < 0,05$)

Примечание: Р – рандомизированное; ДС – двойное слепое; ПЛ – плацебо-контролируемое; Пер – перекрестное; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; $E_{ад}$ – емкость вдоха; РЕЕРi – внутреннее положительное давление в дыхательных путях; Rins – инспираторное сопротивление; NA – нет данных.

Относительно недавно в НИИ пульмонологии (Москва) было проведено РКИ, в котором у больных с тяжелым обострением ХОБЛ сравнивалась эффективность комбинированной терапии β_2 -агонистом / ипратропиумом и монотерапия β_2 -агонистом [23]. В исследование были включены 50 больных ХОБЛ (средний возраст — 68 лет; средний ОФВ₁ — 0,72 л; среднее PaO₂ — 46 мм рт. ст.). Больные были методом рандомизации разделены на 2 группы. В 1-й группе назначалась небулайзерная терапия комбинацией салбутамола 2,5 мг и ипратропиума 500 мкг каждые 4 ч в течение 7 дней ($n = 26$), во 2-й — небулайзерная терапия салбутамолом 2,5 мг каждые 4 ч в течение 7 дней ($n = 24$). Все больные также получали пероральные кортикостероиды, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких (при необходимости). В обеих группах больных наблюдалось значительное улучшение параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкости вдоха, но комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией салбутамолом, приводила к более быстрому улучшению ФЖЕЛ (через 1 сутки терапии: $1,90 \pm 0,51$ л vs $1,61 \pm 0,50$ л; $p = 0,048$; через 3 суток: $2,00 \pm 0,51$ л vs $1,67 \pm 0,49$ л; $p = 0,024$) (рис. 1) и улучшению емкости вдоха (через 1 сутки: $1,67 \pm 0,39$ л vs $1,38 \pm 0,37$ л; $p = 0,010$; через 3 суток: $21,77 \pm 0,51$ л vs $1,44 \pm 0,40$ л; $p = 0,015$). Уменьшение одышки (оценивалось по визуальной аналоговой шкале) также было достигнуто быстрее у больных, принимавших салбутамола и ипратропиум (через 1 сутки: 32 ± 13 мм vs 42 ± 15 мм; $p = 0,019$; через 3 суток: 26 ± 11 мм vs 33 ± 13 мм; $p = 0,045$). Потребность в назначении дополнительных ингаляций салбутамола была выше у больных группы монотерапии ($5,6 \pm 3,5$ vs $1,3 \pm 1,5$ ингаляции на 1 больного за 7 дней; $p < 0,01$). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах.

Таким образом, у больных ХОБЛ, получавших терапию салбутамолом / ипратропиумом, наблюдалась более быстрая динамика клинических симптомов и функциональных показателей, при этом назначение 2-го бронходилататора не сопровождалось увеличением числа нежелательных явлений. Не вызывает сомнения, что терапия, способная ускорить разрешение обострения ХОБЛ, имеет большое значение как для больного, так и для общества.

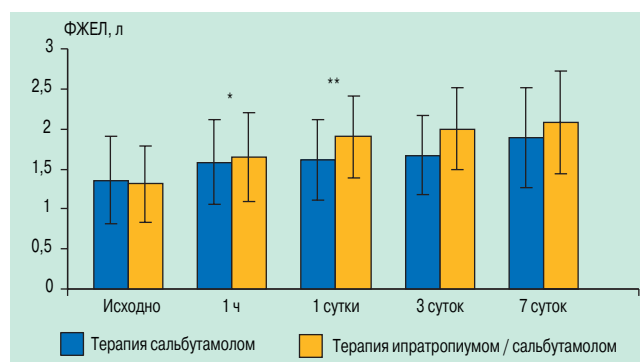


Рис. 1. Изменение показателя ФЖЕЛ у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом

Примечание: * — $p = 0,048$; ** — $p = 0,024$.

Различия результатов, полученные в работе *P. Moayyedi et al.* и в нашем исследовании, можно объяснить различиями в степени тяжести больных ХОБЛ и в методах оценки эффективности бронхорасширяющей терапии. Пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, имели более тяжелое обострение ХОБЛ: у большинства больных наблюдались гипоксемия (среднее PaO₂ ~ 46 мм рт. ст.) и гиперкапния (среднее PaCO₂ ~ 55 мм рт. ст.); 78 % больных получали терапию кислородом, 54 % — неинвазивную вентиляцию легких. Метод оценки одышки в исследовании *Moayyedi et al.* не был стандартизированным, в отличие от использованного нами (VAS), кроме того, функциональная оценка больных была основана преимущественно на изучении параметра ОФВ₁, и в расчет не принимались показатели, отражающие легочную гиперинфляцию, например емкость вдоха (Е_{вд}), как в нашем исследовании.

Значение легочной гиперинфляции при тяжелом обострении ХОБЛ достаточно хорошо известно: повышение сопротивления дыхательных путей и тахипноэ приводят к нарастанию динамической гиперинфляции легких [24]. Ряд недавно проведенных исследований показал, что определяющее значение в усилении одышки при обострении ХОБЛ играет изменение легочных объемов [25–27]. В данных работах были представлены данные о динамических изменениях одышки и функциональных параметров при ведении больных с обострением ХОБЛ. Оказалось, что по мере разрешения обострения ХОБЛ и уменьшения одышки, показатели бронхиальной обструкции (классический пример — ОФВ₁) меняются незначительно, а основные изменения затрагивают показатели, характеризующие легочные объемы: происходит уменьшение легочной гиперинфляции, что проявляется повышением Е_{вд} на 300–420 мл. Интересно отметить, что в нашем исследовании достоверные межгрупповые различия по одышке были выявлены именно в тех временных точках, когда были отмечены значимые отличия между пациентами по параметрам ФЖЕЛ и Е_{вд} (через 1 и 3 суток терапии).

Особого внимания заслуживает обсуждение правильного выбора доз ингаляционных препаратов. В известных РКИ разовые дозы небулизированного салбутамола различались в несколько раз [19, 20]. Возможно, что отсутствие аддитивного эффекта β_2 -агонистов и ипратропиума, показанное в нескольких РКИ, является следствием использования очень высоких доз β_2 -агонистов (до 10 мг!) [19]. Такие высокие дозы β_2 -агонистов, безусловно, сопряжены с повышенным риском нежелательных эффектов.

Оптимальная доза ипратропиума при использовании небулайзера у больных ХОБЛ составляет 0,4–0,5 мг, дальнейшее повышение дозы препарата не приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту [28–30]. Что касается выбора дозы небулизированного салбутамола для больных ХОБЛ, то можно говорить о том, что 1-кратная доза 2,5 мг является оптимальным выбором. В исследовании

Nair et al. было показано, что при обострении ХОБЛ доза салбутамола 2,5 мг по своему бронхорасширяющему эффекту не уступает дозе 5 мг, однако сопровождается меньшим числом побочных эффектов [31].

Таким образом, при обострении ХОБЛ обоснованными эффективными дозами ингаляционных бронхорасширяющих препаратов, доставляемых в дыхательные пути больного при помощи небулайзера, являются: для ипратропиума — 500 мкг, для салбутамола — 2,5 мг, для фиксированного комбинированного препарата ипратропиума бромид / фенотерола — 2 мл (500,0 мкг / 1,0 мг).

В некоторых исследованиях, посвященных комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, было высказано опасение (неподтвержденное, однако, никакими данными!) о повышении риска развития побочных реакции при одновременном использовании 2 бронхорасширяющих препаратов [21]. Наиболее частыми осложнениями при терапии β_2 -агонистами являются мышечный тремор, тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия [7]. Основным механизмом нарастания гипоксемии является β_2 -индуцированная легочная вазодилатация, в т. ч. в регионах с низкой вентиляцией, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений [32]. Настоящий неблагоприятный эффект заслуживает внимания у больных с $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., поэтому ингаляционная терапия β_2 -агонистами должна проводиться под тщательным контролем насыщения крови кислородом. При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту, реже — тремор и задержка мочеиспускания. В отличие от β_2 -агонистов, ипратропиум не вызывает снижения уровня калия в крови и не усугубляет гипоксемию у больных ХОБЛ [32], а в некоторых исследованиях даже показано, что у больных с обострением ХОБЛ терапия ипратропиумом сопровождается повышением показателя PaO_2 [7]. Высокий безопасный профиль антихолинергических препаратов дает возможность назначать их при обострении даже больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. То есть терапия ипратропиумом характеризуется высоким безопасным профилем. Необходимо отметить, что повышенный риск развития побочных эффектов при использовании комбинации β_2 -агонист / ипратропиум по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом не был продемонстрирован ни в одном из известных РКИ.

Сегодня очень мало данных о возможности использования коротко действующих антихолинергических препаратов (ипратропиум) у больных с обострением ХОБЛ, регулярно принимающих длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропий). Во-первых, все больше и больше больных в качестве регулярной поддерживающей терапии используют тиотропий [34], во-вторых, ипратропиум или комбинация ипратропиума и коротко действующих β_2 -агонистов относятся к терапии первой линии при обострении ХОБЛ [35].

Между тем эти данные представляют значительный интерес в клинической практике, когда встает вопрос о выборе терапии при обострении ХОБЛ. Можно ли использовать препараты ипратропиума у тех больных с обострением ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропиум? Не ведет ли совместное использование препаратов ипратропиума и тиотропиума к развитию дополнительных побочных эффектов?

Чтобы ответить на эти вопросы мы провели исследование, задачей которого явилось изучение эффективности и безопасности препаратов ипратропиума и ипратропиума / фенотерола у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения тиотропий не менее 1 месяца [36]. Исследование носило проспективный, сравнительный, рандомизированный, контролируемый, перекрестный характер. В исследование были включены 36 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст — 66 лет; средний ОФВ₁ — 26 %). Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из двух препаратов — ипратропиума или ипратропиума / фенотерола (выбор препарата определялся случайным методом) во 2-й день осуществлялся "перекрест" терапии — больные принимали другой препарат. Исследование включало 2 протокола. В 1-м протоколе больные получали ингаляцию ипратропиума 500 мкг или ипратропиума / фенотерола 500 / 1 000 мкг при помощи небулайзера. Во 2-м протоколе больные получали ингаляцию ипратропиума 80 мкг или ипратропиума / фенотерола 80 / 200 мкг при помощи ДАИ и спейсера. Клинические показатели, параметры функции внешнего дыхания (ФВД) и гемодинамики оценивались до, через 1 ч и 4 ч от начала терапии.

Небулайзерная терапия препаратами ипратропиума и ипратропиума / фенотерола приводила к клинически значимому приросту показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$ через 1 ч и 4 ч после ингаляции ($p < 0,01$) (рис. 2). Эффективность ипратропиума / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропиумом ($p > 0,05$). На фоне ингаляционной терапии не было отмечено серьезных побочных эффектов, в т. ч. со стороны параметров гемодинамики (артериальное давление, электрокардиограмма и интервал QTc), только после ингаляции ипратропиума / фенотерола отмечено повышение ЧСС на 3,8 мин⁻¹ ($p < 0,001$). Ингаляционная терапия ипратропиумом и ипратропиумом / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера. После приема ипратропиума / фенотерола отмечено повышение частоты сердечных сокращений на 3,7 мин⁻¹ ($p < 0,001$). Итак, данное исследование показало, что терапия препаратами ипратропиума и комбинацией ипратропиум / β_2 -агонист у больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, приводит к клинически значимому приросту показателей ФВД и при этом не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов.

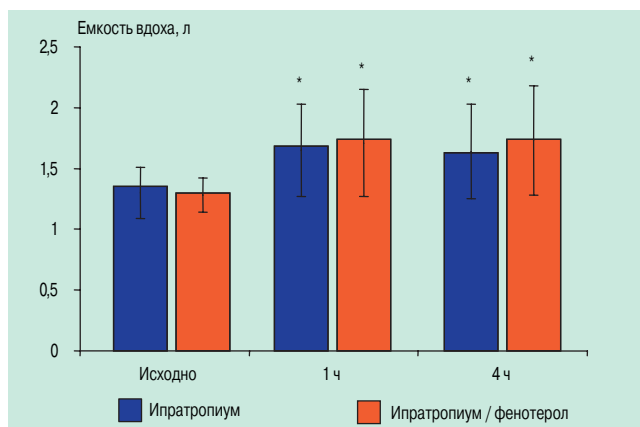


Рис. 2. Изменение показателя емкости вдоха у больных ХОБЛ во время терапии ипратропиумом и ипратропиумом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи небулайзера)
Примечание: * — $p = 0,001$.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная терапия комбинацией β_2 -агонист / ипратропиум может рассматриваться как терапия выбора, т. к. приводит к более быстрому улучшению функциональных показателей и одышки и по числу побочных эффектов не отличается от монотерапии β_2 -агонистами. Комбинированная терапия ипратропиумом и β_2 -агонистами может быть использована и больными с обострением ХОБЛ, регулярно принимающими тиотропий, т. к. у данных пациентов комбинированная терапия не приводит к развитию дополнительных побочных эффектов и сохраняет свою эффективность.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
2. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
3. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
4. Duffy N., Walker P., Diamante F. et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713–717.
5. Brown C.D., McCrory D., White J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984.
6. Cuvelier A., Muir J.F., pour le groupe multicentrique. Apport de la nébulisation dans les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives: place des anticholinergiques. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1998; 17 (suppl. 2): 48–51.
7. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839.
8. Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практ. руководство для врачей. М.; 2004. 1–64.
10. Russi E.W., Leuenberger Ph., Brandli O. et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 67–78.
11. COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): 2004 Revision. *S. Afr. Med. J.* 2004; 94: 559–575.
12. Willaert W., Daenen M., Bornans P. et al. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 928–935.
13. Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.
14. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
15. McCrory D.C., Brown C.D. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900.
16. Shrestha M., O'Brien T., Haddoux R. et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the addition of ipratropium bromide to β -agonist therapy. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1206–1209.
17. Fernandez A., Muñoz J., Calle B. et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Int. Care Med.* 1994; 20: 199–202.
18. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
19. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 2: 1418–1420.
20. Patrick D.M., Dales R.E., Stark R.M. et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. *Chest* 1990; 98: 295–297.
21. Moayyedi P., Congleton J., Page R.L. et al. Comparison of nebulized salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834–837.
22. Koutsogiannis Z., Kelly A.-M. Does high dose ipratropium bromide added to salbutamol improve pulmonary function for patients with chronic obstructive airways disease in the emergency department? *Aust. N. Z. Med. J.* 2000; 30: 41–47.
23. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.
24. O'Donnell D.E., Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *J. COPD* 2006; 3: 219–232.

25. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
26. Stevenson N.J., Walker P.P., Costello R.W. et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 1510–1516.
27. Nuralieva G., Avdeev S., Chuchalin A. Time course and recovery of respiratory muscles strength in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): abstr. 2341.
28. Jenkins C.R., Chow C.M., Fisher B.L., Marlin G.E. Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust. N. Z. J. Med.* 1981; 11: 513–516.
29. Gross N.J., Petty T.L., Friedman M. et al. Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1188–1191.
30. Karpel J.P. The use of anticholinergic drugs in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross N.J., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. Franklin Scientific Publications; London: 1993; 145–154.
31. Nair S., Thomas E., Pearson S.B., Henry M.T. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128: 48–54.
32. Gross N.J., Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease, comparison with a beta-adrenergic agent. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1091–1094.
33. Centanni S., Santus P., Casanova F. et al. Bronchodilating effect of oxitropium bromide in heart disease patients with exacerbations of COPD: double-blind, randomized, controlled study. *Respir. Med.* 2002; 96: 137–141.
34. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2005; 330: 640–644.
35. Celli B.R., MacNee W., committee members of ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
36. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Чучалин А.Г. Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий. *Пульмонология* 2008; 1: 62–68.

Поступила 27.08.2008
© Авдеев С.Н., 2008
УДК 616.24-036.12-085.23



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной
обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и
продолжительности действия
моноконтонентные препараты

**Расширенный спектр
применения,** включающий
бронхиальную астму, хрони-
ческую обструктивную болезнь
легких (ХОБЛ), либо их сочета-
ние у одного больного

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная
доза содержит действующие
вещества: ипратропия бромид
21 мкг и фенотерол 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



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

Рег. номер: ПН033927 от 14.06.2005
На правах рекламы

Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

Отдел пульмонологии ГУ ЦНИИТ РАМН, Москва

E.I.Shmelev

Inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease: an evolution of opinions

Появление понятия "хроническая обструктивная болезнь легких" (ХОБЛ) в середине 90-х гг. прошлого века (в 1995 г. — ERS, в 2000 г. — GOLD) ознаменовано весьма пессимистичными взглядами на эффективность терапии и на прогнозы для больных. Множество основополагающих публикаций того времени носило мрачный характер: "...единственное неуклонно прогрессирующее заболевание; ...до настоящего времени не существует метода и средства, способного остановить прогрессирование ХОБЛ; ...по прогнозам Всемирного банка, ХОБЛ к 2010 г. выйдет на 4-е место среди заболеваний по наносимому ущербу населению" и т. д. Соответственно публикациям формировалось и отношение врачей к этой болезни. Врачи общей практики — основное звено в работе с этим контингентом — в большинстве своем относились к больным ХОБЛ как к бесперспективным, не приносящим удовлетворения результатами лечения.

Однако интенсивная исследовательская работа, проводимая во всем мире по проблеме ХОБЛ, внесла следующие существенные изменения в понимание этого заболевания, которые сегодня делают этих больных не такими уж "бесперспективными":

- произошли изменения в формулировке определения ХОБЛ: введены понятия "предотвратимая и поддающаяся лечению болезнь"; подчеркивается, что течение ХОБЛ у разных пациентов может значительно варьироваться, в отличие от прежнего мнения о неотвратимости "неуклонного прогрессирования";
- в число факторов риска ХОБЛ введена бронхиальная астма (БА) — болезнь с классическим аллергическим воспалением воздухоносных путей;
- при описании патогенеза ХОБЛ подчеркивается, что патологические изменения локализуются в проксимальных и периферических воздухоносных путях, легочной паренхиме и легочных сосудах, в отличие от прежнего мнения, что это "болезнь дистальных воздухоносных путей", и эти изменения состоят из хронического воспаления и структурных изменений в результате повторяющихся повреждений и репараций.

Итак, хроническое воспаление, являющееся следствием действия суммы факторов риска, ведет к

известным респираторным и системным проявлениям ХОБЛ. При этом следует обратить внимание на то, что во всех редакциях GOLD и национальных стандартов многих стран главным средством в лечении ХОБЛ считаются бронходилататоры, однако с оговоркой на то, что это симптоматическая терапия. Конечно, одышка и кашель — ведущие симптомы ХОБЛ, доставляющие максимальный дискомфорт больному, и их минимизация при помощи эффективных бронходилататоров приносит множество положительных эффектов, вплоть до улучшения качества жизни, однако главный патогенетический механизм — воспаление — остается за пределами влияния бронходилататоров. Было бы идеальным использовать в лечении ХОБЛ противовоспалительный препарат с высокой эффективностью. При этом из всех известных противовоспалительных препаратов наиболее мощным противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикостероиды (ГКС).

Данные о влиянии монотерапии ГКС на течение ХОБЛ

Общепризнанным является факт менее выраженного влияния ГКС на бронхиальную обструкцию при ХОБЛ, чем при БА. Постепенно сформировалось 2 точки зрения на применение ГКС (естественно, ингаляционных — иГКС) при ХОБЛ. Первая — "чем позже, тем лучше". Аргументами для сторонников этой позиции были клинические признаки невысокой эффективности иГКС и опасения осложнений применения иГКС (стероидная миопатия, респираторные микозы и пр.). Другая точка зрения — раннее и активное применение иГКС, особенно в комбинации с бронходилататорами. Эта позиция сформирована на основании отдельных наблюдений высокой эффективности иГКС при ХОБЛ. При этом следует учесть, что популяция больных ХОБЛ весьма неоднородна, что проявляется, в частности, разной скоростью прогрессирования болезни и наличием различных сопутствующих заболеваний. Тем не менее только результаты хорошо спланированных клинических исследований могут быть основанием для формирования объективного отношения к иГКС при ХОБЛ.

В 1999 г. *J. Vestbo et al.* были опубликованы результаты (*Copenhagen City Heart Study*) сравнения эффективности ингаляций будесонида и плацебо у 290 больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ при их постоянном применении в течение 3 лет [1]. Оказалось, что изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) под влиянием плацебо и будесонида практически не различались. В другом аналогичном исследовании (*EUROSCOP*) [2], также продолжавшемся 3 года и в котором приняли участие 1 277 больных ХОБЛ, получены данные, демонстрирующие невозможность затормозить прогрессирующее падение $ОФВ_1$ при помощи будесонида. Позже опубликованы результаты применения ингаляций триамсинолона в течение 4 лет у 1 116 больных ХОБЛ (*Lung Health Study II*) [3]. Авторы подтвердили на примере уже другого иГКС рефрактерность $ОФВ_1$ к этой группе препаратов. Изучение возможностей терапии стабильной ХОБЛ с помощью флутиказона пропионата проведено в рамках исследования *ISOLDE*. В исследование были включены 751 пациент с ХОБЛ. После вводного периода больные основной и контрольной групп получили короткий курс системных ГКС, что привело к существенному приросту $ОФВ_1$. Затем системные ГКС были заменены на иГКС (основная группа) и плацебо (контрольная группа). Сразу после отмены системных ГКС произошло падение $ОФВ_1$, более выраженное в контрольной группе. Однако к концу периода исследования (3-й год) различия по показателям $ОФВ_1$ в основной и контрольной группах отсутствовали. Следовательно, получены достоверные данные о невозможности влияния на уменьшение $ОФВ_1$ при стабильном течении ХОБЛ самыми эффективными иГКС. Поэтому в качестве монотерапии стабильной ХОБЛ эта группа препаратов в настоящее время не рекомендуется.

Однако перечисленные выше исследования установили и определенное положительное влияние на течение ХОБЛ, связанное с применением иГКС, в частности, возможность снижения тяжести обострений ХОБЛ [4].

Длительное применение иГКС ведет к снижению частоты обострений при 1-годовом применении на 34 % (*TRISTAN*), при 3-годовом — на 25 % (*ISOLDE*), а применение больших доз триамсинолона в течение 4 лет (*Lung Health Study II*) — на 53 %. Наряду с этим фактом обнаружено влияние иГКС на качество жизни. Так, в исследовании *ISOLDE* уже к концу 1-го года качество жизни больных, получавших флутиказон, было лучше, чем у пациентов, получавших плацебо, а к концу 2-го года эти различия стали клинически значимыми [5]. Все приведенные данные легли в основу рекомендаций GOLD при стабильной ХОБЛ.

Доказательства эффективности комбинации β_2 -агонистов длительного действия с иГКС при ХОБЛ

Обнадеживающие факты повышения эффективности иГКС при стабильной ХОБЛ получены при сочетании иГКС с β_2 -агонистами длитель-

ного действия. В 2002 г. установлено существенное повышение эффективности ГКС при их сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (*P. Barnes*). 1-годовое применение сочетания 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона (в виде Мультидиска) 2 раза в сутки приводило к существенному приросту пиковой скорости выдоха, по сравнению с изолированным использованием указанных препаратов. При этом у больных с исходным показателем $ОФВ_1 < 50$ % произошел прирост показателя, по меньшей мере, в 3 раза превышающий результаты в группах с использованием отдельных препаратов. В этой же группе частота обострений снизилась на 43 %, в то время как один флутиказон уменьшил число обострений только на 35 %. Наряду с этим комбинированная терапия привела к клинически более значимому приросту качества жизни. При специальном исследовании этого феномена установлено взаимное усиление эффектов иГКС и β_2 -агонистов длительного действия: иГКС повышают экспрессию β_2 -адренорецепторов [6], а β_2 -агонисты активируют рецепторы к ГКС [7]. Таким образом, открылись новые обнадеживающие перспективы применения иГКС в составе фиксированных комбинаций при стабильной ХОБЛ.

Среди многих исследований возможности повышения эффективности лечения стабильной ХОБЛ, проводимых по различным дизайнам, особое место занимает *INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations)* — изучение новых стандартов для профилактики и снижения числа обострений). Исследование *INSPIRE* — это первое исследование, в котором проводилось непосредственное сравнение препарата с противовоспалительной активностью — комбинации сальметерол / флутиказона пропионат в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки — с бронхолитиком тиотропия бромидом в дозе 18 мкг 1 раз в сутки. Изучалось их влияние на частоту обострений заболевания, требующих использования ресурсов здравоохранения (ИРЗ), а также на другие вторичные исходы, включая состояние здоровья, частоту прекращения участия пациентов в исследовании, показатели функции внешнего дыхания и смертность от всех причин. При этом учитывалась важная позиция: тиотропия бромид — наиболее эффективный препарат бронхолитической терапии ХОБЛ. По сути, в этом исследовании оценивалась эффективность лечения ХОБЛ с использованием противовоспалительного потенциала комбинированного препарата сальметерол / флутиказона пропионат с монотерапией наиболее эффективным при ХОБЛ бронхолитиком — тиотропия бромидом. 1 323 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ из 20 европейских стран были рандомизированы в это 2-летнее двойное слепое, двойное маскированное исследование с параллельным дизайном. Первичным конечным критерием оценки была частота возникновения среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания, потребовавших ИРЗ, при которых оказалось необходимым лечение пероральными ГКС и / или антибиотиками и / или потребовалась госпитализация пациента.

В результате этого исследования не было выявлено различий между группами лечения по первичному критерию оценки; частота возникновения обострений заболевания, потребовавших ИРЗ, составила 1,28 в группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат; 1,32 – в группе лечения тиотропия бромидом (отношение рисков (ОР) – 0,967; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,836–1,119; $p = 0,656$).

Вероятность прекращения участия в исследовании была выше на 29 % у пациентов, получавших тиотропия бромид, по сравнению с пациентами из группы лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (ОР – 1,29; 95%-ный ДИ – 1,08–1,54; $p = 0,005$).

Частота возникновения обострений, потребовавших лечения антибиотиками, была выше при применении комбинации сальметерол / флутиказона пропионат (ОР – 1,19; 95%-ный ДИ – 1,02–1,38; $p = 0,028$), в то время как обострения, потребовавшие применения пероральных ГКС, чаще возникали при использовании тиотропия бромида (ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,67–0,99; $p = 0,039$).

Через 2 года исследования отмечались статистически значимые различия в оценке состояния здоровья, определенной по опроснику SGRQ, в пользу лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (на 2,1 балла) по сравнению с терапией тиотропия бромидом (95%-ный ДИ – от –0,1 до –4,0; $p = 0,038$). Это среднее различие, однако, не достигло уровня минимального клинически значимого различия – МКЗР (*minimally clinically important difference* – MCID) при оценке по опроснику SGRQ, которое принято за 4 балла.

Однако анализ ответов пациентов показал, что в группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат у значительно большего числа пациентов было достигнуто МКЗР, по сравнению с исходными показателями, чем в группе лечения тиотропия бромидом (32 и 27 % соответственно).

Через 2 года исследования не было выявлено различий в показателях ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика между группами лечения (–0,02 л; 95%-ный ДИ – от –0,06 до 0,01; $p = 0,218$). В результате анализа времени до наступления смерти на фоне лечения было получено предположительное уменьшение на 52 % риска смертности от всех причин на протяжении 2-летнего периода исследования при использовании комбинации сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с тиотропия бромидом (ОР – 0,48; 95 % ДИ – от 0,27 до 0,85; $p = 0,012$). В группе лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат было отмечено большее число зарегистрированных эпизодов пневмонии, по сравнению с группой лечения тиотропия бромидом (8 % и 4 % соответственно); ОР для времени до возникновения зарегистрированного случая пневмонии составило 1,94 (95%-ный ДИ – от 1,19 до 3,17; $p = 0,008$) для лечения комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат, в сравнении с тиотропия бромидом, на протяжении 2-летнего периода исследования.

Исследование INSPIRE было 1-м крупномасштабным исследованием оценки влияния разных терапевтических подходов – использование антихолинергического препарата длительного действия или комбинации ИГКС и β_2 -агониста длительного действия в сочетании с противовоспалительной терапией ИГКС – на частоту обострений ХОБЛ за 2-летний период времени. Не было обнаружено различий в совокупном показателе частоты обострений между группами терапии, что предполагает способность обоих режимов терапии снижать частоту обострений в одинаковой степени. Тем не менее терапия комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат была связана с лучшим состоянием здоровья, меньшим числом досрочного выхода из исследования и меньшей частотой летальных исходов, в отличие от группы пациентов, получавших лечение тиотропия бромидом. Общая частота обострений не отличалась между группами лечения. В группе терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат было меньше число обострений, потребовавших назначения системных кортикостероидов, в сравнении с группой получавших тиотропия бромид, но относительно большее число пациентов получали антибактериальную терапию в группе сальметерол / флутиказона пропионат. Это явилось непрямым доказательством того, что данная терапия по-разному воздействует на практически идентичных пациентов, что влияет и на клиническую оценку. Эта разница обуславливает необходимость дальнейших исследований с целью определения факторов, оказывающих влияние на выбор терапии. Количество пациентов, у которых была зарегистрирована пневмония, совпавшая по времени с обострением, и которые получали антибиотики, было, тем не менее, одинаковым в обеих группах.

Большее количество пациентов не смогли полностью завершить исследование в группе, получавших тиотропия бромид. Данное различие стало очевидным начиная с 13-й недели и сохранялась до 104-й недели. Эта различная частота выбывания из исследования, возможно, привела к эффекту "здоровой выживаемости", которая наблюдалась в других исследованиях [8], и позволяет предположить, что тяжесть заболевания в обеих группах терапии не была полностью идентичной во время исследования, поскольку пациенты, у которых общее состояние ухудшалось быстрее, выбывали из исследования раньше. Различная частота досрочного завершения лечения сама по себе является косвенным маркером эффективности лечения. Ранее проводимые исследования показали, что обострения возникают в течение 8 недель после прекращения регулярной терапии ИГК [9]. Частота досрочного прекращения участия в исследовании на фоне приема тиотропия бромида была такой же, как и в группе пациентов, получавших плацебо в предшествующих исследованиях, где было возможно использование ИГК [10, 11], что может свидетельствовать о том, что дифференциальная частота досрочного завершения лечения не была связана с отменой стероидов в группе терапии тиотропия бромидом.

Различия в наблюдаемых исходах могут быть связаны с противовоспалительными свойствами комбинации сальметерол / флутиказона пропионат. Титропия бромид продемонстрировал способность снижать частоту обострений при отсутствии какой-либо противовоспалительной активности [12], тогда как ранее было показано, что комбинация сальметерол / флутиказона пропионат оказывает противовоспалительный эффект в дыхательных путях [13, 14], что может быть связано с положительным влиянием на состояние здоровья и частоту обострений ХОБЛ.

Несмотря на одинаковую частоту обострений между группами лечения, было отмечено статистически значимое различие по данному показателю в пользу группы терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Это различие имело место при учете всех случаев смерти, если только показатель был ограничен количеством смертельных исходов на фоне терапии (включая 2-недельный период после окончания лечения). Последний метанализ, включавший 8 002 пациентов, показал, что титропия бромид не оказывает влияния на показатель смертности по всем причинам при его сравнении с плацебо [15]. Таким образом, нет доказательств, подтверждающих увеличение смертности на фоне терапии титропия бромидом. Кроме того, не исключено, что само применение комбинации сальметерол / флутиказона пропионат повышает показатель выживаемости. Не было отмечено большего числа эпизодов пневмонии у пациентов при терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Исследование TORCH также показало, что большее число случаев пневмонии отмечается у пациентов на фоне терапии ИГК [9]. Как в исследовании TORCH, так и INSPIRE, повышенная частота развития пневмонии не приводила к ухудшению состояния здоровья в целом и не оказывала влияния на показатель смертности в группе терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат. Истинная природа данных эпизодов и причины их появления требуют дальнейшего изучения.

Во время исследования INSPIRE возникло несколько важных вопросов, в т. ч. почему различаются механизмы обострений в 2 группах лечения? Есть предположение, что существуют потенциально положительные стороны комбинации сальметерол / флутиказона пропионат и титропия бромид, и это необходимо исследовать в адекватно спланированных сравнительных клинических исследованиях. В одном из последних исследований (OPTIMAL) сравнивались эффекты от применения титропия бромид в сочетании с комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат и монотерапии титропия бромидом, а также его сочетания с сальметеролом, в котором не было обнаружено преимуществ комбинации титропия бромид + сальметерол / флутиказона пропионат в отношении процента пациентов с эпизодами обострений по сравнению с другими группами терапии [16]. В этом исследовании получено улучшение показателей функции легких, состояния здоровья в целом и частоты госпитализаций

у пациентов, рандомизированных в группу терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат и титропия бромид.

Таким образом, в результате проводимых многоцентровых исследований по оптимизации терапии стабильной ХОБЛ получены доказательства высокой эффективности комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия, что позволяет оказывать воздействие как на центральный механизм патогенеза — воспаление, так и на вторичный — вентиляционные нарушения, и является весомым доказательством того, что ХОБЛ — болезнь, поддающаяся лечению. Весьма обнадеживает возможность затормаживать прогрессирование ХОБЛ (результаты TORCH). Что же касается тройной комбинации (титропия бромид + сальметерол / флутиказона пропионат), необходимы дальнейшие исследования, чтобы наиболее четко и объективно определить достоинства такой комбинации. И, наконец, последний, но очень важный аспект этой проблемы: стоимость комбинированных препаратов существенно превышает цену каждого по отдельности. Однако простые расчеты с учетом влияния сальметерола / флутиказона пропионата на течение ХОБЛ (число обострений, их тяжесть, торможение прогрессирования болезни и пр.), а также известного факта, что наибольшие финансовые затраты приходятся на обострение ХОБЛ, доказывают, что "дорогое лекарство" в конечном итоге выгоднее назначать, чем "дешевое".

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
2. 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. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
3. Wise R., Connett J., Weinmann G. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
4. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
5. Spencer S., Calverley P.M.A., Burge S., Jones P.W. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 122–128.
6. Baranuk J.N., Ali M., Brody D. et al. Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704–710.
7. Usmani O.S., Maneechotesuwan K., Adcock I.M. et al. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone & salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (suppl. 8): A616.

8. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
9. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S., Calverley P.M. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. ISOLDE Study Group. *Respir. Med.* 1999; 93: 161–166.
10. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
11. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of oncedaily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
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 chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 472–478.
13. Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938–943.
14. Jeffery P. Anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences to asthma. *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2005; 14: 619–632.
15. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854–862.
16. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.

Поступила 18.09.2008

© Шмелев Е.И., 2008

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23

Новые данные
при средне-тяжелой
и тяжелой ХОБЛ
(ОФВ₁ < 60%)

МАТЕРИАЛЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Дата выхода рисованного материала: июль 2008

Дати виходу друкованого матеріалу: вересень 2008



Жить полной жизнью

[illegible]

GlaxoSmithKline

Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм

Харьковская медицинская академия последипломного образования;
городская клиническая больница № 13, Харьков

E.M.Khodosh

Etiology of pleural effusion: diagnostic algorithm

Совершенно справедливо R.Light [1] считает, что, если у больного диагностируется плевральный выпот (ПВ), то клиницист обязан ответить на следующие 3 вопроса: 1) необходимо ли проводить плевральную пункцию (торакоцентез); 2) если торакоцентез проведен и определен выпот, является ли он транссудатом или экссудатом; 3) если плевральный выпот есть экссудат, то какова его этиология? В разрешении этих проблем отражены все научные и практические принципы плевральной патологии. То есть в ходе развития болезни возникают связанные между собой патологические процессы, что отражается на оценке состояния больного, диагнозе и тактике лечения. И здесь, безусловно, возникают различные клинические варианты.

Необходимость диагностического торакоцентеза

Плевральную пункцию не требуется выполнять в следующих клинических ситуациях: 1) при абсолютно незначительных количествах плеврального выпота (≤ 10 мм); 2) в некоторых случаях застойной сердечной недостаточности. Величина ПВ определяется при помощи ультразвукового исследования или компьютерной томографии (КТ) или в положении грудной клетки в латеропозиции. Если расстояние между внешним контуром легкого и внутренним контуром грудной стенки (толщина слоя) ≤ 10 мм, это значит, что плевральный выпот не идентифицирован и торакоцентез не рекомендован [2, 3]. В случаях застойной сердечной недостаточности исключения составляют следующие 3 состояния, обязывающие к проведению торакоцентеза: 1) выпот не двухсторонний или двухсторонний, но с различным объемом; 2) наличие грудной боли; 3) наличие фибриллитета. Следует отметить, что истинный застойный плевральный выпот по понятным причинам не сопровождается болевым синдромом и не приводит к образованию плевральных сращений.

Безусловно, противоречивые клинические сведения дают право на существование различных диагностических гипотез. В связи с этим абсолютных противопоказаний для выполнения торакоцентеза не существует. Если результаты исследования ПВ могут помочь в установлении диагноза, торакоцентез должен быть осуществлен. Более того, если ре-

зорбция ПВ не проходит быстро, то показана серия торакоцентезов. Чаще всего повторная манипуляция может быть необходима через 5–7 дней после предыдущей.

Является ли ПВ экссудатом или транссудатом?

Транссудат может быть расценен как результат нарушений в системе, которая регулирует формирование и абсорбцию плевральной жидкости, пока капиллярная диффузия протеина в норме. И наоборот, если ПВ определяется как экссудат, то при нем плевральная поверхность или капилляры в месте образования плевральной жидкости изменяются так, что жидкость кумулируется в плевральной полости [4]. Главные принципы, позволяющие дифференцировать экссудат от транссудата, таковы: если выпот есть транссудат, другие диагностические процедуры, связанные с плевритом, не так необходимы, и лечение должно быть направлено в основном на застойную сердечную недостаточность, цирроз печени или нефротический синдром. Однако и в этих, казалось бы, ясных случаях сердечной недостаточности клиника может преподнести урок, заключающийся в том, что, иногда, при повторных торакоцентезах транссудат трансформируется в экссудат [4].

Клиническая ситуация, таким образом, может быть довольно сложной, поскольку если выпот является экссудатом, необходимо провести целый ряд диагностических процедур для уточнения этиологического диагноза.

Этиология плеврального экссудата

Уточнять этиологию ПВ следует у любого больного, у которого при торакоцентезе выявлен плевральный экссудат. В некоторых эпизодах установить диагноз нетрудно, например в случаях парапневмонического ПВ. В других ситуациях определить диагноз сложнее — при ПВ, туберкулезе и легочной тромбоэмболии. А при вирусных и асбестовых плевритах диагностическая ситуация еще более усугубляется.

Не однозначен диагностический алгоритм и при более "популярном" ПВ, обусловленном, например, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). В этом случае механизм образования ПВ может иметь нес-

олько причин. При массивной ТЭЛА, сопровождающейся развитием острого легочного сердца и правожелудочковой недостаточности, причиной ПВ является остро возникшее повышение гидростатического давления в венозном русле большого круга кровообращения. А этот механизм образования ПВ представляет собой типичный трансудат. Однако если у больного с ТЭЛА развивается инфаркт легкого и инфаркт-пневмония, то ПВ может носить характер экссудата, нередко геморрагического. Таким образом, в каждом конкретном случае следует уточнять преобладающие механизмы образования ПВ, поэтому клинические ситуации предполагают различные диагностические тесты, которые могут быть разрешены с помощью 11 последовательных вопросов.

1. Как выглядит плевральная жидкость?

Внешний вид и запах плевральной жидкости есть наилучший диагностический тест, который может сразу привести к следующим 2 этиологическим диагнозам: а) если запах гнилостный, то у больного эмпиема плевры, вызванная, чаще всего, анаэробными патогенами; б) если запах сходен с запахом мочи, то у пациента, вероятнее всего, уриноторахс.

Макроскопическая оценка плевральной жидкости может регистрировать следующие 2 слишком типичные разновидности: геморрагический выпот и хилоторахс.

При геморрагическом выпоте обязательно необходимо исследовать гематокрит плевральной жидкости. И если плевральный гематокрит на 50 % выше гематокрита крови, то у больного гемоторахс, а если в плевральной жидкости содержится 1 % крови, такой выпот не идентифицирован. Однако геморрагический вид экссудата наводит на следующие 3 этиологических диагноза: злокачественный ПВ, легочная тромбоэмболия и травма.

Если плевральный выпот выглядит как мутная беловатая непрозрачная жидкость без запаха, напоминающая молоко, необходимо исследовать осадок, полученный путем центрифугирования, в котором возможно большое содержание жира. И тогда не исключены 2 пути цитологического развития: 1) если выпот вначале был мутный, а осадок получен быстро, то ПВ содержит клетки или воспалительный детрит; 2) если мутная жидкость в результате центрифугирования быстро не оседает, то она, должно быть, высоколипидна (большое количество нейтрального жира — триглицеридов, жирных кислот и хиломикронов), и в этом случае у больного или хилоторахс, или псевдохилоторахс. Эта альтернатива разрешается путем анализа на липиды в плевральном выпоте: хилоторахс характеризуется высоким содержанием в плевральной полости триглицеридов ($> 1,24$ ммоль/л); при псевдохилоторахсе определяется высокое содержание в плевральной полости холестерина ($> 5,18$ ммоль/л) и наличие холестероловых кристаллов.

Считается, что псевдохилезный выпот характерен для хронического воспалительного процесса, туберкулеза и системных заболеваний [5].

2. Выделяются ли в ПВ патогены?

Плевральный экссудат требует микробиологического исследования с окраской по Граму, посева на культуры бактерий (аэробы и анаэробы), микобактерии и грибы. Рекомендуется рутинное исследование на кислотоустойчивые палочки (КУП), потому что в большинстве случаев она негативна, за исключением больных с туберкулезной эмпиемой. Микробиологическое исследование при подозрении на плевральный туберкулез может улучшить и ускорить культивирование в системе ВАСТЕС-960.

3. Какова дифференциально-диагностическая роль клеточного состава ПВ?

По преобладанию клеточного состава плевральный экссудат делится на 3 категории: 1) с преобладанием полиморфноядерных нейтрофилов; 2) с преобладанием мононуклеаров; 3) эозинофильный (> 10 % эозинофилов).

Когда в экссудате преобладают полиморфноядерные нейтрофилы, налицо острый процесс, затрагивающий плевральные поверхности, и тогда возможны следующие 2 ситуации: 1) при наличии паренхиматозного инфильтрата вероятнее парапневмонический ПВ, легочная тромбоэмболия или бронхокарцинома; 2) если паренхиматозный инфильтрат отсутствует, более частая причина — легочная тромбоэмболия, вирусная инфекция, острый туберкулезный плеврит, гастроинтестинальное заболевание или асбестовый плеврит.

Когда в экссудате доминируют мононуклеары, налицо хронический процесс, и тогда возможны следующие 3 диагностических варианта: 1) при доминировании мононуклеаров (лимфоциты и моноциты) наиболее частый диагноз — метастатический ПВ, туберкулез, легочная тромбоэмболия и экссудация при вирусном плеврите; 2) при невысоком содержании мезотелиальных клеток (< 5 %) нередко встречается туберкулезный плеврит; 3) при доминировании незрелых лимфоцитов наиболее частая причина — метастазы или туберкулез, однако возможен "постаревший" метапневмонический выпот.

В целом, если в ПВ преобладают нейтрофилы следует подозревать пневмонию, тромбоэмболию легочной артерии, панкреатит и перитонит.

Немаловажная дифференциально-диагностическая роль принадлежит и лейкоцитарным клеткам. Например, если лейкоцитов в ПВ $> 1\,000$, диагностируется экссудат, если $> 10\,000$ — стоит подозревать парапневмонический выпот, а при числе лейкоцитов $> 100\,000$ — эмпиему, гной.

Эозинофильный экссудат (> 10 % эозинофилов) обычно свидетельствует о наличии воздуха или крови в плевральной полости. Если воздух или кровь отсутствуют, возможная этиология: асбестовый плеврит, парагонимиаз, грибковая инфекция, синдром *Charg–Strauss* или лекарственно-индуцированный плеврит (аминогликозиды, дантролин, бромкриптин и нитрофураны) и злокачественный выпот (в последнее время участились случаи малигнизации при эозинофильных выпотах).

4. Достоверно ли цитологическое исследование при злокачественном характере ПВ?

Диагностическая точность цитологического исследования при злокачественном ПВ может достигать 87 %, но существует несколько причин негативного результата цитологии: 1) когда ПВ этиологически связан с сочетанной патологией, а именно сердечной недостаточностью, легочной тромбоэмболией, пневмонией, обструкцией лимфатического оттока или гипопроотеинемией; 2) когда ПВ связан с трудно диагностируемым неопластическим процессом типа болезни Ходжкина или саркомой.

Существуют разнообразные методы повышения диагностической информативности цитологии ПВ: комбинирование посева с клеточной фиксацией, исследование материала в 3 последовательных торакоцентезах, флуоцитометрический ДНК-анализ или иммуноцитометрия, электронно-микроскопическое исследование и, наконец, иммуноцитохимический анализ.

Флуоцитометрический ДНК-анализ характеризуется низкой чувствительностью при изучении плевральной цитологии, потому что чаще дает ложно-положительные результаты. Флуоцитометрия идентифицирует (фенотипирует) лимфоцитные субпопуляции, что характерно при подозрении на лимфому.

Электронная микроскопия с большой вероятностью различает клетки аденокарциномы (короткие и редкие микроволны) и злокачественные клетки мезотелиомы (многочисленные и длинные микроволны).

Иммуноцитохимическое исследование использует панель с 3 моноклональными антителами (карциноэмбриональным антигеном (СЕА), B72.3 и Leu-M1) и является дорогостоящим диагностическим методом. При интерпретации результатов возможны 2 варианта: 1) если цитологический препарат положительный хотя бы с 2 из 3 моноклональных антител, необходимо принять во внимание метастазы аденокарциномы; 2) если препарат отрицательный со всеми 3 моноклональными антителами, следует подозревать злокачественную мезотелиому.

5. Какова диагностическая роль плевральной аденозин-диаминазы (АДА)?

Уровень плевральной АДА > 45 ед/мл коррелирует с 3 заболеваниями: туберкулезом, эмпиемой и ревматоидным ПВ. Бесспорно, что наиболее высокую диагностическую ценность этот показатель имеет при туберкулезе, особенно при лимфоцитарном выпоте с высоким уровнем плевральной АДА — тогда вероятность туберкулезной этиологии исключительно высока. Это заболевание коррелирует и с высоким уровнем интерферона- γ (INF- γ), но тогда исследование становится намного дороже.

6. Какова диагностическая роль плевральной глюкозы?

Невысокий ($< 3,3$ ммоль/л) уровень плевральной глюкозы указывает с высокой вероятностью на следующие 4 заболевания: туберкулез, рак, ревматоидный артрит и осложненный парапневмонический ПВ.

Низкие значения глюкозы и pH при эмпиеме плевры являются показателями усиления анаэробного клеточного метаболизма в плевральной полости и прекращения диффузии через плевру. В результате анаэробного метаболизма глюкозы под влиянием бактерий и полиморфноядерных лейкоцитов происходит образование молочной кислоты и двуокиси углерода, что снижает уровень pH в плевральной полости.

Другими, более редкими, причинами могут быть парагонимиаз, гемоторакс, синдром *Churg—Strauss* и лупус-плеврит, который, в свою очередь, носит серозный характер, характеризуется высоким содержанием лимфоцитов и в большинстве случаев поражает плевру с 2 сторон. Следует помнить и то, что что лупус-плеврит хорошо поддается терапии глюкокортикостероидами, и этот клинический факт может служить дифференциально-диагностическим признаком.

7. Какова диагностическая роль плевральной амилазы?

Уровень плевральной амилазы, превышающий референтную (обычную) границу сывороточной нормы служит маркером 3 этиологических причин: панкреатита, метастазов аденокарциномы и разрыва пищевода.

Выпот при остром панкреатите, как правило, вызывает плевральное воспаление; плеврит развивается вследствие раздражающего действия панкреатических ферментов, проникающих в плевральную полость по лимфатическим сосудам через диафрагму. При хроническом панкреатите может образоваться фистула (через диафрагму — в медиастинум, а оттуда — в плевральную полость), создавая проход для панкреатической жидкости.

Уровень плевральной амилазы повышен у 10 % больных с метастатическим ПВ (в основном гистологически — аденокарцинома), но, как правило, первичный рак не "панкреатогенен". Поскольку плевральная амилаза в этих случаях "слюнного" типа, верификация метастазов панкреатогенного рака проводится с исследованием изоэнзимов амилазы.

Высокий уровень плевральной амилазы при разрыве пищевода является казуистикой.

8. Какова диагностическая роль лактат-дегидрогеназы (ЛДГ)?

Кроме маркеров, отличающих экссудат от транссудата, ЛДГ используют как достоверный индикатор степени плеврального воспаления. Когда при серии торакоцентезов уровень плевральной ЛДГ нарастает, т. е. показатель воспаления прогрессивно ухудшается, появляется основание для продолжения диагностического обследования. И наоборот, когда уровень ЛДГ снижается, степень плеврального воспаления прогрессивно ослабевает. Например, при застойной сердечной недостаточности, когда причиной ПВ является не воспаление, а повышение гидростатического давления преимущественно в венозном русле большого круга кровообращения, отмечается низкая активность ЛДГ ($< 1,6$ ммоль/л $\times$ ч, небольшой ко-

эффицент "ЛДГ-выпота / ЛДГ-сыворотки" ($< 0,6$) и высокие значения отношения "глюкоза выпота / глюкоза сыворотки" ($> 1,0$).

9. Какова диагностическая и прогностическая роль pH ПВ?

Низкий уровень pH позволяет предположить злокачественный процесс, сосудистую патологию либо гранулематозную инфекцию. Если pH ПВ $< 7,2$, то показана установка дренажа. А сочетание pH ПВ $< 7,2$ со злокачественным процессом расценивается как плохой прогноз.

10. Каковы результаты "слепой" трансторакальной (пункционной) биопсии париетальной плевры?

Различают 3 вида биопсии плевры: пункционную ("слепую" трансторакальную), торакоскопическую и операционную (малая торакотомия).

Выбор диагностического метода прежде всего обуславливается подозрением на плевральный туберкулез и в 50–80 % – у больных с гранулемой. Биоптат можно в то же самое время исследовать микробиологически (покраска на кислотоустойчивые палочки и посев на культуру), и тогда диагностическая стоимость "слепой" трансторакальной биопсии париетальной плевры возрастает на 80 %.

При злокачественном плеврите цитологическое исследование плевральной жидкости превосходит "слепую" трансторакальную биопсию париетальной плевры, диагностическая точность которой едва достигает 45 %. Причины такого низкого процента зависят от 2 особенностей париетальной плевры: 1) ее вовлечение в патологический процесс происходит позже, чем у висцеральной плевры; 2) патологический процесс распространяется по поверхности и неравномерно.

11. Каковы диагностические возможности торакоскопии?

Эта инвазивная процедура является избирательным диагностическим шагом при подозрении на злокачественный процесс и туберкулез. При использовании торакоскопических хирургических методов диагностическая чувствительность злокачественных процессов в плевре достигает 95 %, а при неспецифической патологии – 100 %.

Больные с ПВ неспецифической этиологии составляют 68 %. Наиболее часто эта патология представлена парапневмоническими выпотами, эмпиемой или гемотораксом, и такие пациенты не нуждаются в инвазивной диагностической процедуре. Однако, с другой стороны, имеется 26 % выпотов неуточненной этиологии, и при этих т. н. идиопатических ПВ необходимо задуматься о проведении видеоторакоскопической манипуляции. В целом торакоскопию необходимо применять, когда малые инвазивные подходы (плевральная цитология и слепая трансторакальная биопсия) не способствовали постановке диагноза.

Кроме диагностической информации, видеоторакоскопическая процедура может быть использована для проведения тальк-плевродеза у больных со злокачественными и неспецифическими ПВ.

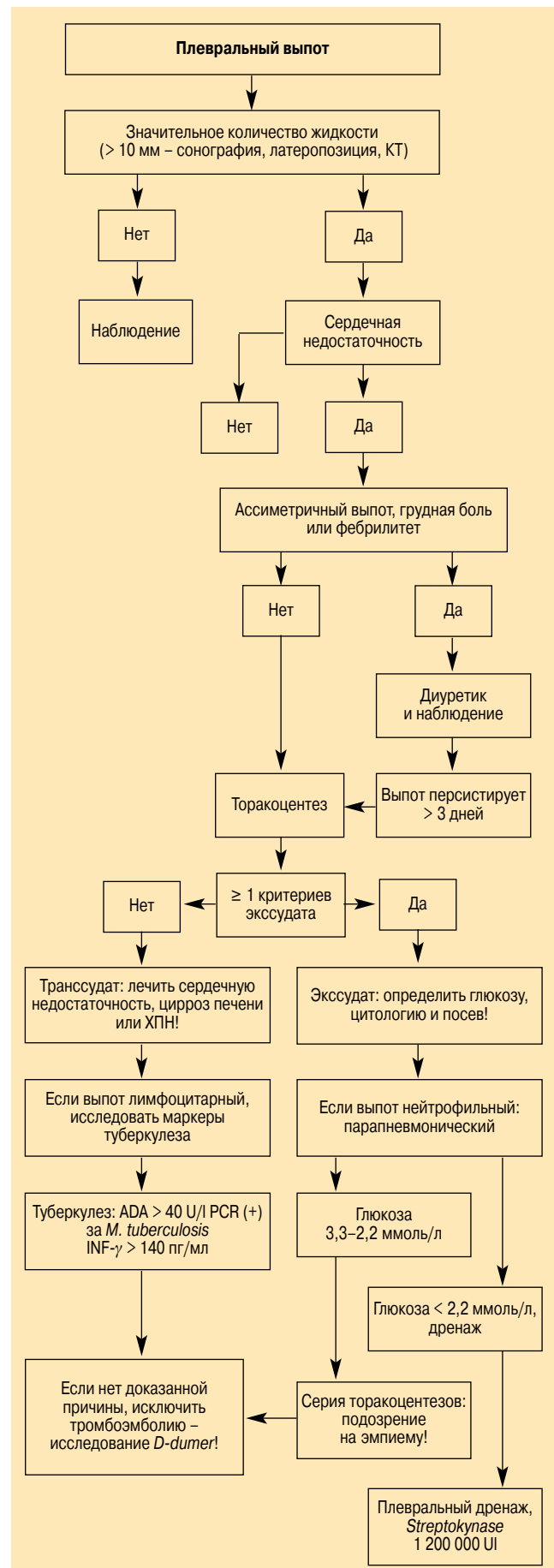


Рисунок. Алгоритм клинического подхода к больному с плевральным выпотом (по R.Light [6])

Лечебная видеоторакоскопия проводится с целью рассечения плевральных листков, лечения спонтанного пневмоторакса, эмпиемы плевры и т. п.

Итак, комплекс некоторых диагностических проблем ПВ в этой статье сопровождается системой основных принципов клинического подхода при плевральной патологии — алгоритм действий представлен на рисунке.

Литература

1. *Light R.* Pleural diseases. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
2. *Тюрин И.Е.* Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2003.
3. *Вудли М., Уэлан Ф.* (ред.). Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ. М.: Практика; 1995. 274–299.
4. *Ходош Э.М., Москаленко В.Ф., Бобейко А.Е.* Дифференциальная диагностика плевральных выпотов. Компендиум. Харьков: АО "ФЛАМЕНКО"; 1995.
5. *Hannaman R.A.* Pulmonary medicine. 11th ed. 2005. 3.1–3.62.
6. *Light R.* Pleural effusion. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (25): 1971–1977.

Поступила 03.03.08
© Ходош Э.М., 2008
УДК 616.25-002-02

Статья Э.М.Ходоша "Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм" посвящена предельно актуальной теме. Однако если оценивать ее с позиций достижений Европейского респираторного и Американского торакального обществ (тем более что цитируется *Ричард Лайт* — один из классиков, создавший методику диагностики плеврального выпота), видно, что имеется определенный разрыв между разработанными на данный момент подходами к проблеме на международном уровне и тем, как они представлены в публикуемой работе. Поэтому редакция журнала "Пульмонология" сохраняет за собой право предупредить, что в этом случае не использовались современные международные клинические рекомендации.

Главный редактор журнала "Пульмонология" акад. А.Г.Чучалин

Е.А.Дубова, А.И.Щеголев, Г.Г.Кармазановский

Обызвествляющаяся фиброзная опухоль средостения

Институт хирургии имени А.В.Вишневого, Москва

E.A.Dubova, A.I.Shchegolev, G.G.Karmazanovsky

Calcifying fibrous tumor of the mediastinum

Обызвествляющаяся фиброзная опухоль (ОФО) — редкое медленно растущее новообразование, поражающее преимущественно детей и молодых людей и представленное бесклеточной фиброзной тканью с обширными участками дистрофического обызвествления, в т. ч. имеющих вид псаммомных телец, и наличием лимфоплазмочитарных инфильтратов [1].

Впервые данное образование было описано в 1988 г. N.S.Rosenthal и F.W.Abdul-Karim [2] как "фиброзная опухоль с псаммомными тельцами у детей". Позже, в 1993 г., J.F.Fetsch et al. [3] привели в своей работе 10 наблюдений этой опухоли и назвали ее "обызвествляющаяся фиброзная псевдоопухоль", т. е. она развивалась не только у детей, обызвествление не ограничивалось наличием лишь псаммомных телец, а ее истинно опухолевая природа ставилась под сомнение. Однако в последнем издании Международной гистогенетической классификации опухолей мягких тканей и костей она отнесена к группе новообразований, развивающихся из фибробластов и / или миофибробластов и называется обызвествляющейся фиброзной опухолью (*calcifying fibrous tumour*) [1]. При этом подчеркивается, что опухоль имеет тенденцию к местному рецидивированию, частота которого достигает 10 % [4, 5].

Всего в литературе описаны не более 100 наблюдений подобных новообразований различной локализации [6–8]. Чаще поражаются мягкие ткани конечностей, туловища, мошонка, области паха, шеи и подмышечных впадин [1]. Крайне редко ОФО развивается в легком [7], плевре [9, 10] и в средостении [11, 12]. Следует отметить, что при локализации в плевре опухоль может иметь множественный характер поражения [8, 13]. В литературе также описаны единичные наблюдения ОФО в подвздошной кишке [14] и надпочечниках [15, 16].

В большинстве наблюдений образование выявляется у детей и лиц молодого возраста, одинаково часто у лиц обоих полов. У некоторых пациентов имеются указания на наследственную природу заболевания [6]. Основным клиническим симптомом является боль в области поражения. При локализации опухоли в плевре или средостении больные, как правило, предъявляют жалобы на боли в грудной клетке. Однако достаточно часто заболевание протекает бессимптомно. На рентгенограммах и при компьютерной томографии (КТ) данное новообразование имеет вид одиночных или множественных масс с

центральной областью ослабления сигнала вследствие наличия кальцинатов [1, 13].

При макроскопическом исследовании опухоль имеет вид хорошо отграниченных, но не инкапсулированных плотных масс сероватого цвета. Размеры образования варьируются от нескольких миллиметров до 15 см. Микроскопически ОФО представлена гиалинизированной фиброзной тканью с участками лимфоплазмочитарной инфильтрации и обызвествления, часто в виде псаммомных телец. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках может отмечаться положительная реакция на виментин, фактор XIIIa, CD68 и отрицательная — на актин, десмин, S-100 протеин, CD31 и CD34 [17]. При ультраструктурном исследовании отмечаются фибробласты, расположенные среди фибрилл коллагена. Кальцинаты имеют вид электронноплотных аморфных масс и пластинчатых телец, расположенных как в цитоплазме фибробластов, так и в строме [18].

При дифференциальной диагностике необходимо отличать ОФО как от образований плевры (солитарной фиброзной опухоли, обызвествленной гранулемы, обызвествленной плевральной бляшки, хронического фиброзного плеврита), так и от внутрилегочных образований (гиалинизированной гранулемы, воспалительной псевдоопухоли, амилоидоза).

Основным методом лечения является полное хирургическое удаление данного образования.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Б., 47 лет, при поступлении в Институт хирургии им. А.В.Вишневого (Москва) жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что полгода назад во время профилактического обследования при рентгенографии органов грудной клетки обнаружено опухолевидное образование в заднем средостении. Поступила для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания, пальпаторно безболезненна, резистентность сохранена. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца и магистральных сосудов без видимой патологии. Сердечные тоны ясные, ритмичные, пульс — 78 мин⁻¹, артериальное давление — 120 / 80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот участвует в акте дыхания, перитонеальных симптомов нет, печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Посредством лабораторных методов исследования обнаружены: умеренно выраженная анемия (гемоглобин — 115 г/л,

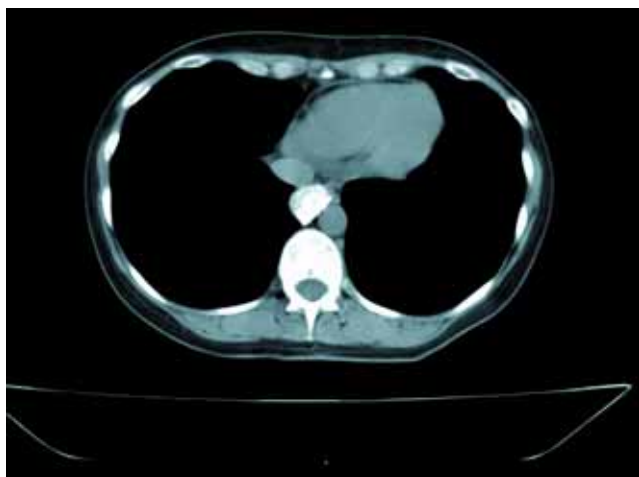


Рис. 1. КТ-исследование грудной полости. В заднем средостении отмечается кальцинированное образование неправильной формы, примыкающее к позвоночнику справа от аорты

эритроциты — $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкопения при уровне лейкоцитов $3,7 \times 10^9/л$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, умеренно выраженной гипохромии и анизоцитоз.

В ходе спирометрии выявлено, что жизненная емкость легких, проба Тиффно и скоростные показатели находились в пределах нормы.

При КТ-исследовании органов грудной клетки в плевральных полостях воздух и жидкость отсутствуют. Трахея, главные, долевые и сегментарные бронхи проходимы. Плотность неизменной паренхимы верхней доли правого легкого — 853 ед. Н, верхней доли левого легкого — 866 ед. Н, средней доли правого легкого — 895 ед. Н, язычковых сегментов верхней доли левого легкого —

872 ед. Н, нижних отделов правого легкого — 810 ед. Н, левого — 863 ед. Н. Органы средостения не смещены, сердце обычной конфигурации и размеров. Ширина восходящего отдела аорты — 32 мм, дуги — 23 мм, диаметр нисходящего отдела — 20 мм, диаметр легочного ствола — 22 мм, правой ветви легочной артерии — 14 мм, левой — 19 мм. В заднем средостении между правыми стенками пищевода и аорты и нижней полой веной определяется очаговое образование размерами $28 \times 21 \times 45$ мм высокой плотности (488×700 ед. Н) с ровными и четкими контурами (рис. 1). Увеличенные лимфатические узлы средостения и бронхопульмональной группы не обнаружены. Заключение: на основании КТ-картины выявленного образования в заднем средостении следует констатировать обызвестленный эхинококк либо тератому; необходима дифференциальная диагностика.

Больной выполнена операция. После торакотомии при ревизии правой плевральной полости спаечный процесс не выявлен, выпота в плевральной полости нет, ткань легкого розового цвета с очаговыми антракотическими изменениями. В области заднего реберно-диафрагмального синуса установлено наличие очагового образования размерами $4 \times 2,5$ см плотной консистенции белесоватого цвета, которое близко прилежит к стенке пищевода и располагается большей частью в толще нижней легочной связки. В клетчатке средостения имеются 2 увеличенных лимфатических узла. Данное образование удалено.

На морфологическое исследование прислано опухолевидное образование неправильной формы $4 \times 3,2 \times 2,5$ см с гладкой поверхностью. На разрезе видна беловато-сероватая ткань. При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль состоит из гиалинизированной фиброзной ткани с небольшими лимфоцитарными инфильтратами и большим количеством участков обызвестления, имеющих вид псаммомных телец (рис. 2). Заключение: обызвестляющаяся фиброзная опухоль.

Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением. Больная выписана с рекомендациями под наблюдение хирурга и терапевта по месту жительства.

Таким образом, ОФО представляет собой достаточно редкий вид новообразований, клинико-инструментальная диагностика которых сопряжена с большими трудностями.

Литература

1. *Montgomery E.* Calcifying fibrous tumour. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., eds. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. 77–78.
2. *Rosenthal N.S., Abdul-Karim F.W.* Childhood fibrous tumor with psammoma bodies. Clinicopathologic features in two cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 1988; 112: 798–800.
3. *Fetsch J.F., Montgomery E.A., Meis J.M.* Calcifying fibrous pseudotumor. Amer. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 502–508.
4. *Maeda A., Kawabata K., Kusuzaki K.* Rapid recurrence of calcifying fibrous pseudotumor (a case report). Anticancer Res. 2002; 22: 1795–1797.
5. *Nascimento A.F., Ruiz R., Hornick J.L. et al.* Calcifying fibrous "pseudotumor": clinicopathologic study of 15 cases and analysis of its relationship to inflammatory myofibroblastic tumor. Int. J. Surg. Pathol. 2002; 10: 189–196.
6. *Chen K.T.K.* Familial peritoneal multifocal calcifying fibrous tumor. Amer. J. Clin. Pathol. 2003; 119: 811–815.
7. *Soyer T., Ciftci A.O., Gücer S. et al.* Calcifying fibrous pseudotumor of lung: a previously unreported entity. J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 1729–1730.
8. *Shibata K., Yuki D., Sakata K.* Multiple calcifying fibrous pseudotumors disseminated in the pleura. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85: e3–e5.
9. *Ammar A., Hammami S., Horchani H. et al.* Calcifying fibrous pseudotumor of the pleura: a rare location. Ann. Thorac. Surg. 2003; 76: 2081–2082.

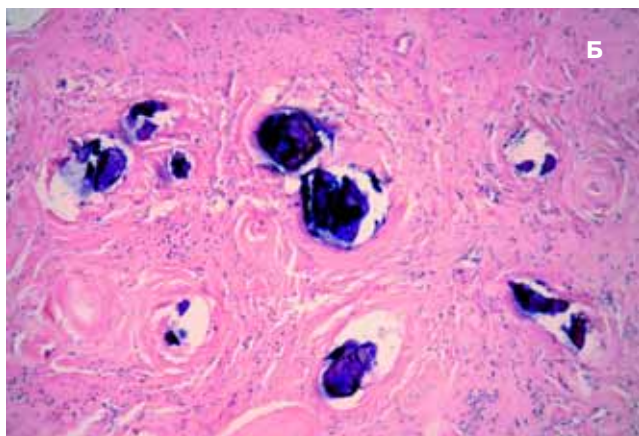


Рис. 2. Морфологическая характеристика обызвестляющейся фиброзной опухоли. А — операционный материал, вид на разрезе. Б — микроскопическая картина опухоли. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

10. Jang K.S., Oh Y.H., Han H.X. *et al.* Calcifying fibrous pseudotumor of the pleura. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: e87–e88.
11. Dumont P., de Muret A., Skrobala D. *et al.* Calcifying fibrous pseudotumor of the mediastinum. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 543–544.
12. Jeong H.S., Lee G.K., Sung R. *et al.* Calcifying fibrous pseudotumor of mediastinum – a case report. *J. Korean. Med. Sci.* 1997; 12: 58–62.
13. Mito K., Kashima K., Daa T. *et al.* Multiple calcifying fibrous tumors of the pleura. *Virchows Arch.* 2005; 446: 78–81.
14. Emanuel P., Qin L., Harpaz N. Calcifying fibrous tumor of small intestine. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008; 12: 138–141.
15. Eftekhari F., Ater J.L., Ayala A.G., Czerniak B.A. Case report: Calcifying fibrous pseudotumour of the adrenal gland. *Br. J. Radiol.* 2001; 74: 452–454.
16. Kuwata T., Inadome A., Matsumoto K. *et al.* Case report of calcifying fibrous pseudotumor of the adrenal gland. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2008; 99: 48–51.
17. Travis W.D., Churg A., Aubry M.C. *et al.* Mesenchymal tumours. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink N.K., Harris C.C., eds. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon: IARC Press; 2004. 143–144.
18. Maeda T., Hirose T., Furuya K., Kameoka K. Calcifying fibrous pseudotumor: an ultrastructural study. *Ultrastruct. Pathol.* 1999; 23: 189–192.

Поступила 18.09.2008
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.25-006.32

Горячкина Людмила Александровна К 70-летию со дня рождения

Goryachkina Lyudmila A. To the 70th birthday



7 октября 2008 г. юбилей у известного профессора аллерголога-иммунолога Людмилы Александровны Горячкиной. Людмила Александровна заведует кафедрой клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Родилась Людмила Александровна в Костроме — древнем русском городе на Волге — и с юных лет отличалась трудолюбием и целеустремленностью.

В 1956 г. она закончила московскую среднюю школу № 266 с золотой медалью и поступила на лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М.Сеченова, который закончила в 1962 г.

Трудовой путь Л.А.Горячкина начала с работы участкового врача московской поликлиники и лишь спустя несколько лет пришла работать в аллергологический кабинет 1-й Градской больницы, созданный по инициативе академика А.Д.Адо. Именно там зарождалась аллергологическая служба страны, у истоков которой стояла Людмила Александровна.

С 1965 по 1966 гг. она заведовала аллергологическим кабинетом поликлинического отделения 1-й Городской клинической больницы г. Москвы. Таким образом, Людмила Александровна была одной из первых московских городских аллергологов.

В 1967 г. она стала аспирантом Научно-исследовательской аллергологической лаборатории (НИАЛ), возглавляемой академиком АМН СССР А.Д.Адо. В 1970 г. Людмила Александровна была принята на работу в Центральный институт усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия последипломного образования — РМАПО) ассистентом на кафедру II терапии, руководимой академиком АМН СССР Б.Е. Вотчалом. В 1971 г. она перешла на вновь организованную кафедру клинической аллергологии, где прошла путь от ассистента до заведующей кафедрой. Кафедра, возглавляемая профессором Л.А.Горячкиной, является одной из первых учебных кафедр клинической аллергологии в стране. Большинство аллергологов России и стран СНГ получали первичную специализацию, проходили и продолжают проходить усовершенствование и сертификацию на этой кафедре.

Л.А.Горячкина — автор более 200 научных работ, статей и монографий. Под ее руководством было подготовлено и успешно защищено более 20 кандидатских диссертаций. При ее непосредственном участии и руководстве были разработаны унифицированные программы по клинической аллергологии, тестовые программы для сертификационных циклов, успешно используемые в процессе подготовки врачей аллергологов-иммунологов.

Людмила Александровна — блестящий лектор и мобильный человек, активно делящийся своими знаниями с врачами разных специальностей. Многие врачи неоднократно слушали ее всегда великолепные выступления на различных конгрессах, съездах, конференциях как в Москве, так и в различных городах России.

Людмила Александровна сочетает в себе качества талантливого педагога, грамотного врача и опытного руководителя. Ее доброжелательное, тактичное и корректное отношение к ученикам, коллегам и слушателям вызывает неизменное уважение.

Весь коллектив кафедры клинической аллергологии РМАПО, ученики и коллеги сердечно поздравляют Людмилу Александровну с юбилеем, желают ей здоровья, дальнейших творческих успехов, неиссякаемой энергии, неукротимой жизнедеятельности, семейного благополучия.

Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям и искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Ландышев Юрий Сергеевич К 80-летию со дня рождения

Landyshev Yury S. To the 80th birthday



Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, заслуженный врач РФ Юрий Сергеевич Ландышев родился 28 декабря 1928 г. в Ставропольском крае.

В 1955 г. с отличием окончил Ставропольский государственный медицинский институт. После окончания ординатуры на кафедре факультетской терапии Юрий Сергеевич был отправлен в Томский государственный медицинский институт врачом-терапевтом госпитальной терапевтической клиники этого вуза.

В 1961 г. успешно закончил аспирантуру при кафедре госпитальной терапии, возглавляемой профессором *А.А.Ковалевским*. В это время Ю.С.Ландышевым впервые выявлены и тщательно изучены очаги эндемического зоба в северных районах Томской области, установлены степени распространенности и клинические особенности этого заболевания. На основании изученных данных им разработан план эффективных профилактических мероприятий.

После окончания аспирантуры Юрий Сергеевич был направлен МЗ РСФСР в недавно организованный Благовещенский медицинский институт, где он работал ассистентом, доцентом кафедры госпитальной терапии. В 1968 г. Ю.С.Ландышев был избран на конкурсной основе заведующим кафедрой госпитальной терапии, которую возглавляет уже более 40 лет.

С 1968 г. Ю.С.Ландышевым и сотрудниками кафедры проводятся исследования по изучению бронхолегочной патологии, механизмов ее адаптации к производственным, климато-географическим и социально-бытовым условиям Амурской области. Результаты исследования имели большое значение, прежде всего для практического здравоохранения, учитывая начавшееся в то время широкомасштабное освоение данного региона, строительство Байкало-Амурской магистрали.

По инициативе и при участии Ю.С.Ландышева, свыше 30 лет являвшегося главным пульмонологом Амурской области, была проведена организация пульмонологической службы. Были открыты оснащенные современным оборудованием аллергологические, пульмонологические, бронхологические кабинеты, гормональные, бактериологические и иммунологические лаборатории. Проводились циклы усовершенствования врачей-терапевтов по пульмонологии и аллергологии, выездные научно-практические конференции и семинары в городах и районах области. Результаты исследования были обобщены в информационных письмах, методических рекомендациях, учебных пособиях и монографиях.

В 1978 г. Ю.С.Ландышевым успешно защищена докторская диссертация на тему: "Функциональное состояние эндокринной системы при бронхиальной астме". Эта работа стала частью фундаментальных исследований, в ходе которых изучались изменения нейроэндокринной системы у больных бронхиальной астмой. Была установлена роль ранее мало изученных или неизвестных факторов в этиологии, патогенезе, клинической картине данного заболевания. Предложены новые методы в лечении и профилактике астмы, разработаны новые диагностические критерии и тесты. Фрагменты комплексных исследований докладывались на международных и национальных конгрессах, проходивших в России, Израиле, Финляндии, Испании, всероссийских и межрегиональных научных конференциях и симпозиумах.

Под научным руководством Ю.С.Ландышева выполнено и успешно защищено 12 докторских и 62 кандидатских диссертаций. Среди его учеников профессора и заведующие кафедрами Амурской государственной медицинской академии, других медицинских вузов России, Украины, Казахстана.

С 1993 г. Юрий Сергеевич является председателем специализированного ученого совета по защите диссертаций.

Ю.С.Ландышев ведет большую учебно-методическую и организационную работу: возглавляет Амурскую медицинскую ассоциацию, является председателем Амурского областного научного общества терапевтов, членом правления Всероссийского общества терапевтов, Европейского респираторного общества. Юрий Сергеевич — руководитель созданного на базе Амурской областной клинической больницы регионального астма-центра. В 1995 г. кафедра госпитальной терапии и астма-центр были включены в государственную программу по улучшению качества жизни больных бронхиальной астмой и аллергологическими заболеваниями, выполняемой под эгидой Всемирной организацией здравоохранения (Женева, Швейцария) и Всемирной лиги по бронхиальной астме (Торонто, Канада).

Ю.С.Ландышев — автор 10 патентов на изобретения, более 600 научных публикаций, среди которых 25 монографий. Под его редакцией издано 15 монографических сборников.

За многолетнюю трудовую деятельность, значительный вклад в развитие здравоохранения Ю.С.Ландышев награжден орденами Трудового Красного Знамени (1980 г.), "За заслуги перед Отечеством" II степени (1998 г.), медалью "За заслуги перед отечественным здравоохранением" (2004 г.), орденом "Великая Победа", медалями "Ветеран труда", "За доблестный труд".

Коллектив Амурской государственной медицинской академии, Медицинская ассоциация врачей Амурской области, Научно-практическое общество пульмонологов, коллектив кафедры госпитальной терапии сердечно поздравляют Юрия Сергеевича со славным юбилеем и желают крепкого здоровья, долгих лет жизни и продолжения плодотворной творческой деятельности.

Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям и искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших профессиональных успехов.

Величковский Борис Тихонович К 85-летию со дня рождения

Velichkovsky Boris T. To the 85th birthday



6 октября 2008 г. исполнилось 85 лет со дня рождения и 58 лет врачебной, научной и общественной деятельности доктора медицинских наук, профессора, академика РАМН Бориса Тихоновича Величковского.

Труды Б.Т.Величковского посвящены медицине труда, экологии человека и общественному здоровью. Им развито новое направление научных исследований в профилактической медицине — социальная биология человека.

В 1950 г. Б.Т.Величковский закончил с отличием Свердловский медицинский институт, с 1951 г. он начал работать в Свердловском НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ РСФСР, где прошел путь от аспиранта до директора. Одновременно, в 1970–1972 гг., он заведовал кафедрой гигиены труда Свердловского медицинского института.

В 1974 г. Б.Т.Величковский назначен начальником Главного управления научно-исследовательских институтов и координации научных исследований, председателем Ученого совета и членом коллегии

Министерства здравоохранения РСФСР. На этом поприще за 10 лет им проделана большая работа по демократизации и совершенствованию форм и методов планирования и финансирования научных исследований, развитию сети, укреплению материально-технической базы и кадрового потенциала научных медицинских учреждений республики.

С 1985 г. Б.Т.Величковский работает в Российском государственном медицинском университете, заведующий организованной им проблемной лабораторией патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов, которая в 1998 г. была преобразована в отдел молекулярной биологии и экологии. В настоящее время он является главным научным сотрудником отдела.

Б.Т.Величковский принял активное участие в организации и становлении НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития РФ.

Кандидатскую диссертацию Б.Т.Величковский защитил в 1955 г., а докторскую — в 1969 г. В 1970 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 1978 г. он избран членом-корреспондентом, в 1988 г. — академиком РАМН.

В научной деятельности Б.Т.Величковского можно выделить три периода. Первый, уральский, посвящен медицине труда в горнорудной и металлургической промышленности. Впервые в мире Б.Т.Величковский доказал высокую силикозоопасность аэрозоля конденсации диоксида кремния в электротермических плавильных цехах заводов черной и цветной металлургии, обосновал предельно допустимую концентрацию аэрозоля в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе, составил санитарные требования по проектированию и эксплуатации таких производств. Благодаря его трудам стали проводиться предварительные и периодические медицинские осмотры рабочих, на них стали распространяться льготы, установленные для силикозоопасных профессий. Реализация обоснованного им комплекса профилактических мероприятий привела к резкому снижению заболеваемости силикозом рабочих электротермических цехов (золотая медаль ВДНХ СССР).

Второй период научной деятельности посвящен молекулярной экологии. Фундаментальными исследованиями Б.Т.Величковского и его учеников установлены особенности строения и механизма биологического действия фиброгенной пыли. Им доказана роль в развитии профессиональной пылевой патологии свободных радикалов кислорода и азота, образующихся при контакте пылевых частиц с альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. В результате этих исследований создана патогенетическая классификация пневмокониозов, предложены методы медико-биологической профилактики профессиональных пылевых заболеваний (премия имени Ф.Ф.Эрисмана РАМН). Б.Т.Величковский показал,

что свободнорадикальное окисление является связующим звеном срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды и обосновал гипотезу о молекулярных механизмах ухудшения газообмена, происходящих в легких человека в условиях Крайнего Севера.

Большое значение имеет третий период научных исследований. Б.Т.Величковским показано, что высокий уровень смертности среди людей трудоспособного возраста в первый период социально-экономических преобразований в Российской Федерации обусловлен особым видом стресса — "социальным стрессом", имеющим свою специфическую причину возникновения. Она заключается в утрате населением эффективной трудовой мотивации, основанной на возможности честным трудом обеспечить достойное существование себе и своей семье. Проведенный им анализ условий жизнедеятельности нации свидетельствует, что принятая сегодня в стране величина потребительской корзины и минимальной оплаты труда не обеспечивает выживание ни населения в целом, ни людей трудоспособного возраста, ни новорожденных. Научно обоснованный критерий бедности в России должен в 2,5 раза превышать стоимость потребительской корзины в данном административно-территориальном образовании, а научно обоснованный минимальный размер оплаты труда должен в 3,0 раза превышать стоимость местной потребительской корзины. Причем обе эти величины необходимо индексировать в соответствии с инфляцией. По мнению Б.Т.Величковского, существенное повышение производительности труда и внедрение системы оплаты труда, ориентированной на результат, возможно только после того, как заработная плата станет достаточной для формирования у работника эффективной трудовой мотивации.

Изучение проблемы жизнеспособности населения требует привлечения данных экономики, социологии, демографии, физиологии, психологии, генетики, патологии. Возможно, это указывает на необходимость создания новой интегральной науки — социальной биологии человека.

Б.Т.Величковским создана авторитетная научная школа: подготовлены 28 докторов и 26 кандидатов наук, опубликовано более 250 научных работ, в том числе 14 монографий и руководств, а также учебник для средней школы "Здоровье человека и окружающая среда", получено 8 авторских свидетельств на изобретение.

Коллектив Российского государственного медицинского университета, Российское респираторное общество, редколлегия журнала "Пульмонология" от всей души поздравляют Бориса Тихоновича Величковского и желают юбиляру крепкого здоровья и дальнейших профессиональных успехов.

О чем надо знать врачу, выбирая между разными подходами к лечению тяжелой бронхиальной астмы

Комментарий к статье Ф.И. Петровского и Л.М. Огородовой "Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы" (Пульмонология 2008; 3: 84–90)

Тяжелая рефрактерная бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, обусловленное различными механизмами и факторами риска. Среди вариантов течения этой формы можно выделить 3 основных: 1) БА с частыми обострениями, 2) БА с необратимой обструкцией дыхательных путей и 3) БА со сниженной чувствительностью к глюкокортикостероидам, каждая из которых имеет известные факторы риска [1]. При выборе подходящего режима фармакотерапии для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой врач сталкивается с необходимостью тщательно оценить все факторы, которые могут повлиять на эффективность лечения. У большинства таких больных положительных результатов лечения можно добиться при внимательном анализе результатов диагностических мероприятий, а также причин, влияющих на особенности течения БА. В настоящее время в широко доступной литературе нет окончательно сформированного мнения о преимуществах эффективности или безопасности одного препарата перед другим. Поэтому очевидно, что для врача выбор оптимального лечения тяжелой БА — сложная задача, решая которую необходимо опираться на мировой опыт с учетом особенностей конкретной клинической ситуации. Неслучайно этой проблеме посвящен ряд публикаций, в т. ч. и в отечественной литературе.

Так, в обзоре Ф.И. Петровского и Л.М. Огородовой "Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы" [2] представлен сравнительный анализ результатов ряда исследований, в которых участвовали больные тяжелой БА, на основании которого делается однозначный вывод о преимуществе одного из подходов к лечению перед другим. Осознавая возможные далеко идущие последствия таких выводов, мы не можем не обратить внимание читателей журнала на неточности, допущенные в статье, и считаем целесообразным рассмотреть их подробнее.

В обосновании применения одного из подходов к лечению пациентов с тяжелой БА авторы ссылаются на результаты исследования GOAL [3]. Одним из принципиальных вопросов, обозначенных в статье, является предложенная авторами экстраполяция данных, полученных в 3-й страте пациентов (у которых до включения в исследование БА не контролировалась средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов — иГКС), на популяцию пациентов с тяжелой БА, что является некорректным. При распределении в страты пациентов не дифференцировали по степени тяжести БА. Критерием включения в одну из 3 страт являлась доза иГКС, применявшаяся пациентом до начала лечебного периода в рамках протокола исследования. Больные, включенные в 3-ю страту, получали до исследования средние дозы иГКС (от 500 до 1 000 мкг по беклометазону), что само по себе не является критерием тяжести течения заболевания, т. к., например, существует категория пациентов с легким течением БА, которые генетически малочувствительны к иГКС, или категория пациентов со среднетяжелой БА, принимавших средние дозы иГКС, вошедших в 3-ю страту [3]. Авторы статьи зачислили "значительное количество" пациентов из 3-й страты в группу "тяжелых", основываясь также на исходных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁): "...значение ОФВ₁ в этой группе и его стандартное отклонение свидетельствуют, что у значительного количества пациентов в ней течение заболевания было тяжелым...". Однако приведенные в статье средние значения ОФВ₁ в %_{долж.} (75–76) не позволяют делать такое допущение, т. к. не соответствуют критериям тяжелой БА. Согласно GINA и российским клиническим рекомендациям течение БА считается тяжелым при ОФВ₁ ≤ 60 %_{долж.} [4, 5]. В связи с этим сравнительные результаты эффективности терапии, приведенные в статье, могут ввести читателя в заблуждение, т. к. сравнивать данные, полученные в различных по своим клинико-функциональным характеристикам группах пациентов, некорректно.

Во-вторых, исследование J. Bousquet et al. [6], на которое ссылаются авторы статьи [2], также освещено неполно. Так, не упоминается о том, что в отношении основной переменной интереса (первичной конечной точки) — времени до первого тяжелого обострения — в исследовании J. Bousquet не удалось показать статистически значимое различие между группами сравнения (стратегия SMART при использовании комбинации формотерол / будесонид и стабильное дозирование сальметерола / флутиказона пропионата). Большинство показателей по вторичным конечным точкам в отношении контроля БА (снижение выраженности симп-

томов (в баллах), увеличение числа дней без симптомов, снижение числа ночных пробуждений, функция легких (ОФВ₁, утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха), использование препаратов по требованию, в т. ч. процент увеличения числа дней без применения препаратов по требованию, количество дней контролируемой БА) продемонстрировали одинаковый уровень улучшения в обеих группах пациентов без статистически достоверной разницы.

Только исходы по оказанию неотложной помощи / госпитализации показали значимые различия в пользу SMART, но не исключено, что такие результаты были обусловлены применением у пациентов незарегистрированных доз, т. е. > 8 ингаляций в сутки формотерола / будесонида по потребности, при разрешенных ≤ 8 ингаляций в сутки для купирования симптомов: "...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 по потребности в > 4, > 6, > 8 ингаляций в день...". Стоит также отметить, что *J. Bousquet et al.* применяли формотерол / будесонид согласно протоколу клинического исследования, но вне рамок одобренной в Европейском Союзе инструкции по применению, т. к. в исследование включали группу пациентов в возрасте 12–18 лет, однако стратегия SMART одобрена в странах ЕС только для пациентов в возрасте ≥ 18 лет [7]. Это означает, что результаты, полученные в отношении исследуемой популяции, в настоящее время нельзя применять в реальной клинической практике в странах, где действуют указанные выше ограничения, в т. ч. и на территории Российской Федерации [8].

И, в-третьих, кроме представленных ограничений, данное исследование не показало и значимых клинических преимуществ использования стратегии одного ингалятора: "Пациенты обеих групп нуждались в купировании симптомов в среднем 1 раз в день", что свидетельствует об отсутствии контроля БА, т. к. согласно международному консенсусу GINA 2007 г. контроль БА по этому параметру определяется как использование препаратов для быстрого купирования симптомов ≤ 2 раз в неделю. Кроме того, и в отношении других показателей нельзя говорить о достигнутом контроле: в среднем < 50 % дней без симптомов БА и < 45 % контролируемых дней в данном исследовании свидетельствуют о том, что симптомы возникали у пациентов в среднем 3–4 раза в неделю, что также противоречит определению контроля БА.

Учитывая, что при тяжелой БА GINA 2007 г. рекомендует стремиться к оптимизации дозы и ГКС до уровня, который обеспечивает поддержание наилучшего возможного контроля [4], утверждение авторов обзора, что "стратегия SMART является более эффективной" можно рассматривать как преувеличение, особенно если учитывать, что это утверждение основано на исследовании, в котором не была достигнута основная цель терапии — контроль заболевания.

В заключение представляется целесообразным акцентировать внимание врача на диагностическом поиске причин, по которым не был достигнут контроль тяжелой БА при использовании современных эффективных лекарственных средств, а именно подтвердить диагноз БА, повысить комплаентность пациента назначенному лечению, выявить возможные факторы риска и сопутствующие заболевания, ухудшающие течение БА.

О.Б. Миленин,
медицинский директор ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг"

ЛИТЕРАТУРА

1. Bel E., ten Brinke A. A rational approach to the management of severe refractory asthma. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (6): 365–379.
2. Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2008; 3: 84–90.
3. Bateman E.D., Boushey H., Bousquet J. et al. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Revised 2007. www.ginasthma.org
5. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки. М.; 2005.
6. Bousquet J., Boulet L.P., 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.
7. Symbicort 200/6 Turbuhaler Inhalation powder, SPC from the Electronic Medicines Compendium. Available from URL: <http://www.emc.medicines.org.uk>
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер®. Регистрационный номер ПН№ 013167/01, изменение от 29.12.2006.



С 4 по 8 октября в Берлине прошел 19-й Ежегодный конгресс Европейского респираторного общества (ERS) — событие большого научного и практического значения. Он установил определенный рекорд: число его участников достигло 18,5 тысяч человек — такого не было за всю историю ERS. Этому мероприятию можно присвоить международный статус, поскольку в нем участвуют ученые не только из Западной и Восточной Европы, но и Канады, США, Японии и других стран. Каковы основные темы, которые определили программу конгресса и, по всей видимости, войдут в историю респираторной медицины?

В первую очередь следует отметить прогресс в области фундаментальных исследований таких проблем, как использование нанотехнологий и молекулярная биология клетки. Уже разработаны методы, которые экспериментально применяются в лечении ряда легочных заболеваний, в частности эмфиземы и легочной гипертензии.

Переоценке подверглись успехи применения группы лекарственных средств, достигнутые в прошлом столетии. Эти препараты вошли в клиническую практику как "золотой стандарт" в терапии больных, страдающих хронической обструктивной болезнью органов дыхания и бронхиальной астмой (БА). Собственно говоря, дискуссия об их нежелательных побочных действиях, оказываемых прежде всего на сердечно-сосудистую систему, не является новой: еще в середине 60-х гг. XX в. были описаны эпидемии смертей, причиной которой стало бесконтрольное использование бронхорасширяющих препаратов. На 19-м Конгрессе ERS подробно обсуждались безопасность применения

как давно и широко используемых, так и новых препаратов, проблема внезапной смерти и изменения, возникающие в сердечно-сосудистой системе в результате побочных эффектов. В целом этот критический подход является весьма здравым, стимулируя разработку лекарственных средств нового поколения. Ведутся их клинические испытания — многие из них уже достигли 3-й стадии. Так, фармацевтическая компания *Novartis* выводит на рынок препарат индакатерол, обладающий бронхорасширяющими свойствами и способный действовать в течение 24 часов. По всей видимости, в самое ближайшее время будет изменен пакет клинических рекомендаций по лечению наиболее распространенных легочных заболеваний.

Глубокому анализу подверглись причины инфекции дыхательных путей — главным образом, проблема растущей устойчивости микроорганизмов к тем лекарственным средствам, которые применяются при инфекциях как нижнего, так и верхнего отделов дыхательных путей. Впервые было подчеркнуто, что вакцинопрофилактика обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, позволяющими восстановить чувствительность микроорганизмов к тем химиотерапевтическим препаратам, к которым они ранее демонстрировали резистентность. Комбинированное использование вакцинопрофилактики и антибактериальных препаратов представляется перспективным в плане управления устойчивостью микобактерий туберкулеза к химиотерапевтическим препаратам.

Активно обсуждается такая тема, как легочная гипертензия. Эта область исследований бурно развивается: изучаются морфологические особенности, методы диагностики, ключевым из которых является эхокардиография, позволяющая неинвазивно оценивать давление в легочной артерии. Важно, что изучение механизмов этого заболевания способствовало созданию принципиально новых лекарственных препаратов, показавших высокую эффективность в терапии как первичной, так и вторичной легочной гипертензии.

В современной респираторной медицине важную роль играют неинвазивные методы диагностики и лечения. Неинвазивная вентиляция легких как раз относится к тем методам, которые позволяют существенно повысить качество жизни больных, страдающих дыхательной недостаточностью и расстройствами дыхания во время сна.

Подведены итоги более чем 10-летнего применения омализумаба — препарата моноклональных антител против иммуноглобулинов класса E. Россия участвовала во всех этапах мультицентровых исследований, подтвердивших модифицирующее действие этого лекарственного средства на течение самых тяжелых форм БА. На 19-м Конгрессе ERS были определены дальнейшие шаги к более широкому использованию омализумаба.