



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Очередной, 6-й, номер журнала "Пульмонология", завершающий 2008-й год, посвящен актуальным проблемам респираторной медицины.

Передовая статья написана проф. *С.Н.Авдеевым*, который в своих научных публикациях неоднократно обращался к теме неинвазивной вентиляции легких. Этот метод лечения дыхательной недостаточности известен уже более 100 лет. Тем не менее в последние 5–10 лет сформировались новые подходы, позволяющие применять неинвазивную вентиляцию легких для обеспечения эффективной и безопасной респираторной поддержки больных, страдающих как острой формой, так и обострением хронической дыхательной недостаточности. В этой статье вы найдете современные методические рекомендации по проведению неинвазивной вентиляции легких у лиц, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. Важно подчеркнуть, что у данной категории больных дыхательная недостаточность имеет свои особенности по сравнению, например, с интерстициальными и рядом других заболеваний.

Традицией журнала "Пульмонология" в последние годы стала публикация международных и национальных клинических рекомендаций. Необходимо отметить, что в нашей стране рекомендации по ведению больных со спонтанным пневмотораксом довольно запутаны. В связи с этим было принято решение представить вниманию читателей рекомендации Испанского общества пульмонологов (SEPAR), занимающего высокие позиции именно в лечении этой патологии.

Серьезная проблема, которой в последние годы Российское респираторное общество уделяет пристальное внимание, — это лечение хронических легочных заболеваний в амбулаторной практике, т. е. врачами первичного звена. В статье *Н.М.Шмелевой и соавт.* представлен интересный опыт, применяющийся в CAO Москвы, по ранней диагностике и ведению больных ХОБЛ. Внедрены методологии диагностики функциональных расстройств дыхания на этапе обращения пациента в поликлинику. Больным проводятся спирография, пульсоксиметрия, что позволяет добиваться хороших результатов. Эти данные очень показательны для практики российского здравоохранения, поскольку количество пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, достаточно велико.

До сих пор остается предельно актуальной проблема табакокурения. Так, в статье *Е.В.Приваловой и соавт.* представлены морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с ХОБЛ. У этой категории больных быстро развиваются полицитемия, нарушение транспорта кислорода и тканевая гипоксемия, что обусловлено токсическим действием субстанций, входящих в состав табачного дыма.

В статье *Н.В.Иванчик и соавт.* рассматривается этиология внебольничных пневмоний, закончившихся летальным исходом. Уровень смертности от этого заболевания все еще достаточно высок — 10–12 %. Его тяжелое течение предопределяется многими факторами, в связи с чем очень важно понимать его структуру и этиологию.

Необходимо отметить ряд обзоров, посвященных актуальным проблемам пульмонологии. Это статьи проф. *И.С.Гущина* "Обоснование многообразия противоаллергического действия обратных агонистов H_1 -рецепторов", *Н.А.Горбунова и В.Я.Лаптева* "Комплексная лучевая диагностика ХОБЛ", а также работа *И.Э.Степаняна*, посвященная отдаленным результатам применения тиотропия у больных ХОБЛ.

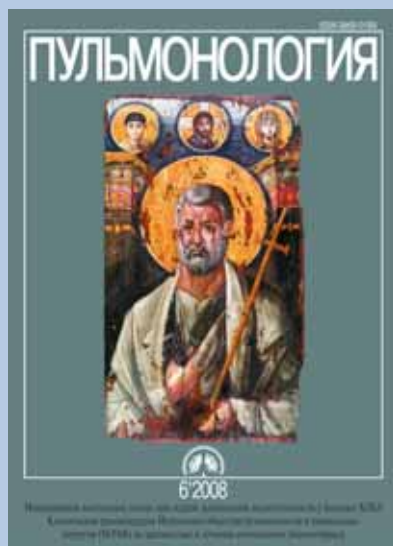
Без сомнения, вызовут интерес и заметки из практики. Это опыт 14-летнего наблюдения бронхоальвеолярного рака, представленный в статье *В.Л.Коваленко и соавт.*, а также работа *О.А.Цветковой и соавт.* "Несахарный диабет как проявление саркоидоза".

И наконец, доктор *Я.В.Марченков* делится опытом своей стажировки в одной из ведущих клиник Германии, в Мюнхене, где разработаны уникальные программы подготовки специалистов.

К большому сожалению, ушел из жизни один из ведущих ученых бывшего Советского Союза, член АМН академик *Мирсаид Мирхамидович Миррахимов*. Памяти ученого посвящается статья, написанная его учениками и коллегами.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А.Г. Чучалин



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

На обложке Святой Петр. VI в.

Святой Петр – старший брат апостола Андрея Первозванного. При рождении он получил имя Симон и до того, как Христос избрал его для служения, был простым рыбаком. Иисус выделил его среди прочих учеников, назвав Петром (др.-греч. "камень"): "Ты – Петр, и на сем камне Я создам Церковь мою". Вместе с Иоанном и Иаковом он был свидетелем Преображения на горе Фавор и страданий в Гефсиманском саду. Отрекшись от спасителя, несколько часов спустя он горько раскаялся, и именно его Господь трижды утвердил в апостольском звании словами "паси овец моих" (по традиции св. Петра считают первым Папой Римским). Апостол проповедовал христианство во многих странах. Его духовная сила была столь велика, что даже тень св. Петра, осеня лежащих на улице больных, исцеляла их. Во время гонений Нерона приверженцы уговорили его бежать. На Аппиевой дороге св. Петр вдруг увидел Христа и, ошеломленный, спросил: "Куда ты идешь, Господи?" И получил ответ: "В Рим, чтобы принять казнь". Апостол понял, что ему надо вернуться. Он был распят на кресте. Однако, не считая себя достойным погибнуть той же смертью, что и Христос, Петр просил повесить себя вниз головой. Собор св. Петра в Риме построен на месте его предполагаемого захоронения. Публикуемая икона – одна из самых ранних, хранится в древнем монастыре св. Екатерины на Синайском полуострове. Она исполнена в известной с античности технике энкаустики – красками на восковой основе, которые наносили на поверхность в разогретом состоянии (так же написаны знаменитые фаяумские портреты). Св. Петр изображен погрудно, в руках у него крестообразный жезл и ключи от райских врат. Над ним находятся 3 медальона: в центре – Христос, по сторонам – Богородица и Иоанн Богослов (пример зарождающегося Деисуса). Фигура апостола, его лицо пропорциональны, написаны объемно, реалистично. Здесь нет того схематизма в передаче человеческого облика, который будет преобладать в иконописи в дальнейшем и уже проявился в верхних изображениях. Черты лица настолько индивидуализированы, что хочется назвать их портретными.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Авдеев С.Н.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких5

Клинические рекомендации

Ривас де Андрес Х., Хименес Лопес М., Молинс Лопес-Родо Л., Перес Труллен А., Торрес Ланзас Х.

Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса: клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)15

Оригинальные исследования

Шмелева Н.М., Сидорова В.П., Белевский А.С., Шмелев Е.И.

Хроническая обструктивная болезнь легких в амбулаторной практике29

Залогина Н.Г., Сухова Е.В.

Взаимозависимость между объективными и субъективными показателями качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких34

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Гайдар Е.Н., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Чучалин А.Г.

Эффективность и безопасность гемифлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких: открытое проспективное мультицентровое исследование39

Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А.

Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких48

Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И.

Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых53

Захарова Э.В.

Клинико-функциональная характеристика респираторного теплообмена и холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом59

Смирнова Т.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П.

Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой63

Сычева Л.П., Бяхова М.М., Земляная Г.М., Коваленко М.А., Шереметьева С.М.

Цитогенетические показатели, пролиферация и апоптоз эпителиальных клеток у детей, больных бронхиальной астмой67

Моисеева О.В.

Влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков71

Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т.

Ультразвуковые особенности аэрогематического барьера при развитии пневмокониозов77

Новоселов В.И., Мубаракишина Э.К., Янин В.А., Амелина С.Е., Фесенко Е.Е.

Роль антиоксидантных систем в регенерации эпителия трахеи после термического ожога верхних дыхательных путей80

Обзоры

Гущин И.С.

Обоснование многообразия противоаллергического действия обратных агонистов H₁-рецепторов84

Степанян И.Э.

Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT90

Горбунов Н.А., Лаптев В.Я. Комплексная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких	95
Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Эффекты фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов при хронической обструктивной болезни легких	101
Заметки из практики	
Коваленко В.Л., Швеи С.И., Янчук В.П., Коган Е.А. Клинико-морфогенетические особенности 14-летнего наблюдения бронхолаолеолярного рака легкого	109
Цветкова О.А., Князев А.И., Буянова О.Е. Несахарный диабет как проявление саркоидоза	112
Чернеховская Н.Е., Свистунова А.С., Свистунов Б.Д., Поваляев А.В., Андреев В.Г., Коржева И.Ю., Макарова Г.В. Применение оксида азота в бронхоскопии	116
Организационные вопросы здравоохранения	
Марченков Я.В. Особенности работы отделения лучевой диагностики Университетской клиники Гроссхадерн в Мюнхене (Германия, Университет Людвига Максимилиана)	120
Некролог	
Памяти Мирсаида Мирхамидовича Миррахимова	123
Информация для авторов	125
Новости ERS	128

Contents

Editorial	
Avdeev S.N. Non-invasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease	5
Clinical guidelines	
Rivas de Andrés J., Jiménez López M., Molins López-Rodó L., Pérez Trullén A., Torres Lanzase J. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Pneumothorax	15
Original studies	
Shmeleva N.M., Sidorova V.P., Belevsky A.S., Shmelev E.I. Chronic obstructive pulmonary disease in ambulatory practice	29
Zalogina N.G., Sukhova E.V. Relationships between subjective and objective parameters of self-reported quality of life in COPD patients	34
Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Gaidar E.N., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Chuchalin A.G. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: open prospective multicentre study	39
Privalova E.V., Vavilova T.V., Kuzubova N.A. Morphological and functional erythrocyte parameters in smokers with chronic obstructive pulmonary disease	48
Ivanchik N.V., Kozlov S.N., Rachina S.A., Krechikova O.I. Etiology of fatal community-acquired pneumonia in adults	53
Zakharova E.V. Clinical and functional features of respiratory heat exchange and cold airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis	59
Smirnova T.V., Perelman Yu.M., Kolosov V.P. Vascular reactivity in patients with bronchial asthma	63

Редакционная коллегия журнала

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

З.Р.Айсанов, О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатъев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, 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
 ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
 редакция журнала "Пульмонология"
 телефон / факс 465-48-77
 e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://www.pulmonology.ru>

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

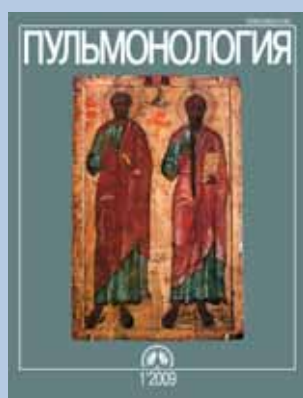
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 Т.В.Пархоменко
Научный редактор С.Н.Авдеев
Редактор О.В.Дергачева
Перевод С.Ю.Чикина
Компьютерная верстка В.И.Рохлин
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 26.01.2009. Формат 60 x 90 1/8
 Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 62
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
 Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
 © Пульмонология, 2008

Sycheva L.P., Biakhova M.M., Zemlyanaya G.M., Kovalenko M.A., Sheremetyeva S.M.	
Cytogenetic indexes, proliferation and apoptosis in epithelial cells of children with bronchial asthma	67
Moiseeva O.V.	
Influence of the social and medical factors on tuberculosis morbidity in children and adolescents	71
Kruglikov G.G., Velichkovsky B.T.	
Ultra-fine features of aerohaematic barrier in pneumoconiosis	77
Novoselov V.I., Mubarakshina E.K., Yanin V.A., Amelina S.E., Fesenko E.E.	
Contribution of antioxidant systems to regeneration of tracheal epithelium after burn of upper respiratory tract	80
Reviews	
Gushchin I.S.	
A basis of multiple antiallergic effects of inverse H ₁ -receptor agonists	84
Stepanyan I.E.	
Effect of long-term treatment with tiotropium bromide on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (the UPLIFT trial)	90
Gorbunov N.A., Laptev V.Ya.	
Combined radiological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease	95
Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Stulova O.Yu.	
Effects of fixed combinations of inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists in chronic obstructive pulmonary disease	101
Practical notes	
Kovalenko V.L., Shvets S.I., Yanchuk V.P., Kogan E.A.	
Clinical and morphological features of 14-year follow-up of bronchioloalveolar lung carcinoma	109
Tsvetkova O.A., Knyazev A.I., Buyanova O.E.	
Diabetes insipidus as a manifestation of sarcoidosis	112
Chernekhovskaya N.E., Svistunova A.S., Svistunov B.D., Povalyaev A.V., Andreev V.G., Korzheva I.Yu., Makarova G.V.	
Application of nitric oxide in bronchoscopy	116
Healthcare organizational points	
Marchenkov Ya.V.	
Work process in a radiological diagnostic department of the Ludwig Maximilian University Grosshadern clinic, Munich, Germany	120
Obituary	
In memory of M.M.Mirrahimov	123
Information for authors	125
ERS news	
	128



Читайте в следующем номере:

Палиативное лечение больных с респираторной патологией и критическими состояниями

Официальный документ Американского торакального общества

Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у больных ХОБЛ

Авдеев С.Н.

Саркоидоз: обзор работ последних лет

Визель А.А.



С.Н.Авдеев

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

S.N. Avdeev

Non-invasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % — у мужчин и 8,5 % — у женщин) [2]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций. ХОБЛ — единственная болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции (~ 4 % в структуре общей летальности) [3].

Обострение ХОБЛ составляет ~ 7 % всех причин госпитализаций [4]. Основной причиной смерти при ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания и / или острая дыхательная недостаточность (ОДН) [5].

Летальность пациентов ОДН на фоне обострения ХОБЛ довольно высока. По результатам различных работ, внутригоспитальная смертность колеблется от 10 до 29 % [6, 7]. По данным проспективного мультицентрового исследования, в котором участвовали 362 больных с ОДН на фоне ХОБЛ из 42 отделений интенсивной терапии 40 госпиталей США, госпитальная летальность пациентов составила 24 %, а среди пациентов старше 65 лет — 30 % [7]. На фоне ИВЛ летальность таких больных еще выше — от 32 до 57 % [7–10].

Варианты респираторной поддержки при ОДН у больных ХОБЛ

Интубация трахеи (ИТ) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение многих десятилетий являлись традиционными процедурами при ведении больных ХОБЛ с ОДН. Потребность в ИТ и ИВЛ у больных с ОДН на фоне обострения ХОБЛ достигала 54 % [11]. Однако ИТ связана с развитием таких тяжелых осложнений, как нозокомиальные пневмо-

нии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей [12]. Эти осложнения существенно влияют на неблагоприятный исход ОДН: у больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ, число смертельных исходов увеличивается с каждым днем — от 42 % в 1-е сут. вентиляции до 75 % на 7-е сут. [13]. Летальность больных с вентиляционными пневмониями также значительно повышена, так, J.Y.Fagon et al. показали, что вентиляционные пневмонии повышают риск летальности больных на 27 % [14]. Пациенты, успешно перенесшие ИТ и ИВЛ, часто сталкиваются с новой проблемой — прекращением их применения [15].

В конце 1980-х гг. для ведения больных с ОДН был предложен новый метод респираторной поддержки — неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), выполняемая без ИТ и трахеотомии (рис. 1) [16, 17]. Во время НВЛ применяются носовые или лицевые маски, больной находится в сознании, и, как правило, не требуются седативные и миорелаксирующие препараты. Масочная вентиляция является более комфортной процедурой, чем обычная: больной



Рис. 1. Внешний вид больного, получающего НВЛ

может разговаривать, принимать пищу, проводить сеансы физиотерапии, откашливать мокроту. НВЛ снижает риск развития инфекционных и "механических" осложнений. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость [16, 17].

Эффекты НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ

В большинстве проведенных исследований было показано, что НВЛ у больных с обострением ХОБЛ повышает парциальное давление O_2 в артериальной крови (PaO_2), насыщение O_2 артериальной крови (SpO_2) и уровень pH, снижает $PaCO_2$, увеличивает дыхательный объем и снижает частоту дыхания. Следует отметить, что падение $PaCO_2$ при НВЛ происходит более медленно, чем при обычной ИВЛ, и отсутствие уменьшения гиперкапнии в первые минуты неинвазивной поддержки не означает неэффективности данной процедуры [18].

Причинами повышения PaO_2 при НВЛ, по сравнению с кислородотерапией (при одинаковом уровне фракции вдыхаемого O_2 — FiO_2), могут быть увеличение альвеолярной вентиляции, улучшение газообмена, снижение потребления O_2 дыхательной мускулатурой, оптимизация дыхательного паттерна. Одной из гипотез возможного улучшения газообмена при НВЛ является вовлечение (рекрутирование) в процесс вентиляции невентилируемых или плохо-вентилируемых альвеолярных единиц, приводящее к снижению вентиляционно-перфузионного (VA / Q) дисбаланса [19].

Дыхательная мускулатура является важнейшим компонентом респираторного аппарата и ответственна за его "насосную" функцию, т. е. ритмичное формирование отрицательного давления в дыхательных путях, вследствие которого в них создается поток воздуха и осуществляется вдох [20]. Одна из важнейших задач респираторной поддержки — уменьшение нагрузки на дыхательную мускулатуру [21]. *L. Brochard et al.* показали, что у больных с обострением ХОБЛ НВЛ в режиме *Pressure Support* (12 и 20 см вод. ст.) приводит к достоверному уменьшению всех индексов диафрагмальной активности: трансдиафрагмального давления — на 51 %, продукта давления-время — на 36 %, средней амплитуды электромиографического сигнала диафрагмы — на 32–53 % [22].

Несмотря на относительно высокие уровни положительного давления, используемого во время НВЛ, данный вид респираторной поддержки не приводит к существенным гемодинамическим нарушениям (снижению сердечного выброса, снижению артериального давления и др.) у больных с ОДН. *M. Confalonieri et al.* показали, что при использовании НВЛ в режиме *BiPAP* (15 / 4 см вод. ст.) у 57 больных с ОДН, у 7 из которых исходно была гипотензия (88 ± 6 мм рт. ст.), снижение артериального давления более чем на 15 мм рт. ст. развилось лишь у 3 больных и ни у одного — с исходной гипотензией [23]. Более того, НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ приводит к значительному

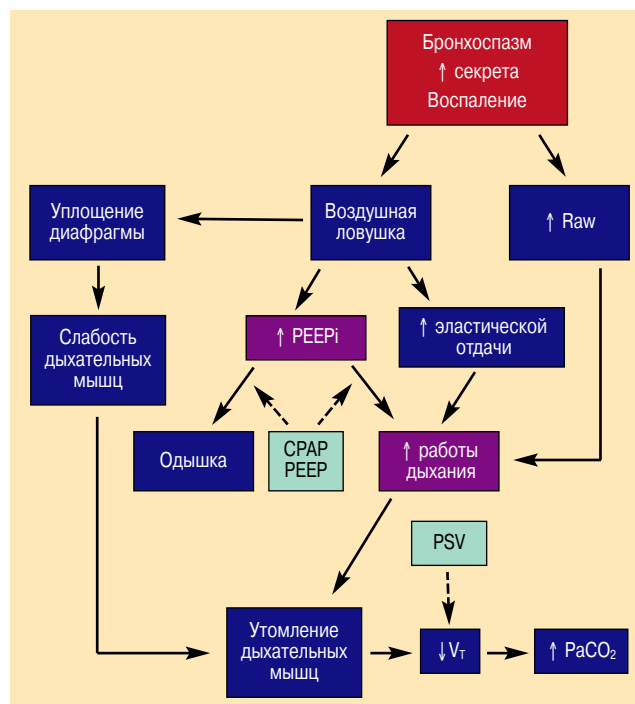


Рис. 2. Физиологические предпосылки использования НВЛ при ХОБЛ. Raw — сопротивление дыхательных путей, V_T — дыхательный объем, PSV — поддержка дыхания давлением, PEEP — положительное давление в конце выдоха, CPAP — спонтанное положительное давление в дыхательных путях

снижению давления в легочной артерии, описано уменьшение среднего давления в легочной артерии от 60 до 25 мм рт. ст. [24]. Физиологические предпосылки использования НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ представлены на рис. 2.

Клинические исследования НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ

Первое исследование применения НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ было проведено в 1989 г. *G. U. Meduri et al.* [16]. Вентиляцию через лицевую маску применили у 10 больных с ОДН различной природы (6 — обострение ХОБЛ, 2 — пневмония, 2 — отек легких). Успех был достигнут у 6 пациентов: удалось добиться существенного улучшения состояния больных, коррекции параметров газового состава крови без применения ИТ и ИВЛ. Масочная вентиляция хорошо переносилась больными. При сравнении физиологических показателей на фоне НВЛ и ИВЛ наблюдались сходные положительные сдвиги.

Одно из первых сравнительных исследований с участием 2 групп больных с ОДН на фоне обострения ХОБЛ было выполнено *L. Brochard et al.* [22]. В комплекс терапии больным 1-й группы (13 человек) включали НВЛ, а группой сравнения служил "исторический" контроль (13 пациентов). Пациенты обеих групп имели сходные показатели газового состава артериальной крови (PaO_2 / FiO_2 — 233 ± 53 и 226 ± 57 мм рт. ст.; pH — $7,29 \pm 0,04$ и $7,29 \pm 0,04$ в основной и контрольной группах соответственно) и тяжести общего состояния. Только одному больному из основной группы после проведения НВЛ по-

требовались ИТ и ИВЛ, по сравнению с контрольной группой, где ИВЛ выполнялась 11 из 13 больных. Летальность была одинаковой в 2 группах — по 2 пациента. В основной группе сократилось время респираторной поддержки (3 ± 1 vs 12 ± 11 дней), а также продолжительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии (7 ± 3 vs 19 ± 13 дней).

Самое крупное сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) было проведено на базе 5 респираторных центров 3 стран — Франции, Италии и Испании, в нем участвовали 85 пациентов с обострением ХОБЛ [7]. Применение НВЛ позволило значительно уменьшить летальность: умерло 9 % больных в группе НВЛ, по сравнению с 29 % в группе традиционной терапии ($p = 0,02$). Также отмечено существенное уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре: 23 ± 17 дней vs 35 ± 33 дней ($p = 0,005$). Кроме того, снизилась потребность в ИТ: 26 % — в основной группе и 74 % — в контрольной ($p = 0,001$).

В исследовании, выполненном в Великобритании [25], также было продемонстрировано, что использование НВЛ позволяет добиться снижения госпитальной летальности от ОДН у больных ХОБЛ. В группе пациентов, получавших НВЛ, умер только 1 больной из 26, в то время как в группе стандартной терапии умерли 9 больных из 30 ($p = 0,014$). Также было показано более раннее разрешение респираторного ацидоза и уменьшение выраженности диспноэ в 1-е сут. терапии НВЛ.

В исследовании *N.Kramer et al.* не было выявлено существенного влияния НВЛ на показатели смерт-

ности и продолжительность нахождения пациентов в стационаре, однако было показано достоверное уменьшение количества выполненных ИТ: 31 % у больных группы НВЛ, по сравнению с 73 % у больных группы "стандартной" терапии ($p < 0,05$) [26]. Важным выводом этой работы является и тот факт, что у медицинского персонала проведение НВЛ занимает не больше времени, чем ИВЛ.

В табл. 1 представлены данные всех опубликованных РКИ, проведенных в 1993–2005 гг. и посвященных проблеме НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ [7, 25–38]. Общее число больных, включенных в эти исследования, превышает 1 000. Показатель успеха, который обычно определяется как процент выживших больных и пациентов, избежавших ИТ и ИВЛ, по данным исследований, находится в пределах 50–100 %. Такой разброс объясняется неоднородностью групп больных, межгрупповыми различиями тяжести состояния пациентов (показатели рН и оценка по шкалам SAPS, APACHE II), колебаниями в определении показаний к НВЛ, ИТ и ИВЛ, наличием сопутствующих осложнений и др. В среднем успех НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ составляет 75–85 %.

В настоящее время выполнено 5 метаанализов, посвященных роли НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ [39–43]. Они основаны на данных 7–15 РКИ. Во всех метаанализах было доказано, что НВЛ позволяет достоверно уменьшить число ИТ и госпитальную летальность больных ХОБЛ.

В одном из последних метаанализов, обобщившем 15 РКИ, посвященных изучению НВЛ у больных

Таблица 1
РКИ, посвященные применению НВЛ у больных с обострением ХОБЛ

Исследование	n	Место проведения	Исходный рН (НВЛ vs контроль)	ИТ, % (НВЛ vs контроль)	Летальность, % (НВЛ vs контроль)	Режим (см вод. ст.), использование НВЛ в 1-е сут.
<i>J.Bott</i> [25]	60	Палата	7,35 vs 7,35	0 vs 17	10 vs 30*	Volume A/C – 7, 6 ч в 1-е сут.
<i>L.Brochard et al.</i> [22]	85	ОИТ	7,28 vs 7,27	26 vs 74*	9 vs 29*	PSV – 20 см вод. ст. Как минимум 6 ч в 1-е сут.
<i>N.Kramer et al.</i> [26]	23	ОИТ	7,29 vs 7,27	9 vs 67*	NA	BiPAP: IPAP – 11,3 см вод. ст.; EPAP – 2,6 см вод. ст. 20, 1 ч в 1-е сут.
<i>F.Barbe et al.</i> [27]	24	Палата	7,33 vs 7,33	0 vs 0	0 vs 0	BiPAP: IPAP – 14,8 см вод. ст.; EPAP – 5 см вод. ст. 2 сеанса по 3 ч в сутки
<i>R.M.Angus et al.</i> [28]	17	Палата	7,31 vs 7,30	0 vs 63*	0 vs 38*	BiPAP: IPAP – 14–18 см вод. ст.
<i>С.Н.Авдеев и др.</i> [29]	58	ОИТ / палата	7,26 vs 7,28	17 vs 28	10 vs 31*	BiPAP: IPAP – 13,2 см вод. ст.; EPAP – 4,4 см вод. ст. В среднем 8 ч в 1-е сут.
<i>T.Celikel et al.</i> [30]	30	ОИТ	7,27 vs 7,28	7 vs 40*	0 vs 7	PSV – 15,4 см вод. ст. В среднем 26,7 ч
<i>G.Bardi et al.</i> [31]	30	Палата	7,36 vs 7,39	7 vs 13	0 vs 7	BiPAP: IPAP – 13 см вод. ст.; EPAP – 3 см вод. ст.
<i>T.J.Martin et al.</i> [32]	23	ОИТ	7,27 vs 7,28	25 vs 45*	8 vs 9	BiPAP: IPAP – 11 см вод. ст.; EPAP – 5,7 см вод. ст.
<i>P.K.Plant et al.</i> [33]	236	Палата	7,32 vs 7,31	15 vs 27*	10 vs 20*	BiPAP: IPAP – 10–20 см вод. ст.; EPAP – 5 см вод. ст. В среднем 8 ч в 1-е сут.
<i>G.Conti et al.</i> [34]	49	ОИТ	7,20 vs 7,20	52 vs 100*	22 vs 15	PSV – 20 см вод. ст.; РЕЕР – 5 см вод. ст.
<i>O.Dikensoy et al.</i> [35]	34	Палата	7,29 vs 7,28	12 vs 12	6 vs 11	BiPAP: начальные IPAP – 9 см вод. ст.; EPAP – 3 см вод. ст.
<i>F.Thys et al.</i> [36]	12	ОИТ	7,28 vs 7,24	0 vs 100*	20 vs 10	BiPAP vs sham
<i>Collaborative Research Group</i> [37]	342	Палата	7,35 vs 7,34	5 vs 15*	3 vs 7	BiPAP: IPAP – 12,9 см вод. ст.; EPAP – 4 см вод. ст. 11 ± 5 ч в сутки
<i>S.P.Keenan et al.</i> [38]	52	Палата	7,40 vs 7,40	20 vs 7	0 vs 7	BiPAP: IPAP – 9,8 см вод. ст.; EPAP – 4,7 см вод. ст. В среднем 8 ч в 1-е сут.

Примечание: n – число больных; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОНТ – отделение неотложной терапии; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; BiPAP – вентиляция легких с 2 уровнями давления; IPAP – инспираторное положительное давление в дыхательных путях; EPAP – экспираторное положительное давление в дыхательных путях; PS – режим поддержки давлением; Volume A/C – вспомогательно-контролируемый режим, регулируемый по объему; NA – не определяли. * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Эффекты НВЛ у больных с обострением ХОБЛ, по данным метаанализа J.V.Lightowler et al. [43]

Исходы терапии	Число исследований	n	Относительный риск (95%-ный ДИ)	NNT (95%-ный ДИ)
Неудача	7	529	0,51 (0,38–0,67)	5 (4–7)
Летальность	7	529	0,41 (0,26–0,64)	8 (6–13)
ИТ	8	546	0,42 (0,31–0,59)	5 (4–7)
Осложнения	2	143	0,32 (0,18–0,56)	3 (2–4)

ОДН на фоне ХОБЛ, было показано, что НВЛ значительно снижает риск проведения ИТ (относительный риск (ОР) – 0,41; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,26–0,64) и уровень летальности (ОР – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,31–0,59) [43]. Таким образом, число больных, которых требуется лечить (*number needed to treat* – NNT) с помощью НВЛ для предотвращения 1 летального исхода, составляет от 6 до 13 пациентов, а NNT для предотвращения ИТ при использовании НВЛ – всего от 4 до 7 больных (табл. 2) [43].

Достоинством НВЛ является возможность применения данного метода не только в отделении интенсивной терапии (ОИТ), но и в нереанимационном отделении – конечно, при условии определенной подготовки врачей и среднего медицинского персонала. В мультицентровом РКИ P.K.Plant et al. было показано, что использование НВЛ у больных с ОДН на фоне ХОБЛ в условиях общей палаты отделения позволяет уменьшить риск ИТ с 27 до 15 % ($p = 0,02$) и летальность больных с 20 до 10 % ($p = 0,05$) [33]. При этом эффективность НВЛ была наибольшей у больных с умеренным респираторным ацидозом ($pH = 7,25–7,35$), т. е. более раннее назначение НВЛ оказывает благоприятный эффект на прогноз больных ХОБЛ.

В настоящее время в разных центрах мира накоплен опыт проведения НВЛ больным ОДН в условиях палаты нереанимационного отделения, успех НВЛ составляет 69–82 % [44–47].

Также в некоторых проспективных исследованиях было показано, что использование НВЛ в период ОДН позволяет в последующем уменьшить число госпитализаций и улучшить долгосрочный прогноз больных ХОБЛ (табл. 3) [31, 33, 34, 48–51]. Снижение летальности больных ХОБЛ при использовании НВЛ связано с уменьшением риска развития нозокомиальных инфекций, особенно госпитальной пневмонии [52–53]. Кроме того, по сравнению с ин-

вазивной респираторной поддержкой, проведение НВЛ сопряжено с меньшим риском повреждения и последующего ремоделирования ткани легких, т. е. функциональный резерв дыхания у больных после респираторной поддержки будет больше.

Применение НВЛ у больных ХОБЛ с ОДН

Традиционно НВЛ в острых ситуациях рассматривается как метод, позволяющий избежать ИТ и ИВЛ у больных с умеренно выраженной ОДН.

Показания и противопоказания для проведения НВЛ представлены в табл. 4 [54].

РКИ с участием больных ХОБЛ с легкой ОДН ($pH > 7,35$) было проведено S.P.Keenan et al. [38]. В нем участвовали 52 больных (средний возраст – 70 лет, $PaCO_2$ – 50 мм рт. ст., pH – 7,40), которых рандомизировали в группу стандартной терапии и группу НВЛ (1-й день – 8 ч, 2-й день – 6 ч, 3-й день – 4 ч). Эффективность терапии была сравнима в обеих группах по числу ИТ (8 vs 7 % в группах НВЛ и "стандартной" терапии), летальности больных (4 vs 7 %), длительности госпитализации (5 [2–37] vs 7 [2–36] дней). Единственным преимуществом больных группы НВЛ явилось более быстрое уменьшение одышки (через 1 ч $p = 0,004$, через 2 сут. $p = 0,031$). В данном исследовании обращало на себя внимание то, что 48 % всех больных (12 из 25 человек) плохо переносили терапию НВЛ, вследствие чего

Таблица 4

Показания и противопоказания к НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ

Показания
1. Симптомы и признаки ОДН: а) выраженная одышка в покое; б) ЧДД > 25 мин ⁻¹ , участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс
2. Признаки нарушения газообмена: а) $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,35$; б) $PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.
Противопоказания
1. Остановка дыхания
2. Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда)
3. Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания)
4. Избыточная бронхиальная секреция
5. Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
6. Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски

Таблица 3

Выживаемость через 1 год после использования НВЛ и стандартной терапии, по данным РКИ

	n	Стандартная терапия, %	НВЛ, %
M.Confalonieri et al. [49]	24	50	71
M.Vitacca et al. [50]	27	37	70
С.Н.Авдеев и соавт. [29]	52	48	72
G.Bardi et al. [31]	15	53	87
P.K.Plant et al. [33]	118	54	62
G.Conti et al. [34]	49	54	74
R.Scala et al. [51]	40	45	50

не выполняли предписанный режим сеансов НВЛ. *F.Barbe et al.* также не показали преимуществ НВЛ перед стандартной терапией у больных ХОБЛ с легкой ОДН [27]. Неинвазивную респираторную поддержку проводили в режиме BiPAP — вентиляции легких с 2 уровнями давления (исходное инспираторное положительное давление (IPAP) — $14,8 \pm 0,5$ см вод. ст.; экспираторное положительное давление (EPAP) — 5 см вод. ст.), применяя носовые маски, в течение 3 дней по 6 ч в сутки. Исход терапии оказался сходным в обеих группах: время госпитализации не различалось при использовании НВЛ и стандартной терапии — $11,3 \pm 1,3$ и $10,6 \pm 0,9$ дня соответственно, не различалась динамика показателей газового состава артериальной крови. Таким образом, на основании 2 исследований [27, 38] можно сделать вывод, что больным ХОБЛ с нетяжелой ОДН ($pH > 7,35$) НВЛ не подходит, т. к. в большинстве случаев для них достаточно назначения O_2 и медикаментозной терапии.

Сегодня накоплены данные и том, что НВЛ может быть альтернативой инвазивной респираторной поддержке у больных ХОБЛ с крайне тяжелой ОДН. Впервые опыт использования НВЛ у таких тяжелых больных ХОБЛ был представлен в 2 неконтролируемых исследованиях, в которых общая потребность в ИТ составила 30 % [55, 56]. 1-е РКИ, сравнивавшее эффективность НВЛ и традиционной ИВЛ у больных ХОБЛ с тяжелой ОДН, было проведено *G.Conti et al.* [34]. В нем участвовали 49 больных ХОБЛ, у которых стандартная терапия, проводимая в условиях отделения неотложной помощи, оказалась неэффективной. Больные характеризовались выраженным ацидозом ($pH = 7,20 \pm 0,05$ в группе НВЛ и $7,20 \pm 0,05$ — в группе ИВЛ), гиперкапнией ($PaCO_2 = 85 \pm 16$ и 87 ± 14 мм рт. ст. соответственно) и энцефалопатией (шкала *Kelly* — 3 ± 5 и $2,5 \pm 0,6$ балла). Оба метода респираторной поддержки улучшили газообмен у больных ХОБЛ. Длительность респираторной поддержки (16 ± 19 в группе НВЛ vs 15 ± 21 день в группе ИВЛ), длительность пребывания в ОИТ (22 ± 19 vs 21 ± 20 дней), летальность в ОИТ (22 vs 15 %) и госпитальная летальность (26 vs 15 %) достоверно не различались между группами. ИТ удалось избежать у 48 % больных из группы НВЛ, все они были

выписаны из ОИТ. Последующее наблюдение за этой группой пациентов в течение 1 года показало, что количество повторных госпитализаций в стационар среди них было существенно меньше, чем у больных группы ИВЛ (65 vs 100 %; $p = 0,016$), а также было реже назначалась длительная кислородотерапия *de novo* (0 vs 35 %; $p = 0,01$) и имелась тенденция к повышенной выживаемости больных (74 vs 54 %; $p = 0,24$). Таким образом, проведение НВЛ при ХОБЛ с тяжелой ОДН позволило избежать ИТ примерно у $1/2$ пациентов, что было ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Во 2-м сравнительном исследовании "случай—контроль" *E.Squadrone et al.* изучали возможность использования НВЛ у 64 больных ХОБЛ, соответствующих традиционным критериям к проведению ИВЛ ($pH = 7,18 \pm 0,05$, $PaCO_2 = 104 \pm 14$ мм рт. ст., SAPS II — 35 ± 7 баллов) [57]. НВЛ оказалась неудачной у 40 (62,5 %) больных, что потребовало проведения ИТ и ИВЛ. Однако летальность больных, длительность респираторной поддержки и сроки пребывания в ОИТ существенно не различались между группами. Частота развития серьезных осложнений была меньше (43 vs 66 %; $p < 0,05$) у больных группы НВЛ, и в этой же группе меньшее число пациентов получали респираторную поддержку на 30-й день терапии ($p = 0,056$). Исходы больных, у которых начальная терапия НВЛ была неудачной, существенно не отличались от группы контроля. В то же время у пациентов с ХОБЛ, у которых терапия НВЛ оказалась успешной, по сравнению с интубированными больными, летальность в ОИТ была ниже (0 vs 15 %; $p = 0,04$), а продолжительность респираторной поддержки (5 ± 3 vs 13 ± 3 дня; $p < 0,0001$) и время пребывания в ОИТ (8 ± 4 vs 15 ± 3 дня; $p < 0,0001$) — меньше. Таким образом, данное исследование показало, что, несмотря на высокий риск неудачи НВЛ (> 60 %) у больных ХОБЛ с крайне тяжелой ОДН, у них может быть предпринята попытка проведения НВЛ.

С учетом данных о низкой эффективности и плохой переносимости НВЛ у больных ХОБЛ с легкой ОДН ($pH > 7,35$) и о возможности ее успеха даже у больных ХОБЛ с тяжелой ОДН ($pH < 7,20$), можно предложить следующий алгоритм НВЛ (рис. 3).



Рис. 3. Алгоритм назначения НВЛ больным ХОБЛ с ОДН

Режимы вентиляции

Наиболее часто у больных ХОБЛ применяются следующие режимы вентиляции: поддержка давлением на вдохе (*pressure support ventilation* — PSV) [7, 22] и вспомогательно-контролируемый режим, регулируемый по объему (*assisted-controlled ventilation* — ACV) [25]; реже используются другие режимы, например пропорциональная вспомогательная вентиляция (*proportional assist ventilation* — PAV) [58]. Каждый из них имеет свои преимущества. Режимы, контролируемые по давлению, позволяют лучше компенсировать утечку, а режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину минутной вентиляции, несмотря на изменение импеданса бронхолегочной системы (сопротивления и податливости) [59].

В настоящее время принято считать, что и PSV, и ACV примерно одинаково эффективны. Проведено несколько исследований, сравнивавших влияние каждого из этих режимов на дыхательный комфорт, параметры газообмена, инспираторное усилие и работу дыхания. *C. Girault et al.* в проспективном рандомизированном исследовании изучали влияние режимов PSV и ACV на показатели газообмена, дыхательный паттерн, работу дыхания и инспираторное усилие у 15 больных ХОБЛ с ОДН [60]. Было выявлено, что оба режима способны значительно уменьшить инспираторные усилия у всех больных ($p < 0,001$). Однако при НВЛ в режиме ACV происходило более выраженное снижение показателей инспираторного усилия. Дыхательный комфорт, оцененный по визуальной аналоговой шкале, был значительно выше в режиме PSV ($81,62 \pm 25,20$ мм), чем в ACV ($57,23 \pm 30,12$ мм; $p < 0,01$), причем дыхание при вентиляции в режиме ACV было даже некомфортным, в отличие от спонтанного ($75,15 \pm 18,25$ мм; $p < 0,05$). Разнонаправленное влияние режима ACV на работу дыхания и дыхательный комфорт могут быть связаны с более значительным при ACV повышением уровня давления в дыхательных путях и увеличением инспираторного потока, что вызывает ощущение дискомфорта на уровне верхних дыхательных путей [61]. Потеря пациентом возможности самому управлять своим дыханием во время ACV (контролируемый вдох) также является причиной малокомфортного дыхания, по сравнению с PSV, в котором такая возможность в основном сохраняется. Так как дыхательный комфорт является очень важным параметром, определяющим комплаенс пациента к процедуре НВЛ, в ряде ситуаций приходится прибегать к режиму PSV, даже жертвуя некоторым физиологическим преимуществом ACV.

Исходный уровень IPAP, как правило, устанавливают на 10–12 см вод. ст., а затем постепенно повышают на 2–3 см вод. ст. каждые 30–60 мин для достижения величины выдыхаемого дыхательного объема (VT) > 7 мл на 1 кг веса, снижения частоты дыхательных движений (ЧДД) < 25 мин⁻¹ и расслабления вспомогательной дыхательной мускулатуры шеи [29, 34].

При использовании режима BiPAP в большинстве исследований средний уровень IPAP составлял 14–18 см вод. ст., однако при проведении респираторной поддержки крайне тяжелых больных — с признаками гиперкапнической энцефалопатии, тяжелым респираторным ацидозом — может потребоваться повышение IPAP до 20–24 см вод. ст. [51, 62, 63]. В одном из исследований для обеспечения эффективной респираторной поддержки больных ХОБЛ с ОДН и гиперкапнической энцефалопатией (< 10 баллов по шкале Глазго) потребовалось использование уровня PSV $23,4 \pm 6,1$ см вод. ст. (а с учетом EPAP 4 см вод. ст. можно легко высчитать, что среднее IPAP было ~ 27 см вод. ст.) [64].

У больных с обострением ХОБЛ основными задачами применения спонтанного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) и EPAP (или положительного давления в конце выдоха — PEEP) являются не только коррекция газообмена и улучшение оксигенации, которые могут быть легко достигнуты при кислородотерапии, но и разгрузка дыхательной мускулатуры и уменьшение респираторного усилия при спонтанном или вспомогательном дыхании [65]. У больных с экспираторным ограничением воздушного потока, согласно теории ограничения потока, внешнее PEEP / EPAP с уровнем, не превышающим внутреннее положительное давление на уровне альвеол в фазе выдоха (PEEPi), способно уравновесить PEEPi, не приводя к повышению конечно-экспираторного легочного объема [66]. Несколько клинических исследований показали, что применение у интубированных больных ХОБЛ невысоких уровней PEEP (в режимах ACV и PSV) или CPAP способно значительно снизить инспираторные усилия, работу и кислородную цену дыхания, не вызывая существенного увеличения конечно-экспираторного легочного объема [66–68].

Эффект EPAP в режиме PSV у больных ОДН на фоне ХОБЛ (средние PaO₂ — 57 мм рт. ст., PaCO₂ — 77 мм рт. ст., pH — 7,34) был изучен *L. Appendini et al.* [69]. Авторы сравнивали влияние режимов CPAP (80 % от динамического PEEPi), PSV (10 см вод. ст.) и PSV + EPAP (80 % от динамического PEEPi) на дыхательный паттерн, показатели газообмена и механики дыхания и инспираторные усилия. Динамический уровень PEEPi достоверно снизился только во время CPAP и PSV + EPAP ($5,6 \pm 2,8$ см вод. ст. до $2,2 \pm 2,2$ см вод. ст. при $p < 0,005$ и $3,1 \pm 2,3$ см вод. ст. при $p < 0,05$ соответственно). Конечно-экспираторные легочные объемы практически не изменились. Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что добавление PEEP к неинвазивной PSV приводит к значительному уменьшению инспираторного усилия у больных ХОБЛ с ОДН, и основным механизмом EPAP у них является устранение пороговой инспираторной нагрузки [70, 71]. Так как в реальной клинической практике измерение PEEPi является довольно непростой процедурой, многие эксперты при проведении НВЛ при ХОБЛ рекомендуют рутинное использование уровней EPAP / PEEP 4–6 см вод. ст., или просто 5 см вод. ст. [62–63].

Типы масок

Сейчас при НВЛ используются носовые и лицевые маски. Во многих случаях неудачи применения НВЛ во время эпизодов ОДН были связаны не только с тяжестью состояния больных, но и с неспособностью их переносить наличие маски [22, 38, 72]. Каждый из типов масок имеет свои преимущества и недостатки. Носовые менее обременительны, реже вызывают клаустрофобию (очень редкое осложнение масочной вентиляции), позволяя принимать пищу, разговаривать и производить экспекторацию мокроты. Кроме того, они имеют меньшее мертвое пространство (~ 100 мл) по сравнению с лицевыми масками (~ 200 мл), и, следовательно, требуются меньшее инспираторное давление при PSV и меньший дыхательный объем при ACV для обеспечения одинаковой альвеолярной вентиляции [73].

Преимущество лицевых масок при ОДН — в том, что они подходят многим больным с выраженным диспноэ, которые дышат ртом. Их недостатки — несколько больший дискомфорт и сложности плотной подгонки. Впрочем, новые типы лицевых масок обеспечивают очень высокий комфорт и хорошую герметичность [73].

A. Anton et al. в РКИ сравнивали эффективность лицевых и носовых масок у 14 больных ХОБЛ с ОДН [74]. Оба типа приводили к сходным изменениям показателей рН, PaCO_2 , трансдиафрагмального давления и диспноэ. Однако уровень снижения ЧДД был выше при использовании лицевых масок (на 9 мин^{-1} vs на 4 мин^{-1}). Результаты сравнительного исследования *P. Navalesi et al.* также свидетельствуют о преимуществах лицевых масок в применении у больных ХОБЛ [75]. Исследователи показали, что при использовании лицевых масок, по сравнению с носовыми, достигались более высокие дыхательный объем вентиляции (637 ± 200 vs 590 ± 186 мл; $p < 0,05$) и минутная вентиляция ($11,0 \pm 3,5$ vs $12,3 \pm 4,1$ л/мин; $p < 0,05$) и более низкое PaCO_2 ($47,2 \pm 9,3$ vs $50,7 \pm 12,4$ мм рт. ст.). В еще одном РКИ *H. Kwok et al.* обнаружили, что у больных с ОДН непереносимость чаще наблюдается при использовании носовых масок (34 vs 11 % при использовании лицевых масок; $p = 0,023$), что связано с более частым развитием утечки через рот у больных, получающих НВЛ

Предотвращение "механических" и инфекционных осложнений, связанных с интубацией
Сохранение естественных защитных механизмов верхних дыхательных путей
Сохранение физиологического кашля
Сохранение способности больного разговаривать, глотать, принимать пищу, откашливать мокроту
Повышение комфорта больного
Снижение потребности в миорелаксантах и транквилизаторах
Легкое отвыкание от респиратора

через носовые маски [76]. Несмотря на то, что оба типа масок не отличались между собой по уровню комфорта, улучшению клинических признаков и параметров газообмена, потребности в ИТ, авторы сделали вывод, что лицевые маски имеют преимущества во время ОДН, особенно у больных с развитием утечки через рот во время НВЛ.

Преимущества НВЛ

Авторы всех проведенных исследований, посвященных НВЛ, единодушны в том, что количество осложнений значительно меньше при использовании НВЛ, чем при традиционной ИВЛ. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и "механических" осложнений (табл. 5) [54].

Нозокомиальная пневмония является частым осложнением вентиляции легких и является важнейшим фактором, определяющим исход лечения. Во многих проведенных исследованиях было показано, что применение НВЛ сопряжено с намного меньшим риском развития нозокомиальных пневмоний. Основная роль в снижении риска инфекций принадлежит, безусловно, замене интубационной трубки на маску. При проведении НВЛ не происходит прямой контакт с трахеей (интубационная трубка, аспирационный катетер), пациент может сам экспекторировать мокроту после снятия маски. Кроме того, в отличие от ИВЛ, при неинвазивной респираторной поддержке голосовые связки сохраняют свою естественную "подвижность", что снижает риск развития аспирации — ведущего фактора риска развития вентиляционной пневмонии [54].

Таблица 6
Развитие нозокомиальной пневмонии при использовании НВЛ у больных ХОБЛ

Исследование	Популяция больных	Дизайн	n		Пневмония, %	
			НВЛ	контроль	НВЛ	контроль
<i>L. Brochard et al.</i> [7]	Больные с обострением ХОБЛ	РКИ	43	42	5	17
<i>С. Н. Авдеев и соавт.</i> [29]	Больные с обострением ХОБЛ	РКИ	29	29	3	14
<i>G. Conti et al.</i> [34]	Больные с обострением ХОБЛ, имеющие показания к респираторной поддержке	РКИ	31	33*	10	21
<i>E. Squadrone et al.</i> [57]	Больные с обострением ХОБЛ, имеющие показания к респираторной поддержке	"Случай–контроль"	64	64*	12	19
<i>R. Scala et al.</i> [51]	Больные с обострением ХОБЛ и гиперкапнической энцефалопатией	"Случай–контроль"	20	20*	0	35

Примечание: * – все больные контрольной группы получали инвазивную респираторную поддержку.

Также возможно, что и меньшая потребность в других инвазивных процедурах (катетеризация вен и мочевого пузыря, зондирование желудка) у неинтубированного больного и меньшая продолжительность пребывания в ОИТ также влияют на уменьшение количества инфекционных осложнений респираторной поддержки [52, 53]. В табл. 6 сведены данные о частоте нозокомиальных пневмоний у больных ХОБЛ при проведении НВЛ [22, 29, 34, 51, 57, 77].

Заключение

НВЛ является единственным доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [1]. К настоящему времени известны результаты нескольких РКИ, посвященных изучению эффективности НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Обобщая выводы данных работ, можно отметить следующие положительные эффекты НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ:

- НВЛ снижает потребность в ИТ на 41–66 % по сравнению со стандартной терапией (О₂, бронхолитики, антибиотики).
- НВЛ сокращает летальность больных по сравнению со стандартной терапией (8–9 vs 29–31 %).
- НВЛ снижает длительность пребывания больных в ОИТ (13 vs 22 дней).
- НВЛ сокращает длительность пребывания больных в стационаре (23–26 vs 34–35 дней).
- НВЛ уменьшает число осложнений, в первую очередь нозокомиальных инфекций (18 vs 60 %).

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. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
3. Celli B.R., MacNee W., 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.
4. Angus R.M., Murray S., Lay J.W. et al. Management of chronic airflow obstruction: differences in practice between respiratory and general physicians. *Thorax* 1994; 88: 493–497.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
6. Weiss S.M., Hudson L.D. Outcome from respiratory failure. *Crit. Care Clin.* 1994; 10: 197–215.
7. 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.
8. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. A. M. A.* 1995; 274: 1852–1857.
9. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1995; 98: 272–277.
10. Connors A.F. Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
11. Asmundsson T., Kilburn K.H. Survival after acute respiratory failure. *Arch. Intern. Med.* 1973; 80: 54–57.
12. Stauffer J.L., Olson D.E., Petty T.L. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. *Am. J. Med.* 1981; 70: 65–76.
13. Knaus W.A. Prognosis with mechanical ventilation: the influence of disease, severity of disease, age, and chronic health status on survival from acute illness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 8S–13S.
14. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* 1993; 94: 281–299.
15. Burns S.M., Clochesy J.M., Goodnough Hanneman S.K. et al. Weaning from long-term mechanical ventilation. *Am. J. Crit. Care* 1995; 4: 4–22.
16. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 865–870.
17. Robert D., Gaussorgues P., Leger P. et al. Ventilation mecanique au masque dans les poussees d'insuffisance respiratoire cronique. *Rean Soins. Intens. Med. Urg.* 1989; 5: 401–406.
18. Brochard L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Respir Care* 1996; 41: 456–462.
19. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1050–1055.
20. Roussos C. Respiratory muscle and ventilatory failure. *Chest* 1990; 97: 89S–96S.
21. Tobin M. Advances in mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1986–1996.
22. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1523–1529.
23. Confalonieri M., Aiolfi S., Scartabellati A. Noninvasive ventilation. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 984–985.
24. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Moray A. et al. A rapid decrease in pulmonary arterial pressure by noninvasive positive pressure ventilation in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J. Crit Care Med.* 2007; 11: 90–92.
25. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557.
26. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799–1806.
27. Barbe F., Togores B., Rubi M. et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1240–1245.
28. Angus R.M., Ahmed A.A., Fenwick L.J., Peacock A.J. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 1048–1050.

29. Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А. и др. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Анестезиол. и реаниматол.* 1998; 3: 45–51.
30. Celikel T., Sungur M., Ceyhan B., Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636–1642.
31. Bardi G., Pierotello R., Desideri M. et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 98–104.
32. Martin T.J., Hovis J.D., Costantino J.P. et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 807–813.
33. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–1935.
34. Conti G., Antonelli M., Nevallesi P. et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in wards: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1701–1707.
35. Dikensoy O., Ikidag B., Filiz A., Bayram N. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56: 85–88.
36. Thys F., Roeseler J., Reynaert M. et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 545–555.
37. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a multicentre randomized controlled trial. *Chin. Med. J.* 2005; 118: 2034–2040.
38. Keenan S.P., Powers C.E., McCormack D.G. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A randomized controlled trial. *Respir. Care* 2005; 50: 610–616.
39. Keenan S.P., Kernerman P.D., Cook D.J. et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1685–1692.
40. Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J., Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – a meta-analysis update. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 555–562.
41. Fernandez Guerra J., Lopez-Campos Bodineau J.L., Perea-Milla Lopez E. et al. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Med. Clin. (Barc.)* 2003; 120: 281–216.
42. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 861–870.
43. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326: 185–189.
44. Al-Mutairi S.S., Al-Deen J.S. Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. An alternative modality to invasive ventilation at a general hospital. *Saudi Med. J.* 2004; 25: 190–194.
45. Scala R., Naldi M., Archinucci I., Coniglio G. Non-invasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a respiratory ward. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2004; 61: 94–101.
46. Duenas-Pareja Y., Lopez-Martin S., Garcia-Garcia J. et al. Noninvasive ventilation in patients with severe hypercapnic encephalopathy in a conventional hospital ward. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38: 372–375.
47. Farha S., Ghamra Z.W., Hoisington E.R. et al. Use of noninvasive positive-pressure ventilation on the regular hospital ward: Experience and correlates of success. *Respir. Care* 2006; 51: 1237–1243.
48. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation [NIPPV]. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 312s.
49. Confalonieri M., Parigi P., Scartabellati A. et al. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 422–430.
50. Vitacca M., Clini E., Rubini F. et al. Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 94–100.
51. Scala R., Nava S., Conti G. et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 2101–2108.
52. Guerin C., Girard R., Chemorin C. et al. Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 1024–1032.
53. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *J.A.M.A.* 2000; 284: 2361–2367.
54. Mehta S., Hill N. Noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 540–577.
55. Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N. et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179–193.
56. Fernandez R., Blanch L.I., Valles J. et al. Pressure support ventilation via face mask in acute respiratory failure in hypercapnic COPD patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 456–461.
57. Squadrone E., Frigerio P., Fogliati C. et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1303–1310.
58. Patrick W., Webster K., Ludwig L. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1005–1011.
59. Brochard L. Noninvasive ventilation. Practical issues. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 431–432.
60. Girault C., Richard J.C., Chevron V. et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997; 111: 1639–1648.
61. Manning H.L., Molinary E.J., Leiter J.C. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 751–757.

62. *Scala R., Naldi M., Archinucci I. et al.* NPPV therapy in acute exacerbation of COPD patients with varying levels of consciousness. *Chest* 2005; 128: 1657–1666.
63. *Scala R., Nava S., Conti G. et al.* Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 2101–2108.
64. *Zhu G., Zhang G.W., Zong H. et al.* Effectiveness and safety of noninvasive positive-pressure ventilation for severe hypercapnic encephalopathy due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective case-control study. *Chin. Med. J.* 2007; 120: 2204–2209.
65. *Ganassini A., Rossi A.* Physiological and clinical consequences of positive end-expiratory pressure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 68–70.
66. *Gay P.C., Rodarte J.R., Hubmayr R.D.* The effect of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 621–626.
67. *Sydow M., Golisch W., Buscher H. et al.* Effect of low-level PEEP on inspiratory work of breathing in intubated patients with, both with healthy lungs and with COPD. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 887–895.
68. *MacIntyre N.R., Cheng K.-C.G., McConnell R.* Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest* 1997; 111: 188–193.
69. *Appendini L., Patessio A., Zanaboni S. et al.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1069–1076.
70. *de Lucas P., Tarancon C., Puente L. et al.* Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. A study of the immediate effects. *Chest* 1993; 104: 1694–1697.
71. *Miro A.M., Shivaram U., Hertig I.* Continuous positive airway pressure in COPD patients in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1993; 103: 266–268.
72. *Vitacca M., Rubini F., Foglio K. et al.* Noninvasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbation in COPD patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 450–455.
73. *Criner G.J., Travaline J.M., Brennan K.J., Kreimer D.T.* Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 1994; 106: 1109–1115.
74. *Anton A., Ta'rrega J., Giner J. et al.* Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Med.* 2003; 48: 922–925.
75. *Navalesi P., Fanfulla F., Frigerio P. et al.* Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 1785–1790.
76. *Kwok H., McCormack J., Cece R. et al.* Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 468–473.
77. *Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F. et al.* Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2465–2470.

Поступила 03.10.08
© Авдеев С.Н., 2008
УДК 616.24-008.4-085

Х.Ривас де Андрес¹, М. Хименес Лопес², Л.Молинс Лопес-Родо³, А.Перес Труллен⁴, Х.Торрес Ланзас⁵

Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса: клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)

1 – отделение торакальной хирургии больницы университета Miguel Servet, Сарагоса;

2 – отделение торакальной хирургии больницы университета Саламанки;

3 – отделение торакальной хирургии больницы университета Sagrat Cor, Барселона;

4 – отделение пульмонологии клиники университета Lozano Blesa, Сарагоса;

5 – отделение торакальной хирургии больницы университета Virgen de la Arrixaca, Мурсия, Испания

Публикуется по Rivas de Andrés J.J., Jiménez López M.F., López-Rodó L.M. et al. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax. Ach. Bronconeumol. 2008; 44 (8): 437–448.

J.Rivas de Andrés, M.Jiménez López, L.Molins López-Rodó, A.Pérez Trullén, J.Torres Lanzase

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Pneumothorax

Это публикация 4-й редакции клинических рекомендаций по диагностике и лечению пневмоторакса Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR), в которой преследуются 2 цели: 1) помочь пульмонологам, торакальным хирургам и врачам других специальностей в решении этой клинической проблемы; 2) определить официальную позицию SEPAR в этом важном вопросе.

Основное внимание в данных рекомендациях уделено лечению спонтанного пневмоторакса, который представляет собой скопление воздуха в плевральной полости при отсутствии травм или медицинских вмешательств. По-прежнему целесообразно различать первичный и вторичный пневмоторакс (несмотря на наличие очевидных патологических нарушений в последнем случае), поскольку данная терминология, принятая во всем мире, точно отражает основные характеристики этих 2 клинических ситуаций.

В рекомендациях SEPAR, опубликованных 5 лет назад, были представлены способы дренажа грудной клетки катетерами малого диаметра с 1-сторонними клапанами как вариант терапевтического лечения при кратковременном пребывании больного в стационаре или даже в амбулаторных условиях. На сегодняшний день классификация и определение объема пневмоторакса на рентгенограммах упрощены, и рекомендуется простая аспирация — процедура, пока не очень широко распространенная в Испании, — как простой, безопасный и эффективный способ лечения больных с 1 эпизодом неосложненного первичного пневмоторакса, по результатам сравнимый с традиционным дренажом. Пока еще продолжаются споры о методах лечения первичного пневмоторакса между пульмонологами, которые

предлагают использовать традиционную простую торакоскопию с инсuffляцией талька, и торакальными хирургами, которые склоняются к резекции булл и механической абразии плевры либо частичной плеврэктомии с помощью видеоторакоскопии (ВТС).

В данную редакцию включен новый раздел по менструальному пневмотораксу — состоянию, которое, вероятно, диагностируется нечасто, и поэтому лечение дает неудовлетворительный результат.

Эти рекомендации будут полезны для врачей неотложной помощи, интернистов, общих и торакальных хирургов и пульмонологов, а также врачей других специальностей, встречающихся с диагностикой и лечением пневмоторакса. Хотя он редко представляет угрозу для жизни больного, за исключением случаев напряженного пневмоторакса или если это состояние вызвано тяжелым фоновым легочным заболеванием, междисциплинарная кооперация и использование лечебных алгоритмов, представленных в данных рекомендациях, улучшит медицинскую помощь таким пациентам.

Патофизиологические и этиологические характеристики

Определение

Пневмоторакс — это наличие воздуха в плевральной полости, вызванное уменьшением отрицательного интраплеврального давления и частичным или полным коллапсом легкого.

Классификация

По этиологии пневмоторакс разделяют на спонтанный и индуцированный (травматический или ятрогенный). Существует 3 типа спонтанного пневмоторакса:

1) первичный — при отсутствии явной патологии легких; 2) вторичный — при наличии фонового заболевания легких или плевры; 3) менструальный — связанный с менструальным циклом.

Эпидемиология

Спонтанный пневмоторакс остается важной медицинской проблемой, его частота варьируется в значительных пределах [1–4]. *D. Gupta et al.* [1] установили частоту этого заболевания в Англии — 16,8 случаев на 100 000 человек в год (24 — для мужчин и 9,8 — для женщин) и потребность в госпитализации — 11,1 на 100 000 в год (16,6 — для мужчин и 5,8 — для женщин). По данным *L.J. Melton et al.* [3], частота первичного и вторичного пневмоторакса в США, скорректированная по возрасту, составила 4,2 и 3,8 случаев на 100 000 человек соответственно. Частота первичного спонтанного пневмоторакса была 7,4 на 100 000 среди мужчин и 1,2 на 100 000 среди женщин (при соотношении мужчин и женщин 6,2 : 1,0), а вторичного спонтанного пневмоторакса — 6,3 на 100 000 среди мужчин и 2 на 100 000 среди женщин (при соотношении мужчин и женщин 3,2 : 1,0). По *L. Bense et al.* [4], частота первичного пневмоторакса в Швеции — от 18 до 28 на 100 000 у мужчин и от 1,2 до 6 на 100 000 у женщин. Важно иметь в виду, что истинная распространенность пневмоторакса неизвестна, потому что он может протекать бессимптомно, но, тем не менее, частота его возрастает [1]. Следует отметить, что максимальная распространенность первичного пневмоторакса приходится на молодой возраст, а вторичный пневмоторакс чаще встречается среди лиц в возрасте ≥ 55 лет [1, 3].

Частота рецидивов, по данным литературы, варьирует в широких пределах в зависимости от методов лечения и длительности наблюдения за больными [5]. Хотя невозможно прогнозировать течение спонтанной формы заболевания, сообщается о частоте рецидивов первичного пневмоторакса ~ 30 % (разброс — 16–52 %) при длительности наблюдения в некоторых исследованиях до 10 лет [5]; частота рецидивов вторичного пневмоторакса колеблется от 40 до 56 % [6, 7]. В большинстве случаев рецидивы возникают в первые 6 мес. после 1-го эпизода [8]. *R. T. Sadikot et al.* [9], наблюдая 153 пациента с первичным пневмотораксом в течение 54 мес., выявили рецидивы у 39 % больных в течение 1-го года; у 15 % рецидив пневмоторакса возник контралатерально. Если 2-й эпизод пневмоторакса не лечился должным образом, вероятность 3-го рецидива значительно возрастает. *V. M. Voge u R. Anthracile* [10] сообщают о 28 % рецидивов после 1-го эпизода; среди них у 23 % больных случай был 3-м, а у 14 % из 23 % больных — 4-м. Общая частота рецидивов в данном исследовании составила 35 %.

К факторам риска рецидивов спонтанного пневмоторакса *H. L. Lippert et al.* [6] относят признаки легочного фиброза на рентгенограмме легких, возраст > 60 лет и увеличение соотношения рост–вес (уровень доказательности 2–). Согласно публикациям Британского торакального общества (BTS), основными факторами риска рецидивов при первичном

пневмотораксе являются курение, рост (для мужчин) и возраст, а при вторичном — возраст, легочный фиброз и эмфизема [2]. Следует отметить, что группа по изучению болезней плевры BTS обнаружила взаимосвязь между рецидивами пневмоторакса и продолжением курения (уровень доказательности 3) [2].

На сегодняшний день летальность от пневмоторакса в Великобритании составляет 0,62 на 1 млн в год для женщин и 1,26 на 1 млн в год для мужчин [1]. Те же авторы приводят цифры летальности 1,8 и 3,3 % среди госпитализированных мужчин и женщин старше 50 лет соответственно (уровень доказательности 3) [1]. Если проследить связь между смертностью и видом пневмоторакса, то первичный спонтанный пневмоторакс реже приводит к летальному исходу [1]. Смерть чаще наступает при вторичном пневмотораксе из-за легочного заболевания и снижения респираторных резервов пациента [11]. У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) летальность составляет 1–7 %. *V. Videm et al.* [7] сообщают, что летальность среди больных ХОБЛ с каждым эпизодом пневмоторакса повышается в 4 раза (уровень доказательности 2+).

Этиология и патофизиология

Первичный спонтанный пневмоторакс не связан с каким-либо конкретным событием и может появиться у человека, не имеющего легочных заболеваний. Его формирование связано с курением, астеническим либо лептосомическим телосложением или с морфологическим биотипом [12]. Курение — важный фактор риска респираторного бронхоолита, который выявляется у 88 % курильщиков с первичным пневмотораксом [13]. Риск среди мужчин, выкуривающих > 20 сигарет в день, составляет 12,3 %, по сравнению с 0,1 % среди некурящих, и коррелирует прямо и экспоненциально с потреблением табака (уровень доказательности 2++) [4]. Следует отметить, что эта закономерность действует среди женщин. *L. Bense et al.* [4] сделали вывод, что относительный риск пневмоторакса выше среди курящих мужчин в 22 раза, а среди курящих женщин — в 9 раз, по сравнению с некурящими. Удивительно, но, несмотря на такую четкую взаимосвязь, 80–86 % больных продолжают курить после 1-го эпизода заболевания [14]. На риск развития пневмоторакса также влияет наследственность, хотя и в меньшей степени. Несколько исследователей анализировали семейную частоту спонтанного и, в частности, первичного пневмоторакса. Несмотря на распространенное среди населения мнение, физическая активность не влияет на возникновение первичного пневмоторакса, также отсутствуют четкие подтверждения влияния изменений погоды или атмосферного давления (уровень доказательности 2+) [15]. Однако отдельные случаи могут быть связаны с некоторыми видами спорта и физической активности (уровень доказательности 3) [16].

Вторичный спонтанный пневмоторакс может быть вызван многими заболеваниями, в т. ч. инфекциями (*Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculo-*

sis, абсцедирующая пневмония), интерстициальными заболеваниями легких, заболеваниями соединительной ткани, гистиоцитозом Лангерганса, лимфангиолейомиоматозом, муковисцидозом, ХОБЛ. Чаще всего пневмоторакс возникает при муковисцидозе и ХОБЛ [11].

Поскольку патофизиологические механизмы спонтанного пневмоторакса по-прежнему плохо изучены [17, 18], считается, что его причиной является формирование и последующий разрыв субплевральных булл [5]. Эта гипотеза подтверждается тем, что структурные изменения легочной паренхимы (обычно называемые эмфиземоподобными) вызывают повышение градиента внутриплеврального давления между верхушкой и основанием легкого, что в свою очередь повышает внутриальвеолярное давление и приводит к значительному растяжению субплевральных альвеол в верхушках легкого. В результате происходит формирование и последующий разрыв кист — процесс, сопровождаемый деградацией эластических волокон в легочной ткани за счет высвобождения медиаторов из нейтрофилов и макрофагов, особенно у курильщиков. Такая деградация становится причиной дисбаланса между протеазами и антипротеазами, оксидантами и антиоксидантами, вследствие чего возникают необратимые повреждения легочной паренхимы, эмфизема и буллы. При наличии последних воспаление в мелких дыхательных путях вызывает повышение альвеолярного давления, что приводит к разрыву булл и утечке воздуха через легочный интерстиций [11]. В одном исследовании эмфизематоподобные изменения были выявлены посредством компьютерной томографии (КТ) легких у 81 % некурящих мужчин без дефицита α_1 -антитрипсина с эпизодами пневмоторакса в анамнезе и только у 20 % пациентов из группы контроля, не перенесших пневмоторакс [19]. Эти изменения локализовались в верхушках легких и представляли собой участки низкой плотности ≤ 3 мм в диаметре, иногда отграниченные тонкой стенкой. Однако некоторые авторы считают, что такие изменения являются не единственной причиной этого заболевания. Возможно, пневмоторакс возникает под действием группы факторов, к которым можно отнести воспаление в дистальных отделах дыхательных путей при наследственной предрасположенности, анатомические нарушения, курение, а также диффузные билатеральные субплевральные эмфизематоподобные изменения и порозность висцеральной плевры, наблюдаемые у некоторых больных [18, 20].

K.G.Jordan et al. [21] обнаружили буллы на КТ легких у 46–52 % обследованных, *O.Lesur et al.* [22] — у 80 % больных. С помощью торакоскопии *S.P.Janssen et al.* [23] выявили эмфиземоподобные изменения в 69–77 % случаев, *D.M.Donahue et al.* [24] — в 90 %. *A.D.Sihoe et al.* [25] нашли буллезные изменения посредством КТ легких в 54 % случаев, *M.Ikeda et al.* [26] — у 93 % больных, подвергшихся 2-стороннему хирургическому вмешательству. Однако в сравнительных исследованиях больных с 1-м эпизодом и

с рецидивами первичного пневмоторакса число булл у пациентов с рецидивирующим течением заболевания не было больше, не основываясь на чем авторы предположили, что эти изменения не являются единственным фактором риска [23]. *N.Horio et al.* [27] сообщают, что буллэктомия без химического плевродеза или плеврэктомии не предотвращают рецидивы заболевания.

Патофизиология вторичного спонтанного пневмоторакса многофакторна и не до конца выявлена. Воздух поступает в плевральную полость в результате разрыва альвеол, вызванного периферическим некрозом легочной ткани или другими механизмами, связанными с фоновым легочным заболеванием [2, 20].

Диагностика

Важно установить, является ли пневмоторакс первичным или вторичным, возник ли он впервые или повторно и сопровождается ли плевральным выпотом. Таким образом, план обследования всегда должен включать в себя подробный сбор анамнеза и тщательный врачебный осмотр.

При оценке размеров и объема пневмоторакса на рентгенограмме грудной клетки необходимо обязательно проанализировать клиническое состояние пациента, определить вид спонтанного пневмоторакса и выявить вероятную причину утечки воздуха. Эти данные составляют основу для выбора оптимального метода лечения [2, 28, 29].

Клинические проявления и врачебный осмотр

Размер коллабированной области легкого и уменьшение вентиляционной емкости, вызванное этим коллапсом, коррелируют с объемом воздуха в плевральной полости. Однако при вторичном спонтанном пневмотораксе клинические симптомы более тесно связаны с респираторным резервом пациента, чем степень коллапса.

Типичный больной с первичным спонтанным пневмотораксом — это высокий, худой или астенический молодой мужчина в возрасте от 20 до 30 лет [11]. Взаимосвязь между клиническими проявлениями и размером пневмоторакса отсутствует (уровень доказательности 2+) [2]. У 10 % больных жалобы отсутствуют, и в таких случаях пневмоторакс выявляется при профилактическом медицинском обследовании или обследовании по поводу другого заболевания. Около 46 % пациентов обращаются к врачу спустя ≥ 2 дня после развития пневмоторакса (уровень доказательности 3) [2]. В 80–90 % случаев пневмоторакс возникает в покое или при низком уровне физической активности. Заболевание развивается у лиц со специфическими физическими характеристиками (лептосомический морфологический конституциональный тип) и физиологическим статусом (поведенческий тип А с нетерпеливым беспокойным характером и чертами трудоголика) (уровень доказательности 3). Пациенты жалуются на острую или подострую 1-стороннюю плевральную боль, которая усиливается при глубоком дыхании и кашле и уменьшается при поверхностном дыхании и в неподвижном

положении. Они сообщают о внезапном (в той или иной степени) начале одышки, иногда сопровождаемой рефлекторным кашлем [20]. Все эти симптомы усиливаются при глубоком дыхании. Если пневмоторакс небольшой, боль может быть единственным симптомом и исчезает через несколько часов с момента появления, обычно в течение 24 ч, даже при отсутствии лечения и сохраняющемся пневмотораксе [11]. Результаты врачебного осмотра больного с первичным пневмотораксом могут быть различными: отсутствие патологических проявлений (хотя частым симптомом небольшого пневмоторакса является тахикардия); снижение амплитуды дыхательных движений грудной клетки на пораженной стороне; ослабление или отсутствие дыхательных шумов; усиление перкуторного звука и ослабление бронхофонии [11]. Спонтанный пневмоторакс чаще возникает в правом легком и в < 10–15 % случаев бывает 2-сторонним [9, 11].

При вторичном пневмотораксе клинические проявления более выражены. Интенсивная одышка, дыхательная недостаточность, значительное снижение респираторного резерва являются жизнеугрожающими признаками и требуют немедленного лечения. К наиболее значимым клиническим симптомам относятся 1-сторонняя боль в грудной клетке, различная степень гипоксемии с гиперкапнией или без нее, системная гипотония. Из-за фоновой легочной патологии врачебный осмотр не обнаруживает существенных изменений; основные патологические проявления — отсутствие дыхательных шумов, усиление перкуторного звука и ослабление голосового проведения [4].

Иногда первичный и вторичный пневмоторакс могут сопровождаться плевральным выпотом (в 10–20 % случаев) различного объема. Обычно выпот носит эозинофильный характер, причиной его становится раздражение плевры поступающим воздухом, реже — кровью (при гемотораксе).

Вкратце клиническая картина является ненадежным способом определения размеров пневмоторакса (уровень доказательности 2+) [2]. Что касается клинического статуса, в соответствии с критериями, опубликованными Американским колледжем торакальных врачей (АССР) [28], пневмоторакс считается клинически стабильным, если частота дыхания не превышает 24 мин^{-1} , частота сердечных сокращений составляет $60\text{--}120 \text{ мин}^{-1}$, системное артериальное давление нормальное, сатурация крови при дыхании комнатным воздухом > 90 % и дыхание позволяет пациенту произносить целые предложения. Клинические рекомендации BTS добавляют к этим критериям отсутствие одышки [2].

Дополнительные исследования

Имидж-диагностика до лечения

Диагноз пневмоторакса подтверждается имидж-методами, в первую очередь обычной рентгенограммой легких в стандартных проекциях (передне-задняя проекция при форсированном вдохе в положении стоя). На снимке видна висцеральная плевра, четко

отграничивающая зону повышенной плотности легочной ткани, и отсутствует легочный рисунок в дистальных отделах. Международные рекомендации не советуют использовать маневр форсированного вдоха в повседневной практике для диагностики пневмоторакса (класс рекомендаций В) [2, 28–30].

КТ легких позволяет установить причину спонтанного пневмоторакса, но АССР не рекомендует применять ее для рутинной диагностики при 1-м эпизоде первичного или вторичного пневмоторакса [28]. Однако КТ является ценным методом при обследовании пациентов с рецидивирующим пневмотораксом, выборе оптимального метода лечения в случаях продолжающейся утечки воздуха и планировании хирургических вмешательств. BTS рекомендует использовать КТ в дифференциальной диагностике пневмоторакса и буллезной эмфиземы легких, при подозрении на неправильную постановку дренажа и в случаях, когда интерпретация рентгенограммы легких затруднена из-за наличия подкожной эмфиземы (класс рекомендаций С) [2].

Газовый анализ крови в покое и пульсоксиметрия

При первичном спонтанном пневмотораксе газовый анализ крови может выявить увеличение альвеоларно-артериальной разницы по кислороду и острый респираторный алкалоз [11]. Если пневмоторакс занимает $\geq 25 \%$ гемиторакса, нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения в пораженном участке легкого может стать причиной гипоксемии и повышения альвеоларно-артериальной разницы по кислороду. Исследование газов крови не является обязательным методом диагностики при первичном пневмотораксе.

Исследование легочной функции

Данный метод не рекомендуется для выявления пневмоторакса и определения его размеров, оценки функционального состояния больных с сохраняющимся пневмотораксом и обследования до начала лечения.

Электрокардиограмма (ЭКГ)

Изменения ЭКГ у таких больных возникают редко, и этот метод в случаях первичного пневмоторакса не является обязательным.

Количественная оценка спонтанного пневмоторакса по рентгенограмме легких

Поскольку не существует единого мнения об оптимальном способе оценки размеров пневмоторакса, степени коллапса легкого и объема воздуха в плевральной полости, предлагается множество методов. К ним относятся индекс *R.W.Light* [12], основанный на соотношении поперечных размеров легкого и гемиторакса ($\% \text{ пневмоторакса} = 100 [1\text{-поперечный размер легкого} / \text{поперечный размер гемиторакса}]$), и метод, предложенный *J.T.Rhea et al.* [31], основанный на расчете среднего межплеврального расстояния и его последующем сравнении с номограммой. Однако почти все эти методы занижают объем пнев-



Рис. 1. Частичный пневмоторакс левого легкого



Рис. 2. Полный пневмоторакс левого легкого

моторакса и ни в одной из 2 последних международных клинических рекомендаций выбор лечения не определяется долей коллабированного легкого [2, 28]. Консенсус АССР определяет пневмоторакс как не-

большой, если расстояние между верхушкой легкого и куполом грудной клетки составляет < 3 см, и большой, если это расстояние > 3 см [28]. Рекомендации BTS расценивают пневмоторакс как небольшой, если сепарация края легкого и грудной стенки составляет < 2 см, и большой, если это расстояние > 2 см [2]. В недавно опубликованной статье *M.T.Henry* [32] обсуждается, позволяют ли практические методы определить размеры пневмоторакса. Автор предполагает, что пневмоторакс может считаться большим, когда воздух полностью занимает пространство между висцеральной плеврой и грудной стенкой, и частичным, если воздух занимает это пространство не полностью.

В самом деле, достаточно трудно определить размер пневмоторакса в сантиметрах, учитывая увеличивающееся распространение цифровых методов диагностики, или в процентах, поскольку степень сжатия легкого непостоянна и не всегда одинакова. Вследствие этого авторы данных рекомендаций предлагают классифицировать пневмоторакс на основании простых анатомических и морфологических критериев: а) частичный пневмоторакс — если висцеральная плевро отстоит от грудной стенки только в части плевральной полости, чаще апикальной (рис. 1); б) полный пневмоторакс — если висцеральная и париетальная плевро полностью отделены от грудной стенки от верхушки до основания легкого без его тотального коллапса (рис. 2); в) полный пневмоторакс с тотальным коллапсом легкого — если такой коллапс имеет место с формированием культи легкого (рис. 3). Этот метод количественной оценки пневмоторакса по рентгенограмме легкого



Рис. 3. Полный правосторонний пневмоторакс с полным коллапсом легкого

прост, может быть легко и быстро выполнен и вместе с клинической оценкой состояния больного дает необходимую информацию для выбора оптимального лечения.

Общие принципы ведения больных с пневмотораксом

Цели ведения больных с пневмотораксом — расправление легкого, минимизация патологических изменений, профилактика рецидивов и устранение симптомов. При вторичном пневмотораксе необходима терапия основного заболевания. Существующие сегодня методы лечения пневмоторакса не исключают возможности поиска новых подходов.

Общие мероприятия

Одним из главных лечебных мероприятий при пневмотораксе является адекватное устранение боли, вызванной как самим пневмотораксом, так и лечебными вмешательствами.

Не существует доказательств того, что постельный режим способствует расправлению легкого или реабсорбции воздуха из плевральной полости, а строгий постельный режим у пациентов со спонтанным пневмотораксом может вызвать осложнения. При показаниях к нему следует проводить обычную профилактику тромбоэмболических осложнений у всех больных с факторами риска. Это физические и фармакологические меры профилактики, включая низкомолекулярный гепарин в соответствующих дозах (класс рекомендаций В) [33].

Спонтанное разрешение пневмоторакса происходит со скоростью 1,25–1,80 % от общего объема воздуха в плевральной полости (50–75 мл) в день и может быть ускорено посредством ингаляций кислорода. Кислородотерапия должна назначаться больным, находящимся в стационаре, в период обследования и пациентам, госпитализированным для консервативного лечения. Кислород снижает парциальное давление азота в плевральных капиллярах и ускоряет реабсорбцию воздуха из плевральной полости (класс рекомендаций В) [2]. Согласно рекомендациям BTS, следует назначать высокопоточный кислород (например, 10 л/мин), но у больных с ХОБЛ такое лечение должно проводиться с осторожностью из-за риска развития гиперкапнии (класс рекомендаций В) [2].

Одним из важных направлений терапии пациентов со спонтанным пневмотораксом является отказ от курения — важное превентивное и терапевтическое мероприятие как при 1-м эпизоде заболевания, так и при рецидивах.

Рекомендации при особых ситуациях

В связи с учащением авиаперелетов и возрастающей распространенностью экстремальных видов спорта и профессий SEPAR расценивает пневмоторакс как противопоказание к авиаперелетам и не рекомендует пациентам пользоваться воздушным транспортом до полного расправления легкого [34]. Таким боль-

ным разрешается летать на самолетах не ранее чем через 72 ч после удаления дренажа из плевральной полости и только в случае, если разрешение пневмоторакса подтверждено рентгенограммой легких, выполненной через 48 ч после удаления дренажа (класс рекомендаций С) [35]. Аэрокосмическая медицинская ассоциация заявляет, что некоторые авиакомпании могут перевозить пассажиров с торакальной дренажной трубкой [36]. В подобной ситуации рекомендуется установить клапан Хеймлиха, поскольку трудно гарантировать непрерывную аспирацию во время полета. В исключительных случаях может потребоваться эвакуация воздуха из плевральной полости во время перелета, и эту процедуру должен выполнять обученный персонал.

В соответствии с клиническими рекомендациями BTS пассажирские авиакомпании советуют избегать авиаперелетов в течение 6 нед. после эпизода первичного спонтанного пневмоторакса и предупреждают, что пациенты не должны пользоваться самолетами, пока заболевание не разрешится [2]. Хотя отсутствуют доказательства того, что авиаперелеты могут вызывать рецидивы, последствия пневмоторакса, возникшего на борту самолета, могут быть весьма серьезными в связи с отсутствием необходимой медицинской помощи. Ограничения в использовании воздушного транспорта могут быть оправданы для пациентов, у которых пневмоторакс связан с большим риском, например у курильщиков, лиц с заболеваниями легких. После вторичного пневмоторакса, разрешенного нехирургическими методами, авиаперелеты нежелательны в течение 1 года (класс рекомендаций С) [2].

Пациентам, перенесшим пневмоторакс, которых лечили нехирургическими методами, также не рекомендуются занятия экстремальными видами спорта, например дайвингом (класс рекомендаций С) [2]. В клинических рекомендациях BTS по респираторным аспектам подготовки аквалангистов указано, что пациенты, перенесшие пневмоторакс, не должны заниматься дайвингом до тех пор, пока им не будет проведена 2-сторонняя торакотомия с апикальной плеврэктомией или абразией плевры [37]. BTS не расценивается как эквивалентная процедура, поскольку частота рецидивов пневмоторакса после BTS составляет 5–10 % и, по мнению некоторых авторов, риск при экстремальных видах активности сохраняется.

Таким образом, 2-сторонняя торакотомия с апикальной плеврэктомией (после которой частота рецидивов составляет 0,5 % [38]) или 2-сторонняя BTS с апикальной плеврэктомией (с частотой рецидивов 0 % [39]) являются первоочередными вмешательствами для таких пациентов.

Наблюдение

После полного разрешения спонтанного пневмоторакса наблюдения не требуется. Однако больные с нелеченным спонтанным пневмотораксом и амбулаторные больные с дренажем плевральной полости должны находиться под контролем специалиста.

Лечение первичного спонтанного пневмоторакса

Первичный пневмоторакс возникает у лиц без явной патологии легких и поэтому не рассматривается как серьезное заболевание. В большинстве случаев он разрешается без активного лечения или после минимальных инвазивных процедур, поэтому его влияние на физическую и повседневную активность невелико.

Главной целью ведения больных с первичным пневмотораксом является удаление внутриплеврального воздуха, при частичном пневмотораксе — без вмешательства (простое наблюдение), при полном пневмотораксе и / или полном коллапсе легкого — с помощью активной аспирации одним из нескольких методов. Другой целью является профилактика рецидивов пневмоторакса у лиц с высокой их вероятностью или при серьезных последствиях рецидива. Пошаговый алгоритм лечения представлен на рис. 4.

Комментарии к алгоритму лечения первичного спонтанного пневмоторакса

- У больных с частичным пневмотораксом и отсутствием одышки первоначально не проводятся никакие вмешательства, их только наблюдают (класс рекомендаций В) [40]. Постоянная одышка у больного с частичным пневмотораксом требует исключения фонового заболевания легких (и, следовательно, вторичного характера пневмоторакса) или увеличения размеров пневмоторакса. Некоторые авторы считают, что пациент должен находиться в отделении неотложной помощи в течение 3–6 ч, после чего он может быть выписан, если повторная рентгенограмма органов грудной клетки подтверждает отсутствие нарастания пневмоторакса (класс рекомендаций D) [2]. Такие больные не нуждаются в госпитализации, кроме случаев, когда они живут очень далеко от больницы или не могут быстро до нее добраться по другим причинам [28]. Все они должны получить четкие указания обратиться в отделение неотложной помощи при появлении затрудненного дыхания. Несмотря на то, что при скорости реабсорбции воздуха 1,25–1,8 % в день в 25 % случаев пневмоторакс должен разрешаться за 20 дней [41], сегодня недостаточно доказательств для разработки графика ведения больных. Группа экспертов АССР рекомендует повторные визиты через 2–14 дней [28], и представляется разумным выполнить как минимум 1 контрольную рентгенографию легких, чтобы подтвердить разрешение пневмоторакса (класс рекомендаций D).
- Хотя простая аспирация мало распространена в Испании — по этой теме за последние 10 лет опубликована только 1 статья [42], в нескольких рандомизированных клинических исследованиях показано, что эта процедура имеет такую же краткосрочную и долгосрочную эффективность, как дренирование грудной клетки (класс рекомендаций А) [43–45]. Более того, она менее бо-

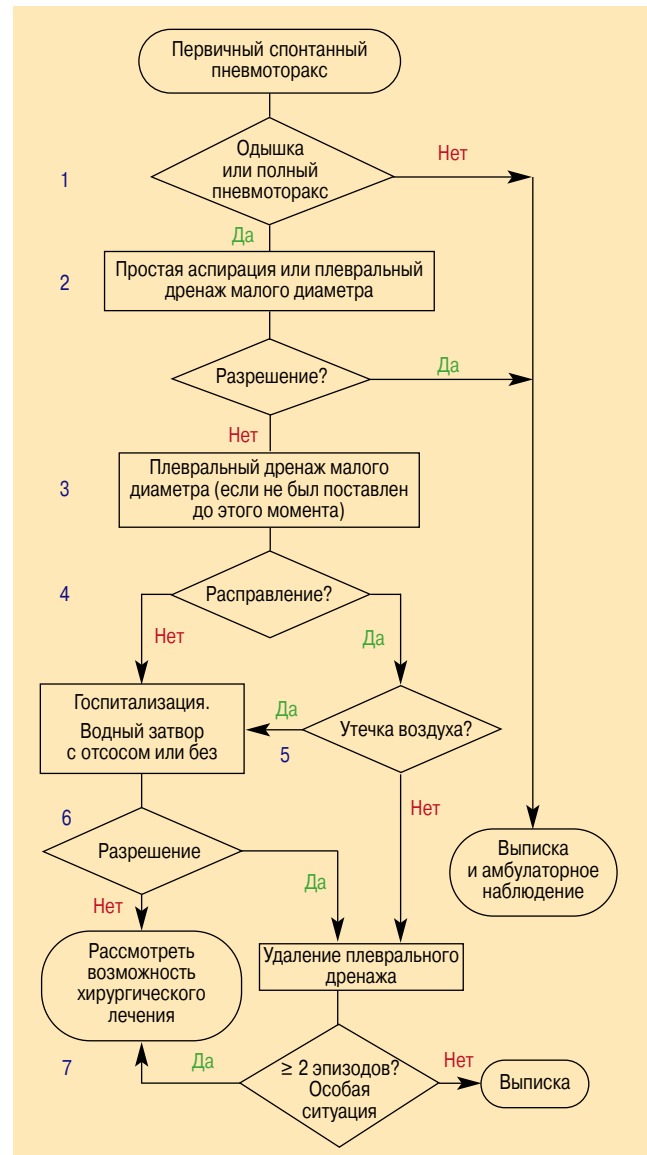


Рис. 4. Алгоритм лечения первичного спонтанного пневмоторакса

лезненна и не требует госпитализации больного в стационар. Частота быстрого разрешения пневмоторакса варьируется между 50 и 88 % — результаты аналогичны регистрируемым при дренировании грудной клетки. Благодаря применению простой аспирации при первичном спонтанном пневмотораксе больше больных могут лечиться амбулаторно.

При первичном пневмотораксе BTS рекомендует повторить простую аспирацию, если 1-я попытка не привела к его разрешению, и особенно если после 1-й аспирации в плевральной полости остается только небольшой объем воздуха (класс рекомендаций В) [2].

Простая аспирация проводится несколькими средствами — от венозного катетера до дренажной трубки малого диаметра, которая может быть удалена сразу после расправления легкого. Если пациент выписывается из отделения неотложной помощи с катетером малого диаметра, метод лечения называется дренажем грудной клетки [39].

Другими словами, разница между простой аспирацией и дренажем малого диаметра состоит в длительности нахождения трубки в плевральной полости.

Оба метода одинаково могут использоваться при лечении полного первичного спонтанного пневмоторакса, особенно если дренажная трубка малого диаметра применяется амбулаторно [8]. До выписки больного из стационара необходимо выполнить рентгенографию легких для подтверждения расправления легкого.

3. Большинство исследователей не находят разницы между дренажным катетером малого диаметра (14 F) и межреберной дренажной трубкой (16 F). Как для госпитализированных, так и для амбулаторных больных предпочтителен дренаж катетером малого диаметра (класс рекомендаций В) [46–47]. Более того, катетер малого диаметра легче устанавливается и вызывает меньший дискомфорт.
4. Катетер удаляют и пациента выписывают после того, как поступление воздуха в плевральную полость прекращается и легкое расправляется, что должно быть подтверждено рентгенологически.
5. Если после полного расправления легкого продолжается утечка воздуха, следует использовать 1-сторонний клапан или водный затвор. Эта стратегия обычно позволяет добиться разрешения пневмоторакса в среднем в течение 48 ч (класс рекомендаций В) [41]. Применяя клапан, можно амбулаторно лечить больных, живущих недалеко от больницы.
6. Не доказано, что пневмоторакс разрешается быстрее при раннем использовании отсоса наряду с плевральным дренажом [48]. Клинические исследования демонстрируют, что у больных после лобэктомии отсос не дает дополнительных эффектов и в большинстве случаев увеличивает продолжительность утечки воздуха (класс рекомендаций А) [49]. Его применение часто обосновано эмпирически, когда длительно продолжается утечка воздуха или легкое долго не расправляется, однако единого мнения о величине создаваемого давления нет. Риск отека легких, вызванного расправлением легкого, мал и не должен отсрочивать применение отсоса, когда это необходимо [8]. Отсос следует использовать только при возможности адекватного наблюдения за больным [2].

Другой малоизученный аспект — влияние лечебной физкультуры на разрешение пневмоторакса. Представляется целесообразным, что при отсутствии значительной утечки воздуха дыхательные упражнения могут ускорить разрешение пневмоторакса и сократить время дренирования плевральной полости. Традиционная медицинская практика постельного режима у больных со спонтанным пневмотораксом, включая пациентов с плевральным дренажом, не имеет патофизиологического обоснования [2, 28]. Чтобы подтвердить расправление легкого, всегда следует выпол-

нить рентгенограмму грудной клетки. Не доказано, необходимо ли в этом случае пережимать дренажную трубку или выждать определенное время после удаления дренажа (класс рекомендаций В) [48]. *M. Noppen* [50] предлагает выждать 12 ч после последнего эпизода утечки воздуха (класс рекомендаций D), но эта рекомендация мало применима, поскольку интервал с момента удаления дренажа до оценки утечки воздуха редко составляет < 24 ч.

В некоторых странах, в т. ч. Испании, многие врачи предпочитают пережимать дренажную трубку на некоторое время до ее удаления (47 % в группе экспертов АССР [28]) с целью выявить небольшую или периодическую утечку воздуха, чтобы в случае ее обнаружения не приходилось повторно устанавливать плевральный дренаж. Поскольку эта процедура потенциально опасна, ее следует выполнять только под наблюдением обученного медицинского персонала для восстановления дренирования в случае необходимости. Нельзя пережимать дренажную трубку более чем на 6–12 ч (класс рекомендаций D) [28].

7. У большинства больных первичный пневмоторакс разрешается в течение 2 нед. [51]. Однако часто больных направляют к торакальному хирургу для проведения определенного хирургического лечения, при котором отсутствует летальность и редко возникают осложнения. Тем не менее такой подход научно не обоснован, поэтому данная практика может быть оправдана только организационными соображениями. Другим показанием к хирургическому лечению первичного спонтанного пневмоторакса может быть риск рецидивов или серьезных осложнений: 2-й эпизод 1-стороннего пневмоторакса, повторное развитие пневмоторакса на другой стороне или одновременное развитие 2-стороннего пневмоторакса, высокий риск рецидива, связанный с профессиональной деятельностью (среди летчиков, водолазов, парашютистов и т. д.) [2].

Отдельные методы лечения первичного спонтанного пневмоторакса

Ни один из существующих сегодня методов лечения пневмоторакса или профилактики его рецидивов не является более эффективным, чем остальные, поэтому врач должен оценить риск и пользу каждого из них. Химический плевродез склерозирующими веществами менее эффективен, чем хирургические методы, и не рекомендуется при первичном спонтанном пневмотораксе [46]. Торакотомия с тотальной плеврэктомией связана с наименьшей частотой рецидивов, но является очень агрессивным методом при первичном пневмотораксе (класс рекомендаций D) [28]. ВТС предотвращает рецидивы, как и торакотомия, но отличается меньшей частотой осложнений и более хорошим косметическим результатом (класс рекомендаций С) [52]. Буллэктомия с абразией плевры наиболее часто используется торакальными хирургами (класс рекомендаций D) [28].

Внутриплевральная инсуффляция талька через дренажную трубку или при торакоскопии применяется успешно [20], но авторы экспериментальных исследований и некоторые эксперты высказывают обоснованные сомнения в ее безопасности [53, 54]. По этой причине плевродез с тальком не рекомендуется у молодых пациентов, которые составляют большинство больных первичным пневмотораксом.

Лечение вторичного спонтанного пневмоторакса

Как уже говорилось, пациенты со вторичным спонтанным пневмотораксом имеют фоновые заболевания легких или плевры (чаще ХОБЛ с буллами или без), определяющими лечение.

Как и при первичном спонтанном пневмотораксе, предпочтительным при частичном пневмотораксе и отсутствии одышки является наблюдение, хотя зачастую он возникает у больных со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ и обычно в таких случаях необходима госпитализация. При вторичном спонтанном пневмотораксе нередко требуются плевральный дренаж и плевродез, поскольку пневмоторакс на фоне ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим фактором летальности [7]. Частота рецидивов колеблется от 40 до 56 % [6].

При вторичном пневмотораксе обычно используется более агрессивный подход к лечению, но рандомизированные исследования в этой области не проводились и не существует соглашения о специальной терапии таких больных. По консенсусу АССР, больным с 1-м эпизодом вторичного спонтанного пневмоторакса показан плевральный дренаж и последующий плевродез для предотвращения рецидивов, хотя 15 % этих экспертов не рекомендуют проводить плевродез до развития 2-го эпизода [28]. BTS и Бельгийское общество пульмонологов рекомендуют простую аспирацию как первоначальное лечение при частичном пневмотораксе у пациентов с нетяжелой патологией легких, хотя и признают, что в большинстве случаев может понадобиться дренирование плевральной полости [2, 29]. По BTS, удалять дренаж после расправления легкого и прекращения утечки воздуха и выполнять плевродез следует только у пациентов с сохраняющейся утечкой воздуха или рецидивом пневмоторакса [2]. Напротив, Бельгийское общество пульмонологов предлагает у пациентов со вторичным спонтанным пневмотораксом уже после 1-го эпизода применять методы лечения, предотвращающие рецидивы, из-за высокой частоты последних и возрастающей при этом летальности [29].

Еще меньше единства во мнении о наилучшем методе проведения плевродеза. АССР и Бельгийское общество пульмонологов рекомендуют минимально инвазивные методики, такие как торакоскопия или ВТС, в связи с низкой частотой осложнений [28, 29]. Другим методом является аксиллярная торакотомия с абразией плевры. Однако BTS отдает предпочтение торакотомии и оставляет ВТС для больных, которым противопоказано открытое хирургическое вмешательство [2].

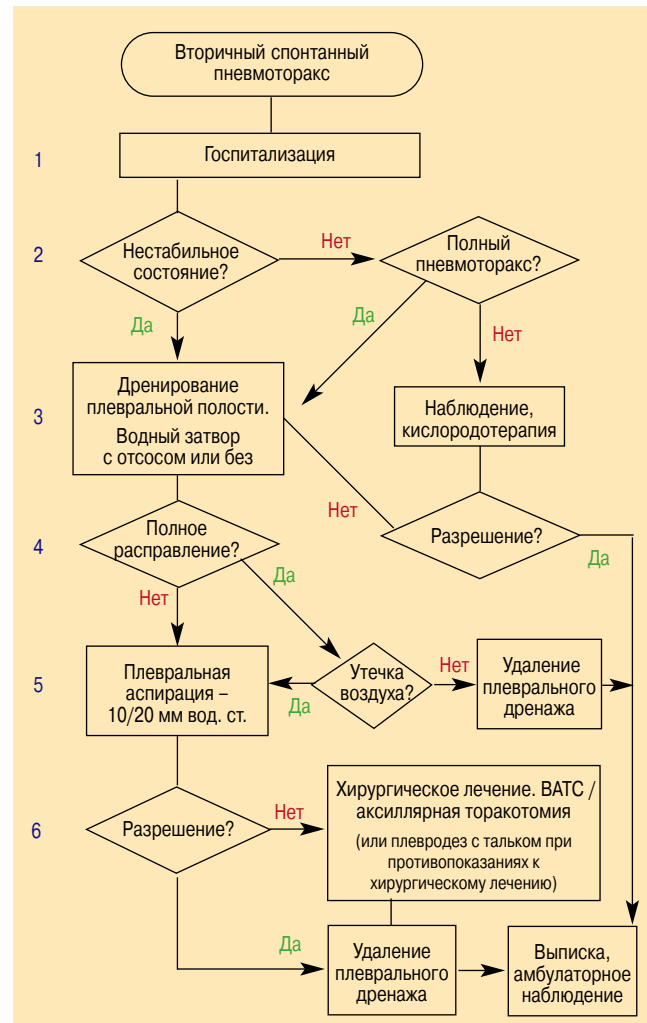


Рис. 5. Алгоритм лечения вторичного спонтанного пневмоторакса. ВТАС – видеоторакоскопическое хирургическое вмешательство

Несмотря на небольшой объем доказательств, у отдельных пациентов с выраженной патологией легких и продолжающейся утечкой воздуха альтернативным методом лечения может быть плевродез с введением в плевральную полость аутологичной крови. Этот вариант выбирают во избежание вмешательств, сопряженных с высокой частотой летальности и осложнений [55, 56].

Авторы данных рекомендаций представляют пошаговый подход к ведению больных вторичным пневмотораксом (рис. 5).

Комментарии к алгоритму лечения вторичного спонтанного пневмоторакса

1. Для всех больных со вторичным спонтанным пневмотораксом независимо от клинических параметров или планируемого лечения рекомендуется госпитализация, учитывая высокую летальность и частоту осложнений, связанные с фоновым заболеванием легких (класс рекомендаций D) [2, 11, 20, 29].
2. Пациенты с частичным вторичным пневмотораксом, имеющие стабильное клиническое и функциональное состояние, не нуждаются в простой аспирации или дренировании плевральной полости.

Основная цель госпитализации таких больных — наблюдение, а при показаниях — кислородотерапия. Все пациенты с полным пневмотораксом, которые составляют большинство в этой группе, нуждаются в дренировании плевральной полости независимо от стабильности или нестабильности их состояния (класс рекомендаций С) [2, 28, 29]. Простая аспирация у таких больных не рекомендуется из-за ее неэффективности, что признается даже BTS [2].

3. У стабильных больных с полным пневмотораксом дренирование плевральной полости желательно проводить катетером большего диаметра (> 16 F), учитывая наличие фоновой патологии легких и риска возникновения необходимости механической вентиляции легких (класс рекомендаций С), хотя может применяться и катетер меньшего диаметра (≤ 14 F) [2, 28, 29].
4. У больных, находящихся под наблюдением, показанием к дренированию плевральной полости является любое увеличение размеров пневмоторакса или появление одышки. Как и в случае первичного спонтанного пневмоторакса, первоначально может быть достаточно водного затвора; если легкое не расправляется полностью, можно использовать отсос ($-10 / 20$ см вод. ст.) (класс рекомендаций С) [2, 28, 29].
5. После полного расправления легкого и при отсутствии утечки воздуха в течение 24 ч дренаж из плевральной полости можно удалить, но только после рентгенологического подтверждения разрешения пневмоторакса. Отсутствует единое мнение о необходимости пережимать дренажную трубку на короткое время до ее удаления, чтобы исключить рецидив пневмоторакса (класс рекомендаций D) [28]. Если пневмоторакс существует в течение 4–7 дней и сохраняется утечка воздуха, требуется более агрессивный подход к лечению, что улучшает исход и экономическую эффективность в отдаленном периоде (класс рекомендаций С) [28, 30, 57]. Тем не менее такое решение принимается в каждом конкретном случае с учетом клинической ситуации и организационных обстоятельств (возраст больного, возможность немедленного перевода в операционную и т. д.), что может повлиять на выбор метода лечения.
6. Рекомендуемыми методами хирургического лечения являются абразивный плевродез или буллэктомия с апикальной плеврэктомией при использовании ВТС (для лучшей визуализации) или аксиллярной торакотомии. Несмотря на то, что торакотомия с плеврэктомией связаны с наименьшей частотой рецидивов пневмоторакса, этот метод считается слишком агрессивным для первоначального лечения (класс рекомендаций С) [2, 28, 29].

Внутриплевральные инсуффляции талька через дренажную трубку или торакоскоп эффективны у больных с вторичным спонтанным пневмотораксом и тяжелой ХОБЛ; это лечение широко применяется и более оправдано в данной ситуации, чем при первич-

ном пневмотораксе [20]. Тем не менее этот метод должен применяться только у больных с противопоказаниями к хирургическим вмешательствам и при неблагоприятном прогнозе фонового заболевания (класс рекомендаций D) [2, 28, 29].

Менструальный пневмоторакс

Менструальный пневмоторакс — редкое заболевание, возникающее во время менструации (хотя имеются сообщения о предменструальных и даже межменструальных случаях) [58, 59]. С 1-й публикации *E.R. Maurer* и до 2004 г. описано 229 случаев, но, скорее всего, это состояние не всегда диагностируется [60]. Обычное лечение, основанное на плевродезе и гормональной терапии, во многих случаях неэффективно [58].

Этиология менструального пневмоторакса плохо изучена, существует несколько теорий, основанных на клинических и экспериментальных данных [61]. По 1-й из них, врожденные дефекты (отверстия, поры) в диафрагме позволяют воздуху проникать в плевральное пространство за счет повышения проницаемости фаллопиевых труб во время менструации. Во 2-й гипотезе рассматривается тот же механизм, но предполагается, что поры в диафрагме могут быть обусловлены эндометриозом. В основе 3-й теории лежит эндометриоз легочной паренхимы, который может создавать утечку воздуха во время менструаций. Наконец, простагландин F₂, мощный бронхо- и вазоконстриктор, может вызывать разрыв альвеол и обнаруживается у некоторых женщин во время менструаций.

На основании этих патогенетических механизмов выделяют 2 группы больных: с дефектами диафрагмы и без них [62]. Наличие таких дефектов описано в > 50 % случаев [60]. Соответственно, большинство лечебных методик включают в себя местное воздействие на диафрагму путем ушивания отверстий или фиксации порозных участков диафрагмы, резекции мембранозной части либо ушивание и плевродез с полигликолевой кислотой.

Для случаев менструального пневмоторакса без диафрагмальных дефектов четких рекомендаций по эмпирическому лечению нет. Предлагается сочетать обычную абразию париетальной плевры с вмешательством на диафрагме на случай, если в ней есть невыявленные дефекты [58].

Традиционная гормональная терапия, направленная на подавление овуляции, в большинстве случаев неэффективна, но аменорея, вызванная аналогами гонадотропина, предотвращает рецидивы пневмоторакса. Однако, поскольку такое гормональное лечение нецелесообразно проводить в течение длительного периода, оно оправдано только в качестве поддерживающей терапии после хирургического лечения для предотвращения рецидивов в послеоперационном периоде, пока на поверхности диафрагмы не сформируются спайки. Лечение аналогами гонадотропина всегда должно назначаться и контролироваться гинекологом.

Особые обстоятельства

Поскольку подавление менструальной функции, по-видимому, является наиболее эффективным способом предотвращения рецидивов менструального пневмоторакса, гистерэктомия или овариэктомия у больных, нуждающихся в таком лечении по другим причинам, представляет собой эффективное разрешение проблемы. По той же причине рецидивы пневмоторакса маловероятны во время беременности и лактации, однако это временный эффект, поскольку он связан с аменореей, сопровождающей эти состояния.

Осложнения

Пациентов следует проинформировать о редких, но серьезных осложнениях пневмоторакса и его лечения, возникающих в ранние и поздние сроки. К ним относятся: отек легких, вызванный резким расправлением легкого при пневмотораксе большого объема или пневмотораксе, сохраняющемся в течение нескольких дней (10 %); гемопневмоторакс, вызванный разрывом кровеносных сосудов при установке плеврального дренажа или разрывом спайки между париетальной и висцеральной плеврой (5 %); вагусная реакция и системная гипотензия, обусловленные болью или отеком легкого при его расправлении; межреберная невралгия, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема из-за разрыва альвеол или некорректной постановки плеврального дренажа; напряженный пневмоторакс (2–3 %); одновременное развитие пневмоторакса на 2-м легком (2 %); отсутствие расправления легкого; хронический пневмоторакс (> 3 мес.); продолжающаяся утечка воздуха [11].

Приложение

Уровни доказательности [63]:

- 1++** — метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском ошибок и искажений;
- 1+** — хорошо спланированные метаанализы, систематические обзоры РКИ, РКИ с низким риском ошибок и искажений;
- 1?** — метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском ошибок и искажений;
- 2++** — систематические высококачественные обзоры когортных исследований или исследований "случай—контроль" либо когортные исследования и исследования "случай—контроль" высокого качества с очень низким риском искажений, ошибок и вероятности, что выявленная взаимосвязь случайна;
- 2+** — хорошо спланированные когортные исследования или исследования "случай—контроль" с низким риском искажений, ошибок и вероятности, что выявленная взаимосвязь случайна;

- 2?** — исследования "случай—контроль" высокого качества с большим риском искажений, ошибок и высокой вероятностью, что выявленная взаимосвязь случайна;
- 3** — неаналитические исследования, такие как описание случая или серии случаев;
- 4** — мнения экспертов.

Классы рекомендаций [63]:

- A** — как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ уровня 1++, непосредственно относящиеся к изучаемой популяции, либо систематический обзор РКИ или группа доказательств, состоящих в основном из исследований уровня 1+, непосредственно относящихся к изучаемой популяции и демонстрирующих постоянство результатов;
- B** — группа доказательств, включающих исследования уровня 2++, непосредственно относящиеся к изучаемой популяции и демонстрирующие постоянство результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня 1++ или 1+;
- C** — группа доказательств, включающих исследования уровня 2+, непосредственно относящиеся к изучаемой популяции и демонстрирующие постоянство результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня 2++;
- D** — уровень доказательности 3 или 4 либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня 2+.

Литература

1. Gupta D., Hansell A., Nichols T. et al. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000; 55: 666–671.
2. Henry A., Arnold T., Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 2): 39–52.
3. Melton L.J., Hepper N.G.G., Offord K.P. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950–1974. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120: 1379–1382.
4. Bense L., Eklund G., Wiman L.G. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; 92: 1009–1012.
5. Schramel F.M., Postmus P.E., Vanderschueren R.G. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1372–1379.
6. Lippert H.L., Lund O., Blegvad S., Larsen H.V. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 324–331.
7. Videm V., Pillgram-Larsen J., Ellingsen O. et al. Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: complications, treatment and recurrences. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 365–371.
8. Baumann M.H. Management of spontaneous pneumothorax. *Clin. Chest Med.* 2006; 27: 369–381.
9. Sadikot R.T., Greene T., Meadows K., Arnold A.G. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997; 52: 805–809.
10. Voge V.M., Anthracile R. Spontaneous pneumothorax in the USAF aircrew population: a retrospective study. *Aviat. Space Environ. Med.* 1986; 57: 939–949.

11. *Sahn S.A., Heffner J.E.* Spontaneous pneumothorax. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 868–874.
12. *Light R.W.* Management of spontaneous pneumothorax. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 245–248.
13. *Cottin V., Streichenberger N., Gamondes J.P. et al.* Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. Eur. Respir. J. 1998; 12: 702–704.
14. *Smit H.J.M., Chatrou M., Postmus P.E.* The impact of spontaneous pneumothorax and its treatment on the smoking behaviour of young adult smokers. Respir. Med. 1998; 92: 1132–1136.
15. *Smit H.J., Deville W.L., Schramel F.M. et al.* Atmospheric pressure changes and outdoor temperature changes in relation to spontaneous pneumothorax. Chest 1999; 116: 676–681.
16. *Noppen M., Verbanck S., Harvey J. et al.* Music: a new cause of primary spontaneous pneumothorax. Thorax 2004; 59: 722–724.
17. *Baumann M.H.* Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Pro: Blebs do cause primary spontaneous pneumothorax. J. Bronchol. 2002; 9: 313–318.
18. *Noppen M.* Do blebs cause primary spontaneous pneumothorax? Con: Blebs do not cause primary spontaneous pneumothorax. J. Bronchol. 2002; 9: 319–323.
19. *Bense L., Lewander R., Eklund G. et al.* Nonsmoking, non alpha-1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in non-smokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. Chest 1993; 103: 433–438.
20. *Tschopp J.M., Rami-Porta R., Noppen N., Astoul P.* Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. Eur. Respir. J. 2006; 28: 637–650.
21. *Jordan K.G., Kwong J.S., Flint J., Muller N.L.* Surgically treated pneumothorax: radiologic and pathologic findings. Chest 1997; 111: 280–285.
22. *Lesur O., Delorme N., Frogamet J.M. et al.* Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. Chest 1990; 98: 341–347.
23. *Janssen S.P., Schramel F.M., Sutedia T.G. et al.* Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. Chest 1995; 108: 330–334.
24. *Donahue D.M., Wright C.D., Viale G., Mathisen D.J.* Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Chest 1993; 104: 1767–1769.
25. *Sihoe A.D., Yim A.P., Lee T.W. et al.* Can CT scanning be used to select patients with unilateral primary spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? Chest 2000; 118: 380–383.
26. *Ikeda M., Uno A., Yamane Y., Hagiwara W.* Median sternotomy with bilateral bullous resection for unilateral spontaneous pneumothorax, with special reference to operative indications. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1988; 96: 615–620.
27. *Horio N., Nomori H., Kobayashi R. et al.* Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. Surg. Endosc. 2002; 16: 630–634.
28. *Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al.* Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest 2001; 119: 590–602.
29. *De Leyn P., Lisonde M., Niname V. et al.* Belgian Society of Pneumology: guidelines on the management of spontaneous pneumothorax. Acta Chir. Belg. 2005; 105: 265–267.
30. *Schramel F.M., Golding R.P., Haakman C.D. et al.* Expiratory chest radiographs do not improve visibility of small apical pneumothoraces by enhanced contrast. Eur. Respir. J. 1996; 9: 406–409.
31. *Rhea J.T., De Luca S.A., Greene R.E.* Determining the size of pneumothorax in the upright patient. Radiology 1982; 144: 733–736.
32. *Henry M.T.* Simple sequential treatment for primary spontaneous pneumothorax: one step closer. Eur. Respir. J. 2006; 27: 448–450.
33. *Uresandi F., Blanquer J., Conget F. et al.* Guia para el diagnostico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch. Bronconeumol. 2004; 40: 580–594.
34. *Garcia Rio F., Borderias L., Casanova C. et al.* Normativa SEPAR: Patologia respiratoria y vuelos en avion. Arch. Bronconeumol. 2007; 43: 1001–1025.
35. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax 2002; 57: 289–304.
36. Aeroscope Medical Association. Medical Guidelines Task Force, Alexandria. Medical guidelines for airline travel. 2nd ed. Aviat. Space Environ. Med. 2003; 77: A1–A19.
37. British Thoracic Society Fitness to Dive Group Society. British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. Thorax 2003; 58: 3–13.
38. *Jansveld C.A., Dijkman J.H.* Primary spontaneous pneumothorax and smoking. Br. Med. J. 1975; 4: 559–560.
39. *Czerny M., Salat A., Fleck T. et al.* Lung wedge resection improves outcome in stage I primary spontaneous pneumothorax. Ann. Thorac. Surg. 2004; 77: 1802–1805.
40. *O'Rourke J.P., Yee E.S.* Civilian spontaneous pneumothorax: treatment options and long term results. Chest 1989; 96: 1302–1306.
41. *Kirchen L.T., Swartzel R.L.* Spontaneous pneumothorax and its treatment. J. A. M. A. 1954; 155: 24–29.
42. *Hernandez C., Zugasti K., Emparanza J. et al.* Neumotorax espontaneo idiopatico: tratamiento basado en la aspiracion con cateter fino frente a drenaje toracico. Arch. Bronconeumol. 1999; 35: 179–182.
43. *Harvey J., Prescott R.J.* Simple aspiration versus intercostals tube drainage for spontaneous pneumothorax in patients with normal lungs. Br. Med. J. 1994; 309: 1338–1339.
44. *Ayed A.K., Chandrasekaran C., Sukumar M.* Aspiration versus tube drainage in primary spontaneous pneumothorax: a randomised study. Eur. Respir. J. 2006; 27: 477–482.
45. *Noppen M., Alexander P., Driesen P. et al.* Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 1240–1244.
46. *Baumann M., Strange C.* Treatment of spontaneous pneumothorax. A more aggressive approach? Chest 1997; 112: 789–804.
47. *Minami H., Saka H., Senda K. et al.* Small caliber catheter drainage for spontaneous pneumothorax. Am. J. Med. Sci. 1992; 304: 345–347.
48. *So S.Y., Yu D.Y.* Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal? Thorax 1982; 37: 46–48.
49. *Sanni A., Critchley A., Dunning J.* Should chest drains be put on suction or not following pulmonary lobectomy? Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2006; 5: 275–278.
50. *Noppen M.* Pneumothorax and bronchopleural fistula. Eur. Respir. Mon. 2006; 36: 165–176.
51. *Chee C.B.E., Abisheganaden J., Yeo J.K.S. et al.* Persistent air-leak in spontaneous pneumothorax – clinical course and outcome. Respir. Med. 1998; 92: 757–761.

52. Sawada S., Watanabe Y., Moriyama S. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. Evaluation of indications and long-term outcome compared with conservative treatment and open thoracotomy. *Chest* 2005; 127: 2226–2230.
53. Campos-Werebe E., Pazetti R., Ribas-Milanes-de-Campos J. et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 115: 190–193.
54. Light R.W. Talc for pleurodesis? *Chest* 2002; 122: 1506–1508.
55. Ando M., Yamamoto M., Kitagawa C. et al. Autologous blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax with persistent air leak. *Respir. Med.* 1999; 93: 432–434.
56. Rivas de Andres J.J., Blanco S., De la Torre M. Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 270–272.
57. Waller D.A., McConnell S.A., Rajesh P.B. Delayed referral reduces the success of video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous pneumothorax. *Respir. Med.* 1998; 92: 246–249.
58. Bagan P., Le Pimpec Barthes F., Assouad J. et al. Catamenial pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 378–381.
59. Alifano M., Cancellieri A., Fornelli A. et al. Endometriosis-related pneumothorax: clinico-pathologic observations from a newly diagnosed case. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1219–1221.
60. Korom S., Canyurt H., Missbach A. et al. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 502–508.
61. Fonseca P. Catamenial pneumothorax: a multifactorial etiology. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 872–873.
62. Kirschner P.A. Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 1998; 8: 449–472.
63. Harbour R., Millar J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.* 2001; 323: 334–336.

Поступила 21.10.08
УДК 616.25-003.219

ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии



Суспензия

(БУДЕСОНИД)



Вдохните жизнь!

- УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ¹
- 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 ^{5,6}



1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 26

119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

Н.М.Шмелева¹, В.П.Сидорова¹, А.С.Белевский², Е.И.Шмелев³

Хроническая обструктивная болезнь легких в амбулаторной практике

1 – Диагностический центр № 6 Северного административного округа Москвы;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России;

3 – отдел пульмонологии ЦНИИТ РАМН, Москва

N.M.Shmeleva, V.P.Sidorova, A.S.Belevsky, E.I.Shmelev

Chronic obstructive pulmonary disease in ambulatory practice

Summary

Quality of outpatient management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ways to improve it have been studied in this trial. The study included analysis of 560 medical records of outpatients followed up in one and the same outpatient clinic by one and the same physician for 5 to 10 yrs and who were currently newly diagnosed for COPD, epidemiological investigation using questionnaire and spirometry in all patients attending the outpatient clinic, and organization of educational COPD center for physicians, nurses and patients.

We assessed concordance of the patients' management according to medical records to national guidelines. Most frequent discrepancies were inaccurate recording of the patient's symptoms and history, incomplete and inadequate examination, incorrect diagnosis, inadequate therapy. Functional disorders were not estimated in 95.9 % of the patients, COPD stage was not determined in 100 % of the cases, severity was not assessed in 83.9 %, and 70.7 % of the patients were not diagnosed for complications and exacerbations of the disease. Inhaled bronchodilators were not administered in 41.9 % of the patients, 90 % of the patients were inadequately treated with antibiotics, 100 % of the patients were not vaccinated. The main reasons for this mismatching were thought to be poor awareness of COPD by physicians, lack of pneumologists in outpatient clinics, and insufficient technical provision of the outpatients clinics with spirometers, oxymeters, etc. The epidemiological examination involved 8 672 patients, among them 38 % reported respiratory symptoms and 24 % had ventilatory disorders. COPD was firstly diagnosed in 768 patients. Implementation of educational programmes have led to necessary functional investigations to be used twice more frequent.

Резюме

В данном исследовании изучались качество амбулаторного ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и пути его совершенствования. В структуру исследования входили: экспертиза 560 амбулаторных карт больных, наблюдавшихся в течение 5–10 лет в одной и той же поликлинике одним и тем же терапевтом, у которых в этом году впервые диагностирована ХОБЛ; эпидемиологическое обследование для выявления ХОБЛ с помощью анкетирования и спирометрии среди всех пациентов, обращающихся за медицинской помощью в поликлиники; организация учебного центра для участковых врачей, медсестер и больных по основным проблемам ХОБЛ. При экспертизе амбулаторных карт оценивали соответствие записей национальным стандартам по ведению больных ХОБЛ. Наиболее частыми несоответствиями были неточности в описании жалоб и анамнеза, неполное и неадекватное обследование больного, отсутствие обоснования диагноза, некорректная формулировка диагноза, неадекватная терапия. В 95,9 % случаев не указывалась функциональная недостаточность, в 100 % случаев – стадия болезни, в 83,9 % – степень тяжести, в 70,7 % – не диагностировались осложнения и обострения. В 41,96 % случаев не назначались ингаляционные бронходилататоры, 90 % больных необоснованно назначались антибиотики, в 100 % случаев не проводилась вакцинация. Основными причинами ошибок в работе терапевтов нами признаны низкий уровень подготовленности врачей по проблеме ХОБЛ, недостаточная обеспеченность поликлиник пульмонологами, недостаточная техническая оснащенность (спирографы, пульсоксиметры). Из 8 672 человек, участвовавших в эпидемиологическом обследовании, у 38 % при анкетировании выявлены респираторные жалобы, у 24 % – изменения на спирограмме. ХОБЛ впервые диагностирована у 768 пациентов. В результате внедрения образовательных программ врачи в 2 раза чаще стали назначать необходимый объем функциональных исследований.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире и представляет собой серьезную экономическую и социальную проблему [1–3]. ХОБЛ – прогрессирующая болезнь, которая, по данным Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения, по наносимому экономическому ущербу с 12-го места в 1990 г. к 2020 г. переместится на 5-е место, опередив все другие заболевания респираторной системы, в т. ч. туберкулез легких [3]. В имеющихся исследованиях распространенности ХОБЛ, возможно, сильно недооценивается значимость болезни, т. к. она не распознается на ранних стадиях [4].

Поскольку ХОБЛ является медленно прогрессирующим заболеванием, ее раннее выявление и при-

менение современных стратегий терапии могут существенно улучшить состояние больных [3, 5–7]. При этом лечением пациентов с ХОБЛ в основном занимается участковый терапевт. На прием к пульмонологу поступают лишь больные с осложнениями и диагностической неопределенностью, резистентные к стандартной терапии, что составляет очень небольшую часть в общей популяции в регионе. Следует подчеркнуть, что темпы получения новой информации о патологических процессах при ХОБЛ и создания стандартов их диагностики и лечения порой опережают профессиональный рост терапевтов, что создает вероятность диагностических и лечебных ошибок. При этом в основе большинства ошибок лежит несоответствие диагностических и лечебных мер современным стандартам, принятым в нашей стране.

Цель настоящего исследования — получить объективную информацию о качестве работы с больными ХОБЛ и наметить пути ее совершенствования в Северном административном округе (САО) Москвы.

Материалы и методы

Территория САО составляет 113,2 км², население к моменту начала работы достигло 1,5 млн человек. В САО расположены 114 промышленных предприятий и 157 НИИ и научных центров. Медицинское обслуживание населения САО осуществляют 67 поликлиник: 24 муниципальных, 43 ведомственные поликлиники и медсанчасти, 9 специализированных диспансеров, 8 крупных больниц. Количество пульмонологов — 7. На январь 2008 г. на учете в муниципальных поликлиниках округа состояли 13 240 пациентов с ХОБЛ, что составляло ~ 0,9 % населения. При планировании настоящего исследования мы исходили из того, что участковый терапевт — главная фигура в работе с больными пульмонологического профиля. Все достижения или неудачи в работе с пульмонологическими больными определяются эффективностью работы участковых терапевтов. Пульмонологи должны организовывать эту работу и оказывать консультативную помощь.

Настоящее исследование проходило в 2 этапа. На 1-м этапе проводилась экспертиза 560 амбулаторных карт больных с ХОБЛ, установленной в этом году, наблюдавшихся в поликлинике у одного и того же терапевта в течение 5–10 лет. 2-й этап был условно назван "диспансеризация" и включал в себя 2 группы мероприятий: 1) проведение эпидемиологического обследования для выявления ХОБЛ среди жителей САО методами анкетирования и спирометрии всех обращающихся за медицинской помощью в поликлиники; 2) организация постоянно действующего учебного центра для участковых врачей, медсестер и больных по основным проблемам ХОБЛ.

При проведении эпидемиологического обследования в соответствии с разработанным алгоритмом проводились анкетирование и спирометрия всех пациентов возрасте > 40 лет (независимо от причин посещения поликлиники), как показано на рисунке.

Работник кабинета доврачебного контроля (КДК) — медсестра осуществляет первичные мероприятия:

- 1) заполнение анкеты-опросника;
- 2) выполнение спирометрии с определением основных объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) — форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю с, индекса Тиффно;
- 3) формирование 4 групп пациентов по результатам анкетирования и спирометрии, их направление на дальнейшие этапы скрининга или исключение из наблюдения по алгоритму.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, были обработаны методами непараметрической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе (2003–2004 гг.) в 22 поликлиниках САО были изучены 560 амбулаторных карт пациентов с установленной в этот период ХОБЛ, наблюдавшихся в течение 5–10 лет одним и тем же терапевтом. При каждом визите в поликлинику проводилась экспертиза 40–45 историй болезни. Оценивали соответствие записей в историях болезней критериям национальных стандартов по ХОБЛ. В случаях, когда записи в амбулаторных картах свидетельствовали об ошибке, которая могла нанести вред больному, проводилось клиническое дообследование пациента с коррекцией терапии.

Условно все ошибки (несоответствия стандартам) разделены на следующие категории:

- 1) неточности в описании жалоб и сборе анамнеза;

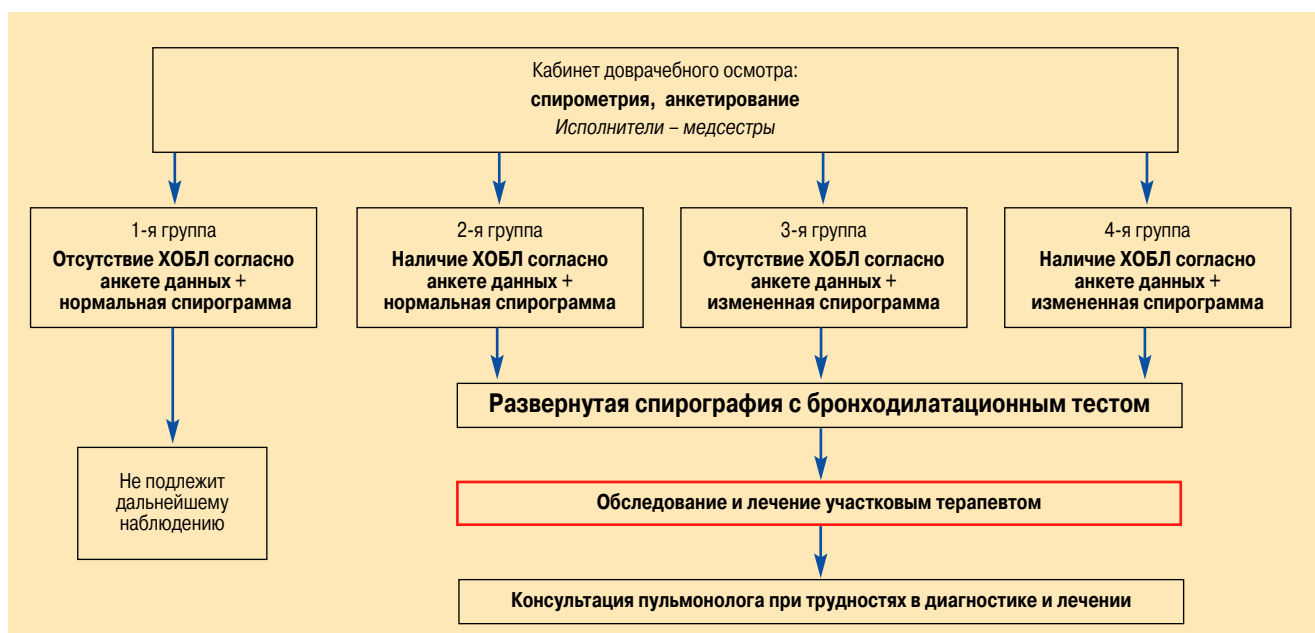


Рисунок. Алгоритм проведения диспансеризации

- 2) полнота и адекватность клинического и инструментального обследования для постановки диагноза и дальнейшего контроля состояния больного;
- 3) обоснованность диагноза;
- 4) корректность формулировки диагноза;
- 5) адекватность терапии.

Суммарные результаты этой экспертизы приведены ниже.

Ни в одном случае участковые терапевты не смогли установить ХОБЛ самостоятельно, а диагностировали хронический бронхит.

Неточности в описании жалоб и сборе анамнеза

- Нечетко сформулированы "респираторные жалобы": одышка, кашель, выделение мокроты и ее характер. Кашель рассматривается только как проявление бронхита, трахеита. Одышка ассоциируется с БА или с недостаточностью кровообращения. Эмфизема легких не принимается всерьез, т. к. в описании большинства рентгенограмм имеются указания на эмфизему легких, пневмосклероз. Из 560 историй болезней ошибки этой категории выявлены в 531 (90 %) случае.
- Не выделены факторы риска болезни. Курение рассценивается как фактор риска только для рака легких. Профессиональные вредности рассматриваются как фактор риска только бронхиальной астмы (БА). Эта ошибка обнаружена во всех историях болезней (100 %).
- Не указаны общая продолжительность заболевания и наличие или отсутствие прогрессирования болезни в 426 (76,1 %) случаях.
- Гиподиагностика частоты и основных клинических проявлений обострений отмечена в 347 (61,96 %) случаях.

Анализ качества оценки анамнеза свидетельствует о практически полном отсутствии профессионального подхода к этому разделу клинической работы. Во всех историях болезни игнорировалась регистрация факторов риска. Весьма высока частота ошибок и по другим ключевым разделам анамнеза.

Полнота и адекватность клинического и инструментального обследований

- Не проведена спирометрия в 437 (78,04 %) случаях.
- Не выполнена проба с β_2 -агонистом в 392 (70 %) случаях.

Клиническое и функциональное обеспечение диагностики также отличалось большими погрешностями. У большинства больных не проводился мониторинг ФВД. У многих пациентов не выполнены тесты с β_2 -агонистами. В отделениях функциональной диагностики поликлиник спирометрия в обследовании больных ХОБЛ часто оказывается невосстановленной.

Обоснованность диагноза

Во всех 560 историях болезней отсутствовало обоснование диагноза в соответствии с национальными стандартами, утвержденными Российским респираторным обществом и Минздравсоцразвития РФ.

Корректность формулировки диагноза

- Нет указаний на функциональную недостаточность в 537 (95,9 %) случаях.
- Не указана стадия болезни в 560 (100 %) случаях.
- Не указана степень тяжести в 470 (83,93 %) случаях.
- Не диагностированы осложнения и обострения в 396 (70,7 %) случаях.

Практически у всех 560 больных формулировка диагноза была нечеткой и не соответствовала стандартам. Наибольшая частота погрешностей отмечена при определении стадии и функциональной недостаточности, несколько меньшая — при диагностике обострений.

Примечательно, что участковые терапевты стремятся госпитализировать больного с неясным диагнозом, причем в неспециализированные отделения. Врачи переоценивают значимость результатов обследования и лечения в стационарах, а также зачастую опасаются (или не могут) пересмотреть установленный прежде диагноз, безоговорочно полагаясь на заключение. Все это можно связывать как с проявлением неуверенности, так и с малой вероятностью консультации пульмонолога.

Адекватность терапии

- В 235 (41,96 %) случаях не применялись ингаляционные бронходилататоры. Врачи не знают различий действия препаратов, не объясняют больным правила пользования индивидуальными дозирующими ингаляторами, называя их просто "ингаляторы". Небулайзеры были только в 8 поликлиниках. Частота назначения различных бронходилататоров представлена в табл. 1.
- Коррекция базисной терапии > 1 года отсутствовала в 436 (77,86 %) случаях.
- Антибиотики назначались не по показаниям в 504 (90 %) случаях. При любом усилении кашля (даже при отсутствии мокроты) назначались антибиотики в сочетании с отхаркивающими.
- Вакцинация не проведена в 100 % случаев.

На основании анализа полученных фактических материалов, основными причинами возникновения ошибок в работе терапевтов нами признаны:

- 1) низкий уровень подготовленности по проблеме ХОБЛ;

Таблица 1

Частота назначения различных бронходилататоров

Препарат	Частота назначения, %
Эуфиллин внутривенно (по 10 дней 3–4 раза в год)	70
Теофедрин	10
Пролонгированные теофиллины (Теопек и др.)	10
Сальбутамол	5
Беродуал	3
Атровент	2
Возможно сочетанное назначение Беротека и сальбутамола либо эуфилина внутривенно и Теопека	0,5
β_2 -агонисты длительного действия	0

- 2) недостаточная обеспеченность поликлиник пульмонологами;
- 3) недостаточная техническая оснащенность (спирографы, пульсоксиметры).

На 2-м этапе настоящей работы была предпринята попытка выхода из критической ситуации путем налаживания системы диспансеризации в поликлиниках округа. После продолжительной организационной подготовки руководителем Департамента здравоохранения Москвы был издан приказ "О мероприятиях по активному выявлению хронических обструктивных болезней легких в порядке эксперимента среди взрослого населения Северного административного округа", который легализовал все описанные в методической части настоящей работы мероприятия. Несмотря на наличие приказа о проведении диспансеризации, в самом ее начале возникали препятствия на местах, вызванные нежеланием персонала большинства поликлиник обременять себя дополнительными проблемами. Существовали и финансовые трудности, связанные с оплатой труда медсестер КДК, приобретением спирометров. Кроме того, в ряде случаев реализация программы затруднялась ригидностью мышления врачей со стажем > 10 лет, у которых сложились устаревшие представления о хронических заболеваниях органов дыхания.

Тем не менее за 2005–2008 гг. по алгоритму диспансеризации обследованы 8 672 человека. Среди них курили 6 330 пациентов — 5 377 (62 %) мужчин, 953 (11 %) женщины. Из них у 3 295 (38 %) в анкете имелись "респираторные жалобы", а у 2 081 (24 %) человека были обнаружены изменения на спирограмме. Впервые выявлена ХОБЛ у 768 человек, из них I стадии — у 426, II стадии — у 282, III стадии — у 60 (!) больных. При этом ранее спирометрия проводилась только 9 пациентам, т. е. для остальных она была недоступна. Причины посещения поликлиники у этих больных представлены в табл. 2.

Весьма вероятно, что ХОБЛ у этих больных проявлялась системно, отягощая течение перечисленных заболеваний. Таким образом, из 8 672 пациентов, обратившихся в поликлинику, ХОБЛ обнаружена у 768 (8,86 %), что почти в 10 раз превышает число официально зарегистрированных (0,9 % населения САО).

Наряду с этими больными выявлены 168 курильщиков с жалобами на одышку и кашель, но с нор-

мальными показателями спирометрии. На основании формальных критериев диагностики мы не смогли установить диагноз ХОБЛ, однако пациенты находятся под систематическим наблюдением.

В соответствии с алгоритмом диспансеризации 1 604 человека подвергнуты углубленному обследованию, в результате которого впервые выявлены: БА — у 54, ревматическое легкое — у 2, фиброзирующий альвеолит — у 3 больных. У остальных диагностированы: ИБС с левожелудочковой недостаточностью, постназальный затек, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипервентиляционный синдром, острая респираторная вирусная инфекция — у 1 053 человек. Всем больным назначена адекватная терапия, установлено динамическое наблюдение соответствующими специалистами вместе с участковыми терапевтами.

Одновременно с проведением скрининга и обследованием больных в соответствии с задачами исследования осуществлялась образовательная работа в САО. Образовательные программы включали в себя следующие мероприятия:

- 1) лекции по ключевым проблемам пульмонологии;
- 2) постоянно действующий еженедельный 3-часовой семинар. Занятия проводились еженедельно, всего их посетили 63 врача. Все слушатели проявляли интерес к обучению, задавали много вопросов, активно участвовали в заключительной части каждого занятия;
- 3) клинические разборы;
- 4) проведение совместных научных разработок с отделом пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН и НИИ пульмонологии по совершенствованию пульмонологической службы в САО;
- 5) привлечение практических врачей к выполнению научно-исследовательской работы, в т. ч. к подготовке диссертационных исследований;
- 6) организация систематических презентаций новых лекарственных средств для терапии заболеваний органов дыхания, поступающих на российский рынок, силами производителей.

После завершения образовательных циклов для объективизации данных об эффективности проводимых образовательных программ выполнена повторная экспертная оценка историй болезней пациентов с ХОБЛ. Через год после начала образовательных программ положение с полнотой обследования существенно изменилось: в 2 раза чаще стали выполнять функциональные исследования в необходимом объеме, в т. ч. пробу с β_2 -агонистами. Часть пациентов, которым не проведено исследование ФВД, не получили это обследование не по игнорированию врача, а по причине еще не полного обеспечения соответствующей аппаратурой поликлиник САО. Принципиально иначе врачи стали относиться к результатам исследования ФВД, которые стали для них основанием для уточнения диагноза, определения формы и стадии заболевания, выбора объема и направленности терапии. Более $\frac{1}{2}$ (58 %) историй болезни заполнены на достаточно высоком профессиональном уровне. Эти факты свидетельствуют о том,

Таблица 2
Причины посещения поликлиники у 768 больных с впервые выявленной ХОБЛ

Причины посещения поликлиники	Количество больных
Артериальная гипертензия	135
Ишемическая болезнь сердца	96
Неврологические проблемы	108
Сахарный диабет	45
Консультация гинеколога	54
Консультация окулиста	30
Консультация уролога	81
Другие	219

что проведение образовательных программ — эффективный инструмент устранения диагностических и лечебных погрешностей в ведении больных ХОБЛ.

Заключение

1. Амбулаторная пульмонология — особый род врачебной деятельности, в которой основной фигурой является участковый терапевт. Успешно работать с больными ХОБЛ можно только с привлечением участковых терапевтов.
2. Терапевты допускают много диагностических и лечебных ошибок. Гиподиагностика ХОБЛ (даже далеко зашедших стадий болезни) — частое явление в терапевтической практике.
3. Организация системы образования врачей общей практики (терапевтов) по проблемам ХОБЛ — реально выполнимая задача, реализация которой существенно повышает эффективность терапии этого заболевания.
4. Основной задачей пульмонолога является организация пульмонологической помощи населению.
5. Проведение диспансеризации позволило существенно повысить потенциал пульмонологической службы CAO.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. (Федеральная программа). М.; 2004.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. — М.: ЗАО "Изд-во "БИНOM"; СПб.: "Невский диалект"; 1998. 11–25.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease: WHO, updated 2007.
4. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во "БИНOM"; СПб.: "Невский диалект"; 1998. 66–81.
5. Овчаренко С.И., Леценко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (4): 160–163.
6. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003.
7. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (5): 78–121.

Поступила 12.09.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-08-039.57

Взаимозависимость между объективными и субъективными показателями качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – ММУ МСЧ № 12;

2 – Самарский государственный экономический университет, Самара

N.G.Zalogina, E.V.Sukhova

Relationships between subjective and objective parameters of self-reported quality of life in COPD patients

Summary

The paper introduces correlations between clinical, functional, laboratory, and self-reported parameters of quality of life of COPD patients using the St. George's Respiratory Questionnaire. Close correlations were found between some objective and subjective parameters.

Резюме

В статье представлены результаты корреляционного анализа клинических, функциональных, лабораторных данных и субъективных показателей качества жизни, полученных при помощи заполнения больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) специального опросника Госпиталя Св. Георгия. Выявлена высокая как положительная, так и отрицательная корреляция между некоторыми объективными и субъективными показателями качества жизни, выявленными при самооценке пациентами ХОБЛ.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — одна из важнейших в современном здравоохранении [1]. А.Ю.Жюгжда и соавт. относят ее к "горячим точкам" пульмонологии [2]. Количество зарегистрированных больных ХОБЛ в мире достигло 44 млн, и ежегодно диагностируются около 25 % новых случаев [3]. Данная проблема актуальна и для России. К 2020 г. ХОБЛ, вероятно, будет уносить ежегодно жизни 6 млн человек во всем мире, что выведет ее на 3-е место среди причин смертности. Сейчас по уровню смертности ХОБЛ занимает 2-е место после СПИДа [4]. В связи с этим актуален вопрос качества жизни (КЖ) больных ХОБЛ.

Понятие КЖ было впервые предложено A.S.Pigou в 1920 г. и рассматривалось им как явление социально-экономического порядка, отражающее уровень жизни населения или определенных его слоев [5]. В 1947 г. D.A.Karnofsky опубликовал работу "Клиническая оценка химиотерапии при раке", в которой впервые была предпринята попытка оценить некоторые составляющие КЖ больных [6]. Она положила начало всестороннему изучению личности при соматических заболеваниях. С 1987 г. используется концепция КЖ, связанного со здоровьем (*Health Related Quality of Life, HRQoL*), в рамках которой была разработана методология оценки пациентом своего здоровья по критериям физического, социального и эмоционального благополучия. Понятие КЖЗ опиралось на определение здоровья Всемирной организации здравоохранения как "состояния полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствия болезней или физичес-

кой немощи". [7]. Для оценки КЖ пациентов с различными заболеваниями были разработаны многочисленные опросники. К сожалению, в реальной жизни врачи практического здравоохранения не всегда могут применить их из-за недостатка времени, отсутствия практического навыка интерпретации данных. Они ориентируются на функциональные и лабораторные показатели, потому что уверены в их прочной связи с самочувствием пациентов. Закономерно возникает вопрос о том, существует ли взаимная зависимость между объективными лабораторными, функциональными и субъективными показателями КЖ (полученными при самооценке пациентами параметров КЖ).

Целью исследования явилось изучение взаимной зависимости между объективными лабораторными и функциональными показателями и показателями КЖ, оцениваемыми самими больными ХОБЛ.

Материалы и методы

Были обследованы 117 больных ХОБЛ, проходивших курс стационарного лечения в пульмонологическом отделении ММУ МСЧ № 12 (Самара) в 2005–2006 гг. Обследовались все больные ХОБЛ. Так как при ХОБЛ легкой степени пациенты не госпитализируются, а получают при обострении курс амбулаторного лечения, у всех участников исследования заболевание было средней или тяжелой степени. Все 117 пациентов были мужчинами. В 2005–2006 гг. в отделение поступили всего 3 женщины с обострением ХОБЛ — эта группа не является репрезентативной

и не позволяет делать выводы о гендерных различиях.

В рамках клинического обследования был выполнен анализ крови, мочи, мокроты. Мокрота также исследовалась на наличие возбудителей туберкулеза. Всем больным проводились электрокардиография и рентгенография легких, при необходимости осуществлялись компьютерная томография и ультразвуковое исследование органов грудной клетки. С помощью биохимических анализов изучались функции печени, почек. У всех пациентов исследовали функциональное состояние легких.

Для определения КЖ применялся специальный опросник Госпиталя Св. Георгия (SGRQ), предназначенный для оценки ухудшения здоровья при хронических заболеваниях легких. В его электронном варианте после корректного ввода ответов автоматически производится подсчет баллов по каждой шкале. Опросник заполнялся непосредственно самими пациентами, каждый из которых давал письменное согласие на участие в исследовании. При обработке данных сохранялась анонимность: каждому больному присваивался уникальный код.

Ответы можно распределить по следующим группам:

- 1) субъективная оценка степени выраженности ХОБЛ;
- 2) субъективная оценка ограничения активности вследствие ХОБЛ;
- 3) субъективная оценка степени психологических проблем, вызванных ХОБЛ;
- 4) субъективная оценка степени общего дистресса вследствие ХОБЛ.

После получения данных клинического обследования и заполнения опросника всеми 117 пациентами был проведен статистический анализ.

Для описания данных рассчитывались следующие характеристики:

1. X_a — средняя арифметическая (среднее значение признака X в данной совокупности):

$$X_a = \frac{\sum X}{n}$$

2. Дисперсия — средний квадрат отклонений индивидуальных значений признака от средней арифметической:

$$\sigma^2 = \frac{\sum (X - X_a)^2}{n}$$

3. Среднее квадратическое отклонение:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

Рассчитывали парный коэффициент корреляции Пирсона и проверяли его статистическую значимость. Для $\alpha = 0,05$ и объема выборки, равного 117 единицам, коэффициенты корреляции значимы, начиная со значения $\pm 0,2$.

Результаты и обсуждение

Для изучения зависимости между субъективной оценкой больным тяжести своего состояния и степе-

ни влияния заболевания на различные аспекты жизни были отобраны следующие показатели социального статуса, данные анамнеза и клинические объективные показатели:

1. *Социальные характеристики.* Год рождения, пол, житель города / села, работает / не работает, пенсионер, инвалид, подушевой доход.

2. *Данные анамнеза.* Профессиональные вредности, индекс курения (пачек / лет), злоупотребление алкоголем, пассивное курение в детстве, болен (количество лет), число обострений в год, кратность лечения в год, лечение постоянное, лечение для купирования обострений.

3. *Клинические объективные показатели.* Сопутствующие заболевания в анамнезе: инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь, хроническое легочное сердце — компенсированное, субкомпенсированное, декомпенсированное, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, пневмония и др. Наличие акроцианоза, наличие диффузного цианоза, температура тела, конституция, форма грудной клетки. При перкуссии — легочный тон, легочный тон с коробочным оттенком, коробочный тон, притупление. Частота дыхательных движений в минуту (ЧДД), артериальное давление систолическое, диастолическое, пульс (уд./мин). При аускультации — дыхание везикулярное, ослабленное, жесткое, бронхиальное, наличие хрипов: сухих свистящих, сухих жужжащих, влажных мелкопузырчатых, среднепузырчатых, крепитации. Тона сердца: ясные, звучные, приглушенные, глухие. Сердечный ритм: правильный, неправильный. Мокрота: не отходит, отходит (количество в сутки), трудноотделяемая, легкоотделяемая, цвет, консистенция, наличие эпителиальных клеток и эритроцитов в поле зрения. Показатели развернутой гемограммы, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Электрокардиограмма (ЭКГ) без изменений, увеличение правого предсердия, левого предсердия, гипертрофия правого желудочка, левого желудочка. На рентгенограмме грудной клетки легочный рисунок без изменений, ослаблен, усилен, деформирован, мелкопетлистый, среднетелестый, крупнопетлистый, сотовое легкое, пневмосклероз ограниченный, диффузный. При фибробронхоскопии — эндотелий без изменений, катаральный ограниченный бронхит, катаральный диффузный бронхит, гнойный ограниченный бронхит, атрофический бронхит, субатрофический бронхит, гиперплазия эпителия. Показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость (ПОС), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Сатурация кислородом (SaO₂). Газовый состав капиллярной крови: pH, pCO₂ (мм рт. ст.), pO₂ (мм рт. ст.), НОС₃ (ммоль/л). Оксигенотерапия — была, нет. Ингаляционные глюкокортикостероиды — ГКС (мкг в сутки), системные ГКС — средняя суточная доза в мг в перерасчете на

преднизолон, β -агонисты короткого действия, β -агонисты длительного действия, М-холинолитики, М-холинолитики длительного действия, комбинированные препараты (фенотерол), антибиотики, муколитики, мукорегуляторы (учитывалась суточная доза вышеперечисленных препаратов). Эксфузии крови (кровопускания) – были, нет. Лечение с помощью небулайзера – было, нет, какие препараты вводились.

В ходе проведенного анализа была выявлена взаимозависимость некоторых показателей субъективной оценки пациентами тяжести заболевания и его влияния на образ жизни, активность, некоторые социально-психологические параметры.

Из табл. 1 следует, что имеется как положительная, так и отрицательная зависимость показателей субъективной оценки степени выраженности ХОБЛ от некоторых клинических и функциональных параметров.

Была выявлена как прямая, так и обратная зависимость между активностью пациентов и некоторыми клиническими и функциональными показателями, о чем свидетельствуют данные табл. 2.

В табл. 3 представлена взаимозависимость субъективной оценки степени выраженности психологических проблем вследствие ХОБЛ и клинических, функциональных показателей. Очевидно, что пациенты осознают психологические проблемы, связан-

Таблица 1
Взаимозависимость субъективной оценки степени выраженности ХОБЛ и клинических, функциональных показателей

Клинический показатель	r
ЧДД	0,43
Число обострений в год	0,42
Системные ГКС	0,44
Злоупотребление алкоголем	0,22
Пассивное курение в детстве	0,33
Наличие хронического легочного сердца	0,33
Акроцианоз	0,35
Форма грудной клетки	0,34
Ослабленное дыхание	0,32
Наличие гипертрофии правого желудочка (ЭКГ)	0,34
ОФВ ₁	-0,55
ПОС	-0,41
ФЖЕЛ	-0,44
Год рождения	-0,43
Работает / не работает	-0,42
Подушевой доход	-0,43
Постоянное лечение / купирование обострений	-0,44
Конституция	-0,43
SaO ₂	-0,21
СОЭ	-0,23
Кратность стационарного лечения в год	-0,26
Эритроциты в мокроте	-0,25
Притупление легочного тона	-0,22

Таблица 2
Взаимозависимость субъективной оценки степени активности вследствие ХОБЛ и клинических, функциональных показателей

Клинический показатель	r
Лечение системными ГКС	0,45
Оксигенотерапия	0,37
ЧДД	0,43
Форма грудной клетки	0,42
Наличие хронического легочного сердца	0,22
Акроцианоз	0,24
Кратность стационарного лечения в год	0,25
Ослабленное дыхание	0,22
Количество мокроты	0,23
Наличие гипертрофии правого желудочка (ЭКГ)	0,25
Диффузный пневмосклероз (при рентгенографии)	0,31
ОФВ ₁	-0,48
ПОС	-0,48
Постоянное лечение / купирование обострений	-0,48
Работает / не работает	-0,48
Возраст	-0,33
Подушевой доход	-0,37
Пневмония	-0,34
Температура тела	-0,33
Конституция	-0,34
Притупление легочного тона	-0,33
Влажные хрипы	-0,35
Ограниченный пневмосклероз (при рентгенографии)	-0,36
ФЖЕЛ	-0,34
SaO ₂	-0,27

ные с заболеванием. При этом имеется как прямая, так и обратная зависимость субъективной оценки степени выраженности психологических проблем вследствие ХОБЛ и клинических функциональных показателей. Табл. 4 демонстрирует взаимосвязь субъективной оценки больным степени общего дистресса вследствие ХОБЛ и некоторых клинических, функциональных показателей – при этом выявляется как прямая, так и обратная зависимость. Негативные последствия заболевания пациенты связывают с лечением системными ГКС, оксигенотерапией и числом обострений в год, наличием диффузного пневмосклероза, гипертрофией правого желудочка, количеством выделяемой мокроты.

Результаты корреляционного анализа взаимозависимости суммарных показателей SGRQ, сгруппированных по блокам (I–IV), представлены в табл. 5.

Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие тесной взаимосвязи между субъективной оценкой пациентом выраженности заболевания и дистресса, ограничения активности, психологических проблем и клиническими и функциональными показателями.

Таблица 3

Взаимозависимость субъективной оценки степени выраженности психологических проблем вследствие ХОБЛ и клинических, функциональных показателей

Клинический показатель	r
Лечение системными ГКС	0,43
Оксигенотерапия	0,44
ЧДД	0,47
Число обострений в год	0,44
Наличие хронического легочного сердца	0,32
Кратность стационарного лечения в год	0,25
Наличие диффузного цианоза	0,33
Форма грудной клетки	0,36
Легочный тон	0,34
Ослабленное дыхание	0,31
Диффузный пневмосклероз (при рентгенографии)	0,34
ОФВ ₁	-0,43
ПОС	-0,45
Работает / не работает	-0,46
Возраст	-0,37
Подушевой доход	-0,34
Повышение температуры тела	-0,33
Конституция	-0,36
Влажные мелкопузырчатые хрипы	-0,34
SaO ₂	-0,36

Таблица 4

Взаимозависимость субъективной оценки степени общего дистресса вследствие ХОБЛ и клинических, функциональных показателей

Клинический показатель	r
Лечение системными ГКС	0,44
Оксигенотерапия	0,44
Число обострений в год	0,44
Диффузный пневмосклероз (при рентгенографии)	0,35
Наличие гипертрофии правого желудочка (ЭКГ)	0,33
Количество мокроты	0,32
Ослабленное дыхание	0,34
Форма грудной клетки	0,35
Диффузный цианоз	0,36
Акроцианоз	0,35
Кратность стационарного лечения в год	0,33
Число обострений в год	0,32
Работает / не работает	-0,41
Лечение постоянное / купирование обострений	-0,47
ОФВ ₁	-0,45
ПОС	-0,43
SaO ₂	-0,32
ФЖЕЛ	-0,31
Влажные мелкопузырчатые хрипы	-0,33
Конституция	-0,34
Возраст	-0,32
Подушевой доход	-0,38

Таблица 5

Коэффициент корреляции блоков вопросов SGRQ

	II	III	IV
I	+0,77	+0,73	+0,79
II	-	+0,86	+0,9
III	+0,86	-	+0,91
IV	+0,9	+0,91	-

Так, в представлении больных степень выраженности ХОБЛ связана с ЧДД, числом обострений в год, применением ГКС и оксигенотерапии. По их мнению, использование системных ГКС и оксигенотерапии однозначно свидетельствует о тяжелом течении заболевания. Выявлена слабая положительная связь между степенью выраженности ХОБЛ в представлении пациентов и злоупотреблением алкоголя, пассивным курением в детстве, наличием сопутствующего хронического легочного сердца, акроцианоза, формой грудной клетки.

Отрицательная корреляция между степенью выраженности ХОБЛ в представлении пациентов и показателями функции легких вполне логична. Чем меньше показатели ОФВ₁, ПОС, ФЖЕЛ, тем больше баллов ставят больные в опроснике и тем чаще оценивают свое состояние как тяжелое. Отрицательная корреляция возраста с субъективной оценкой выраженности ХОБЛ указывает на то, что молодые пациенты тяжелее переносят заболевание. Показатель "работает / не работает" также отрицательно коррелирует с субъективной оценкой выраженности заболевания: неработающие пациенты переносят заболевание легче. Чем меньше подушевой доход, тем острее переживает пациент наличие хронического заболевания и необходимость лечения. Показатель "лечение постоянное / купирование обострений" также отрицательно коррелирует с субъективной оценкой степени выраженности ХОБЛ, т. е. эпизодическое лечение без четкого плана действий, без предоставления пациенту необходимой информации дает ему основание расценивать проявления болезни как тяжелые.

Субъективная оценка ограничения активности вследствие ХОБЛ в представлении пациентов тесно связана с применением в лечении системных ГКС, оксигенотерапией, ЧДД и формой грудной клетки. Одышка и деформированная грудная клетка не позволяют больному человеку проявлять желательную для него активность, оксигенотерапия заставляет менять образ жизни и планы на отдых. Пациенты считают, что активность также напрямую связана с наличием хронического легочного сердца, ослабленным дыханием, патологией правого желудочка при ЭКГ, кратностью стационарного лечения (чем чаще лечение, тем больше ограничения), выраженностью акроцианоза, количеством выделяемой мокроты.

Выявлена отрицательная корреляция между функциональными показателями легких и субъективным восприятием активности (чем ниже ОФВ₁, ПОС, ФЖЕЛ, тем выше баллы по шкале опросника и ниже оценка активности). Если лечение постоянное, то пациент низко оценивает свою активность.

Если больной ХОБЛ не работает, то он также невысоко оценивает собственную активность и связывает этот факт с болезнью. Отрицательная корреляция между возрастом пациента, подушевым доходом и его оценкой собственной активности свидетельствует о том, что лица молодого возраста более болезненно относятся к ограничению активности вследствие хронического заболевания легких и к снижению материального статуса. Выявлена отрицательная корреляция между пневмонией, притуплением легочного тона, наличием влажных хрипов, повышением температуры тела, конституцией и активностью (воспаление легких с интоксикационным, воспалительным и бронхитическим синдромами, повышение температуры тела не способствует повышению активности так же, как и гиперстеническая конституция). Наличие ограниченного пневмосклероза, снижение SaO_2 также коррелируют с субъективной оценкой активности пациентом.

Психологические проблемы, вызванные ХОБЛ, прямо связываются больными с приемом системных ГКС, оксигенотерапией, ЧДД и числом обострений ХОБЛ в год. Кроме того, наблюдается их корреляция с хроническим легочным сердцем (необходимостью соответствующей терапии), кратностью лечения (чем чаще повторяются курсы лечения, тем больше психологических проблем у пациента), диффузным цианозом (чем выраженнее цианоз, тем меньше возможности скрыть его от окружающих, которые могут считать его заразным), формой грудной клетки (чем более деформирована грудная клетка из-за хронического легочного заболевания, тем больше психологических проблем, связанных с летним отдыхом, необходимостью маскировать дефект), легочным тоном и ослаблением везикулярного дыхания.

Была выявлена отрицательная корреляционная связь между функциональными показателями легких и психологическими проблемами больных ХОБЛ (чем ниже значения функциональных параметров, по сравнению с должными, тем больше меняется образ жизни и поведения), показателем "работает / не работает" (если пациент с ХОБЛ работает, то проблем у него больше, чем у неработающего инвалида), подушевым доходом (чем ниже доход, тем больше проблем), SaO_2 (чем лучше насыщение крови кислородом, тем меньше психологических проблем).

Степень общего дистресса вследствие ХОБЛ пациенты прямо связывают с приемом системных ГКС, оксигенотерапией, числом обострений в год. Негативное влияние ХОБЛ в представлении больных напрямую связано с диффузным пневмосклерозом (ограничением дыхательной поверхности легких), патологией правого желудочка, наличием хронического легочного сердца, ослаблением дыхания, диффузным акроцианозом, количеством отделяемой мокроты, формой грудной клетки, кратностью стационарного лечения, числом обострений в год.

Негативное влияние ХОБЛ на образ жизни не так ярко проявляется у неработающих и у пациентов, которые не лечатся систематически, а лишь купируют обострения. Функциональные показатели лег-

ких, SaO_2 находятся в обратной зависимости от показателей общего дистресса вследствие заболевания: чем хуже функциональные показатели, чем ниже SaO_2 , тем более выражен дистресс. Больные старшего возраста и лица с относительно высоким подушевым доходом менее остро воспринимают негативные последствия заболевания.

Заключение

1. Субъективная оценка степени выраженности ХОБЛ, ограничения активности вследствие ХОБЛ, психологических проблем, вызванных ХОБЛ, общего дистресса вследствие ХОБЛ находятся как в прямой, так и в обратной зависимости от клинических и функциональных показателей.
2. Сильная прямая корреляционная зависимость выявлена между субъективной оценкой степени выраженности ХОБЛ и ЧДД, числом обострений в год, приемом системных ГКС; между субъективной оценкой активности и приемом системных ГКС, оксигенотерапией и ЧДД; между наличием психологических проблем вследствие ХОБЛ и лечением ГКС, а также оксигенотерапией, ЧДД и частотой обострений в год; между степенью дистресса из-за заболевания и приемом ГКС, оксигенотерапией, частотой обострений в год.
3. Сильная отрицательная корреляционная зависимость выявлена между субъективной оценкой степени выраженности ХОБЛ и показателями ОФВ₁, ПОС, ФЖЕЛ, возрастом, наличием работы, подушевым доходом, постоянным лечением; между субъективной оценкой активности и ОФВ₁, ПОС, наличием работы, постоянным лечением; между психологическими проблемами вследствие ХОБЛ и ОФВ₁, ПОС и наличием работы; между степенью дистресса из-за заболевания и ОФВ₁, ПОС, постоянным лечением, наличием работы.

Литература

1. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии. Белая книга. Рус. мед. журнл. 2004; 12 (2): 53–58.
2. Жюгжда А.Ю., Стапонкене М.А., Пяткявичене Р.И., Бальчус В.Я. Эволюция учения о хроническом бронхите. Клин. мед. 1995; 6: 8–10.
3. Chen J.C., Mannino M.D. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 1999; 5: 93–99.
4. Фенелли К.П., Стулбарг М.С. Хронический бронхит. Пульмонология 1994; 2: 6–13.
5. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? J. Clin. Epidemiol. 1999; 52: 355–363.
6. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М.; 2000.
7. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн. Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бинном; 1998. 171–192.

Поступила 10.10.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 613

С.Н.Авдеев¹, Г.Е.Баймаканова¹, Е.Н.Гайдар², Г.Л.Игнатова³, И.В.Лещенко^{4,5}, А.Г.Чучалин¹

Эффективность и безопасность гемифлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких: открытое проспективное мультицентровое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва;

2 – отделение пульмонологии клинической больницы г. Ростова;

3 – кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии УГМАДО, Челябинск;

4 – Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

5 – Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург

S.N.Avdeev, G.E.Baimakanova, E.N.Gaidar, G.L.Ignatova, I.V.Leshchenko, A.G.Chuchalin

Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: open prospective multicentre study

Summary

Objective: to study the clinical and antibacterial efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE COPD) hospitalized into pulmonology departments. Study design: open non-comparative prospective study. Settings: 25 different pulmonology centres in Russia. A total of 222 patients with AE COPD (156 males and 66 females, mean age $56,4 \pm 11,9$ years) were included in the study. The majority of patients (70.3 %) were classified as I type Anthonisen of AE COPD. All patients received oral gemifloxacin (Factive®, Veropharm, Russia) 320 mg once daily for 7 days. Clinical and bacteriological outcomes and treatment safety were assessed at the end of therapy (7–8 days of study) and at follow-up (14–16 days of study). At the end of therapy (7–8 days) statistically significant improvements were noted in all symptoms of AE COPD (improvement of cough, dyspnea, sputum volume and purulence). No clinical improvement was seen in 5.6 % of patients, so the clinical success rate of gemifloxacin therapy was 94.4 %. Sputum cultures were performed in 73.0 % of patients and in 60.4 % of them respiratory pathogens were isolated. The leading pathogens were *Streptococcus pneumoniae* (37.7 %) and *Haemophilus influenzae* (27.8 %). Eradication and presumed eradication of all pathogens were 69.4 % and 26.9 %, respectively. The bacteriological success rate of gemifloxacin therapy was 96.3 %. A total of 15 patients reported adverse events (AEs), most frequent AEs was diarrhea (4.7 %). All AEs were no severe and transitory, and did not require the withdrawal of antibiotic therapy. Oral gemifloxacin had high clinical and bacteriological efficacy in hospitalized patients with AE COPD. The treatment with gemifloxacin was generally well tolerated and was convenient to patients.

Резюме

Изучали клиническую, бактериологическую эффективность и переносимость гемифлоксацина при лечении больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Дизайн исследования: открытое, несравнительное, проспективное. В нем участвовали 25 пульмонологических центров России, исследуемую группу составили 222 пациента с обострением ХОБЛ (156 мужчин и 66 женщин, средний возраст – $56,4 \pm 11,9$ года). 70,3 % из них были отнесены к I типу обострения по Anthonisen. Пациентам назначали антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив®, "Верофарм", Россия) по 1 капсуле (320 мг) внутрь в течение 7 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности и переносимости терапии проводилась через 7–8 и 14–16 дней от начала лечения. К 7–8-му дню исследования отмечались статистически значимое уменьшение кашля, одышки, снижение объема и степени "гнойности" мокроты. Основные исходы лечения больных ХОБЛ: без изменений состояние осталось у 5,6 %, т. е. клиническая эффективность терапии гемифлоксацином составила 94,4 %. Посев мокроты был выполнен у 73,0 % больных, и у 60,4 % пациентов были выделены патогенные микроорганизмы. Ведущими возбудителями были *Streptococcus pneumoniae* (37,7 %) и *Haemophilus influenzae* (27,8 %). Эрадикация и предполагаемая эрадикация микроорганизмов были достигнуты у 69,4 и 26,9 % больных соответственно. Бактериологическая эффективность терапии гемифлоксацином составила 96,3 %. Побочные явления были у 15 пациентов, наиболее часто – диарея (4,7 %). Все побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препарата. В исследовании показана высокая эффективность антибактериального препарата гемифлоксацина в терапии госпитализированных больных с обострением ХОБЛ. Он хорошо переносится больными и удобен для приема.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности современного общества. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет ~ 4 % в структуре общей летальности [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и гос-

питализации [2]. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Частые обострения при ХОБЛ снижают качество жизни пациентов [3] и, возможно, способствуют более быстрому прогрессированию заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений ХОБЛ. По данным нескольких исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [7]. При тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [8–10]. Своевременная адекватная антимикробная терапия у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ позволяет значительно улучшить прогноз [11]. Однако начальная антимикробная терапия назначается на эмпирической основе, т. к. первые результаты микробиологических исследований получают лишь через 24–48 ч от забора материала. Поэтому эмпирическая терапия должна быть основана на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам [7].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением хронического бронхита относятся респираторные фторхинолоны [12]. В отличие от лекарственных средств более ранних генераций (офлоксацина, ципрофлоксацина) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к наиболее частому возбудителю инфекций нижних дыхательных путей — *S. pneumoniae* [13]. Кроме того, они имеют удобный режим дозирования — 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [14].

Гемифлоксацин — новый антибактериальный препарат из группы фторхинолонов, обладает широким спектром бактерицидного действия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы [15, 16]. Гемифлоксацин нарушает процессы репликации, репарации и транскрипции бактериальной ДНК посредством ингибирования ферментов ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, необходимых для роста бактерий. Среди всех известных фторхинолонов гемифлоксацин обладает самой высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, в том числе и резистентным к ципрофлоксацину [17]. Гемифлоксацин также активен и в отношении атипичных микроорганизмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [15, 16]. Проведенные исследования по изучению эффективности гемифлоксацина у пациентов с внебольничной пневмонией показали хорошую переносимость препарата, а также его благоприятный фармакокинетический профиль, высокую клиническую и бактериологическую эффективность [18–20].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической, бактериологической эффективности и переносимости гемифлоксацина при лечении больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, несравнительное, проспективное. В исследовании должны были участ-

ствовать не менее 200 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Больным назначали антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив®, "Верофарм", Россия) по 1 капсуле (320 мг) внутрь. Планируемая длительность антибактериальной терапии составляла 7 дней. Помимо этого, все пациенты получали стандартную общую терапию обострения ХОБЛ: бронхолитики, глюкокортикостероиды, кислород и др.

Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинской декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной клинической практики (GCP).

Пациенты

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени, согласно рекомендациям GOLD (отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) < 70 %_{долж.}, ОФВ₁ < 80 %_{долж.}) [1];
- наличие как минимум 1 признака обострения ХОБЛ [21]: усиление одышки, увеличение продукции мокроты, увеличение "гнойности" мокроты;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- лечение другими антибактериальными препаратами в период настоящего обострения;
- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- сопутствующие заболевания (бронхолегочные: бронхиальная астма, муковисцидоз, эмпиема легких, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, выраженная мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования);
- признаки другой бактериальной инфекции, требующей дополнительного приема антибиотиков, помимо обострения ХОБЛ;
- эпилепсия или повышенная судорожная готовность;
- беременность и лактация;
- прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание гемифлоксацина;
- непереносимость фторхинолонов;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола (по мнению исследователя).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7–8-й дни лечения) и в отдаленные сроки после окончания терапии

(14–16-й дни госпитализации) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [22]. Клиническую эффективность считали высокой при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) во время визитов проводилась по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность симптома. Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови в динамике.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуальную наибольшую "гноюность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только в образцах мокроты, удовлетворявших критериям *Murray–Washington* – < 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$), исследовали наличие культур микроорганизмов [23]. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциально патогенные бактерии, к непотенциально патогенным бактериям относили *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативные стафилококки [24]. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц $> 10^6$ /мл ($> 10^5$ /мл – при выделении *S. pneumoniae*) [25].

Микробиологическую эффективность лечения анализировали по окончании антибиотикотерапии (7–8-й дни лечения), согласно критериям Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [22]. Эрадикацию и предполагаемую эрадикацию считали положительным результатом. Персистенцию, предполагаемую персистенцию, рецидив, суперинфекцию и необходимость назначения альтернативной или дополнительной антибиотикотерапии в связи с резистентностью микроорганизма к гемифлоксацину рассценивали как неудовлетворительный результат.

Нежелательные явления

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были проинструктированы о необходимости сообщать о развитии любых нежелательных явлений (НЯ). Под НЯ понимались любые клинически значимые признаки, вновь возникшие на фоне проводимой терапии: жалобы больного, изменение объективного статуса и т. д. Помимо этого, учитывались изменения количества эозинофилов в периферической крови и некоторых биохимических параметров относительно исходного уровня: общего белка, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина,

креатинина, электролитов (K^+ , Na^+), а также изменения на электрокардиограмме. Особое внимание было обращено на исследование кардиотоксичности исследуемого препарата (удлинение интервала QT).

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялась посредством критериев Стьюдента, Уилкоксона и ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*, *StatSoft, Inc.*

Результаты

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 25 пульмонологических центров России. Всего были отобраны 264 больных, однако при анализе заключительных протоколов 42 пациента были исключены (основные причины – нарушение критериев включения и исключения и пропуск больными 2-го и 3-го визитов). Таким образом, исследуемую группу составили 222 пациента с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Они соответствовали всем критериям включения и исключения и полностью завершили период наблюдения. В исследовании приняли участие 156 мужчин и 66 женщины, средний возраст – $56,4 \pm 11,9$ года; большинство (60,0 %) больных были актуальными курильщиками (табл. 1). При оценке тяжести обострений ХОБЛ по критериям *Anthonisen* [21] у большинства больных (70,3 %) диагностирован I тип обострения (т. е. наличие всех 3 кардинальных признаков), у 27,9 % – II тип и всего у 1,8 % – III тип

Таблица 1
Характеристика больных

Параметры	n (%) или $M \pm m$	ДИ	Range (min–max)
Пол, муж. / жен.	156 / 66	–	–
Возраст, лет	$56,4 \pm 11,9$	54,9–58,0	20–82
Курение, n (%)	130 (60)	–	–
Рост, см	169 ± 8	168–170	143–192
Вес, кг	74 ± 13	72–76	49–122
Тип обострения ХОБЛ (по <i>Anthonisen</i>)			
I, n	156	–	–
II, n	62	–	–
III, n	4	–	–
ЧСС, мин ⁻¹	86 ± 12	84–87	56–140
ЧДД, мин ⁻¹	22 ± 3	21–22	14–32
Кашель, баллы	$2,1 \pm 0,5$	2,0–2,1	1–3
Объем мокроты, баллы	$1,8 \pm 0,6$	1,7–1,9	0–3
Гнойность мокроты, баллы	$0,8 \pm 0,4$	0,8–0,9	0–1
Одышка, баллы	$1,8 \pm 0,7$	1,7–1,9	0–3

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.

обострения. Длительность заболевания составила $14,1 \pm 6,2$ года, продолжительность антибактериальной терапии у большинства (92,3 %) пациентов — 7,0 дня.

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии гемифлоксацином наступало клиническое улучшение. К 7–8-му дням исследования регистрировались статистически значимое уменьшение кашля, одышки, снижение объема и степени "гнойности" мокроты (табл. 2). Кроме того, достоверно уменьшались тахипноэ и тахикардия (табл. 2). Динамика всех приведенных показателей была еще более выраженной к 14–16-му дням наблюдения.

На фоне терапии гемифлоксацином у больных с обострением ХОБЛ происходили достоверные положительные изменения маркеров системного воспаления: снизился уровень СОЭ и лейкоцитов крови, уменьшилась доля больных с повышенными значениями С-реактивного белка (СРБ), как показано в табл. 3.

В табл. 4 приведены основные исходы лечения больных ХОБЛ: без изменений состояние осталось у 11 (5,6 %) больных, т. о., клиническая эффектив-

Таблица 2

Динамика симптомов и признаков обострения ХОБЛ

Признак	Исходно (n = 222)	7–8-й дни (n = 215)	14–16-й дни (n = 196)	p (ANOVA)
ЧСС, мин ⁻¹	86 ± 12	78 ± 8	76 ± 7	< 0,001
ЧД, мин ⁻¹	22 ± 3	19 ± 2	18 ± 2	< 0,001
Одышка, баллы	1,8 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,7 ± 0,7	< 0,001
Гнойность мокроты, баллы	0,8 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,0 ± 0,1	< 0,001
Объем мокроты, баллы	1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,6	0,5 ± 0,6	< 0,001
Кашель, баллы	2,1 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,8 ± 0,6	< 0,001

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно (n = 220)	7–8-й дни (n = 180)	p
Гемоглобин, г/л	138 ± 16	136 ± 15	NS
СОЭ, мм/ч	20 ± 12	14 ± 9	< 0,001
Лейкоциты, клеток × 10 ⁹ /л	10,0 ± 2,8	8,1 ± 2,2	< 0,01
Повышение уровня СРБ, %	67	51	< 0,01

Примечание: NS – недостоверное различие.

Таблица 4

Клинический ответ на терапию в конце исследования

Исход лечения, n = 197	n	%
Без изменений	11	5,6
Улучшение	158	80,2
Выздоровление	28	14,2
Ухудшение	0	0
Летальный исход	0	0

Таблица 5

Этиологическая структура обострений ХОБЛ

Возбудитель	n	%
Выполнен анализ мокроты	162	73,0
Высеян возбудитель	134	60,4
<i>S. pneumoniae</i>	61	37,7
<i>H. influenzae</i>	45	27,8
<i>S. aureus</i>	14	8,6
<i>K. pneumoniae</i>	12	7,4
<i>P. aeruginosa</i>	2	1,2

Таблица 6

Микробиологический ответ на терапию в конце лечения

Возбудитель	Эрадикация, n	Предполагаемая эрадикация, n	Эрадикация, с последующей колонизацией, n	Персистенция, n
<i>S. pneumoniae</i>	41	18	–	2
<i>H. influenzae</i>	33	10	1	1
<i>S. aureus</i>	11	3	–	–
<i>K. pneumoniae</i>	8	4	–	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	1	–	1
Все патогены	93	36	1	4

ность антибактериальной терапии гемифлоксацином составила 94,4 %.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Посев мокроты был выполнен у 162 (73,0 %) больных, и у 134 (60,4 %) пациентов были выделены патогенные микроорганизмы. Ведущим возбудителем был *S. pneumoniae* (37,7 %), реже встречались *H. influenzae* (27,8 %), *Staphylococcus aureus* (8,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,4 %) и *P. aeruginosa* (1,2 %) (табл. 5).

К концу периода терапии была выявлена высокая бактериологическая эффективность гемифлоксацина. Эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов была достигнута у 93 (69,4 %) и 36 (26,9 %) больных соответственно (табл. 6). Персистенция возбудителей обнаружена у 5 больных (*P. aeruginosa* – 1, *H. influenzae* – 1, *S. pneumoniae* – 2) и у 1 больного – эрадикация с последующей колонизацией (*H. influenzae*) (табл. 6). Таким образом, бактериологическая эффективность терапии гемифлоксацином составила 96,3 %.

Побочные эффекты антибактериальной терапии

При лечении гемифлоксацином НЯ были отмечены у 15 пациентов, наиболее частыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диарея (табл. 7). Все побочные реакции были легкими и транзиторными, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата. Изменения биохимических показателей и ЭКГ, в том числе интервала QT, отмечены не были. Переносимость препарата была признана отличной у 83 %, хорошей – у 13 % больных.

ПЕРВЫЙ
XXI
ВЕКА
АНТИБИОТИК

На первом месте

Самый безопасный современный фторхинолон

- Короткий курс терапии – 5 дней
- Пероральный прием 1 раз в сутки
- Отсутствие резистентности на территории РФ
- Обеспечивает более 6 месяцев без обострения ХОБЛ

veropharm[○]
ФАКТИВ

Гемифлоксацин, мезилат
таблетки 320 мг №5 и №7

107023 Россия, Москва
Барабанный переулок, 3

3, Barabanniy per.
107023 Moscow, Russia

Tel.: (495) 792-53-30
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru

Таблица 7
Побочные эффекты

Побочные эффекты, n = 149	n	%
Нарушения ЖКТ	7	4,7
Носовые кровотечения	1	0,7
Анемия	1	0,7
Эозинофилия крови	1	0,7
Боли в сухожилиях конечностей	1	0,7
Слабость	2	1,3
Сыпь	1	0,7
Стоматит	1	0,7

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Все участники исследования отметили удобную форму назначения данного препарата.

Обсуждение

Проведенное открытое несравнительное исследование продемонстрировало, что терапия препаратом гемифлоксацин высокоэффективна у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ: его клиническая эффективность по окончании терапии составила 94,4 %, а бактериологическая – 96,3 %. Гемифлоксацин хорошо переносился больными, не было отмечено развития серьезных побочных реакций.

Фторхинолоны достаточно широко используются при терапии обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способность к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокая биодоступность (70–95 %) и возможность назначения в 1–2 приема [12]. Все фторхинолоны высоко активны в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, другим грамотрицательным бактериям и внутриклеточным патогенам [12]. Основным недостатком фторхинолонов ранних генераций (офлоксацина и цiproфлоксацина) является их невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин) лишены данного недостатка и характеризуются высокой антипневмококковой активностью, в т. ч. и против мультирезистентных штаммов [13]. Длительный период полувыведения этих лекарственных средств и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки.

Получены данные, что при обострениях ХБ и ХОБЛ новые фторхинолоны, по сравнению с антимикробными препаратами других классов, имеют более высокую микробиологическую эффективность и лучший профиль безопасности. Метаанализ *I.I. Siempos et al.*, основанный на 19 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина / клавуланата при лечении больных с бактериальным

обострением ХБ [26]. Данный метаанализ показал, что клиническая эффективность антимикробной терапии практически не различалась в группах пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и макролиды. Однако микробиологическая эффективность оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с больными, получавшими фторхинолоны (отношение шансов – 0,47; 95%-ный ДИ – 0,31–0,69). У больных, принимавших фторхинолоны, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды, реже наблюдались рецидивы обострения ХБ в течение ближайших 26 нед. после окончания антибиотикотерапии.

Во многих лабораторных исследованиях была показана высокая активность гемифлоксацина *in vitro* против штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих и не продуцирующих β -лактамазы [27–30]. Хотя *H. influenzae* является основным патогеном при обострении ХОБЛ, *S. pneumoniae* здесь – также существенный этиологический фактор [6]. Важным достоинством гемифлоксацина является его высокая активность по отношению к *S. pneumoniae* (самая высокая среди всех известных фторхинолонов) [16]. В последние годы увеличивается число штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к левофлоксацину [31, 32], и появляется все больше сообщений о связанной с этим клинической неэффективностью препарата [33–36]. Кроме того, также описаны и штаммы *H. influenzae*, резистентные к левофлоксацину [30], поэтому для уменьшения роста антибиотикорезистентности микроорганизмов предложено использовать самые мощные антибактериальные препараты в пределах каждого класса [37].

В исследовании *S. Sethi et al.* частота бактериальной эрадикации у больных с обострением ХБ, получавших терапию гемифлоксацином, в отдаленные сроки терапии составила 100 % для *H. influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, 83,3 % – для *M. catarrhalis*, 75,0 % – для *S. pneumoniae* и *S. aureus* [38]. Значения минимальных подавляющих концентраций (МПК), наблюдаемые в исследовании *S. Sethi et al.*, подтверждают превосходную активность гемифлоксацина *in vitro* против основных первичных респираторных патогенов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus* [38]. Для всех данных бактерий значения МПК₉₀ были $\leq 0,06$ мг/мл. Действие гемифлоксацина на первичные респираторные патогены *in vitro* было продемонстрировано также в других исследованиях, в которых сравнивали гемифлоксацин с β -лактамами и макролидами [27, 39–41].

Полученные нами данные (клиническая эффективность препарата по окончании терапии – 94,4 %) согласуются с результатами других недавно проведенных исследований по изучению клинической эффективности терапии гемифлоксацином при обострении ХОБЛ и ХБ: 86,8 % [42], 85,4 % [43], 91,5 % [44] и 93,2 % [45]. Более того, сегодня обсуждается возможность использования гемифлоксацина в виде терапии короткими курсами – в течение 5 дней [16].

Изучению эффективности 5-дневных курсов гемифлоксацина при обострении ХБ и ХОБЛ были посвящены 2 РКИ. В 1-м РКИ *S. Sethi et al.* проводили сравнение эффективности 5-дневной терапии гемифлоксацином в дозе 320 мг в сутки и 7-дневной терапии левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки [38]. В исследовании участвовали 360 пациентов старше 40 лет с обострением ХБ. Среди всех участников исследования (*intention to treat* — ИТТ) клиническая эффективность в отдаленные сроки терапии (14–21-й дни) составила для гемифлоксацина 85,2 %, для левофлоксацина — 78,1 %. Клиническая эффективность для пациентов, завершивших исследование по протоколу (*per protocol* — РР), в группе гемифлоксацина составила 88,2 %, в группе левофлоксацина — 85,1 %. В сроки 28–35 дней от начала терапии клиническая эффективность (РР) была 83,7 % для гемифлоксацина и 78,4 % — для левофлоксацина, различие между группами составило 5,26 % (95%-ный ДИ — 3,83–14,34). Таким образом, при обострении ХБ клиническая эффективность терапии гемифлоксацином в течение 5 дней сравнима с таковой для терапии левофлоксацином в течение 7 дней, а в отдаленные сроки клиническая эффективность терапии гемифлоксацином даже выше, чем терапии левофлоксацином.

В РКИ *R. Wilson et al.* изучалась клиническая и бактериологическая эффективность гемифлоксацина в дозе 320 мг в сутки в течение 5 дней, в сравнении со ступенчатой терапией цефтриаксоном (1 г в сутки) и цефуросимом (1 000 мг в сутки) в течение 10 дней, у взрослых пациентов с обострением ХБ [42]. В исследовании участвовали 274 больных с обострением ХБ, госпитализированных в стационар, у большинства из них (> 90 %) ОФВ₁ составлял < 50 %_{долж.}, а количество обострений в год — около 4. Клиническая эффективность антибактериальной терапии в отдаленные сроки (21–28-й дни) у пациентов РР составила 86,8 % для гемифлоксацина и 81,3 % — для цефтриаксона / цефуросима (различие между группами — 5,5 %, 95%-ный ДИ — 3,9–14,9). У ИТТ клинический ответ имел место в 82,6 и 72,1 % случаев соответственно (различие между группами — 10,5 %, 95%-ный ДИ — 0,7–20,4). Средняя длительность пребывания в стационаре была 9 дней в группе гемифлоксацина и 11 дней — в группе цефтриаксона / цефуросима ($p = 0,04$). Обе схемы лечения хорошо переносились пациентами, и выраженность и тип побочных эффектов в обеих группах не различались.

Необходимо также обратить внимание, что и в нашем исследовании, и в работе *R. Wilson et al.* таблетированная форма антибактериального препарата была использована у госпитализированных больных ХОБЛ. Терапия гемифлоксацином *per os* у госпитализированных больных оказалась не только высокоэффективной, но и позволила снизить дополнительные расходы на парентеральное назначение лекарств в стационаре. Снижение длительности госпитализации больных на фоне терапии гемифлоксацином [42] также является выгодным экономическим аспектом в лечении госпитализированных больных [46].

Терапия гемифлоксацином в целом хорошо переносится больными. В настоящем исследовании частота НЯ составила ~ 10 %, наиболее частыми из них были симптомы со стороны ЖКТ. Все случаи НЯ были незначительными или умеренно выраженными и не требовали медикаментозной коррекции. По данным проведенных исследований, самыми частыми побочными эффектами при приеме гемифлоксацина являются головная боль, диарея и тошнота [38]. Частота появления сыпи при приеме гемифлоксацина составляет ~ 0,5 % [38]. Изменения продолжительности интервала QT не были выявлены ни у одного больного. Эти данные согласуются с объединенным анализом клинических испытаний безопасности применения гемифлоксацина у 137 пациентов, в которых также не было обнаружено никаких существенных различий в продолжительности интервала QT по сравнению с 122 пациентами контрольной группы [47].

Заключение

Выявлена высокая эффективность антибактериального препарата гемифлоксацин в терапии госпитализированных больных с обострением ХОБЛ: его клиническая эффективность по окончании лечения составила 94,4 %, бактериологическая — 96,3 %. Препарат хорошо переносится больными, незначительно взаимодействует с другими лекарственными средствами, не требует подбора дозы — каждый из этих факторов улучшает комплаенс пациентов к терапии. Эти свойства могут способствовать снижению резистентности микроорганизмов, что в настоящее время является актуальной задачей.

Список участников исследования

С.Н.Авдеев (Москва), Г.Е.Баймаканова (Москва), Т.Ш.Бетанели (Самара), Л.Д.Бриль (Саратов), В.Т.Бурлачук (Воронеж), А.А.Визель (Казань), Е.Н.Гайдар (Ростов), В.И.Гельвих (Краснодар), Л.П.Гольгрейм (Кемерово), М.Ю.Гольдин (Рязань), И.С.Добро-тина (Нижний Новгород), И.К.Еремеева (Ростов), С.В.Зеленый (Красноярск), Г.Л.Игнатова (Челябинск), Л.М.Куделя (Новосибирск), Л.Е.Кулешева (Брянск), И.В.Лещенко (Екатеринбург), Е.В.Ливерко (Тюмень), Т.Н.Литвинова (Ростов), Н.В.Позднякова (Смоленск), Е.С.Попова (Волгоград), Н.А.Поляков (Ярославль), С.Е.Романова (Ижевск), Р.Н.Стешенко (Саратов), Н.Г.Форсикова (Ставрополь), Р.Б.Хасанова (Пермь), А.Г.Чучалин (Москва).

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Available on: www.goldcopd.com
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur. Respir. J. 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 151: 1418–1422.
4. 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.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1997; 52: 43–47.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (suppl. 3): 43s–52s.
7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. 427–449.
8. Fagon J.-Y., Chastre J., Trouillet J.-L. et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
9. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
10. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
11. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
12. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2006; 19: 11–19.
13. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
14. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
15. Yoo B.K., Triller D.M., Yong C.-S., Lodise T.P. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1226–1235.
16. Blondeau J.M., Tillotson G. Role of gemifloxacin in the management of community-acquired lower respiratory tract infections. *Internat. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31: 299–306.
17. Hoban D.J., Bouchillon S.K., Johnson J.L. et al. Comparative in vitro activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 2001; 40: 51–57.
18. File T.M., Schlemmer B., Garau J. et al. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 67–74.
19. Lode H., File T.M., Mandell L. et al. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone / oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin. Therapeut* 2002; 24: 1915–1936.
20. Leophonte P., File T.M., Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin / clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med* 2004; 98: 708–720.
21. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
22. Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Lunin C.M., European Working Party. *European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products*. Munich: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993.
23. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
24. Cabello H., Torres A., Celis R. et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
25. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
26. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
27. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N., and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
28. Rittenhouse S., McCloskey L., Broskey J. et al. In vitro antibacterial activity of gemifloxacin and comparator compounds against common respiratory pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45 (suppl. S1): 23–27.
29. McCloskey L., Moore T., Niconovich N. et al. In vitro activity of gemifloxacin against a broad range of recent clinical isolates from the USA. *J. Antimicrob. Chemother* 2000; 45 (suppl. S1): 13–21.
30. Biedenbach D.J., Jones R.N. Five-year analysis of *Haemophilus influenzae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones: prevalence results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 46: 55–61.
31. Zhanel G.G., Palatnick L., Nichol K.A. et al. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 1867–1874.
32. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in two successive respiratory seasons in the US. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 76–85.
33. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton J.L. et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 520–521.
34. Urban C., Rahman N., Zhao X.L. et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 794–798.
35. Nazir J., Urban C., Mariano N. et al. Levofloxacin resistant *Haemophilus influenzae* in a long-term care facility. In: *Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Diego, CA, USA, September 27–30, 2002. San Diego; 2002. 96. C2–647.
36. Anderson K.B., Tan J.S., File Jr. T.M. et al. Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 376–381.
37. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoro-

- quinolone studies. Clin. Infect. Dis. 2001; 33 (suppl. 3): S147–S156.
38. *Sethi S., Fogarty C., Fulambarker A.* A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2004; 98: 697–707.
 39. *Blondeau J.* A review of clinical trials with fluoroquinolones with an emphasis on new agents. Exp. Opin. Invest. Drugs 2000; 9: 383–413.
 40. *Koeth L.M., Jacobs M.R., Bajaksouzian S. et al.* Comparative in vitro activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1999–2000. Int. J. Antimicrob. Agents 2002; 19: 33–37.
 41. *Jones R.N., Biedenbach D.J.* Comparative activity of garenoxacin (BMS 284756), a novel desfluoroquinolone, tested against 8,331 isolates from community-acquired respiratory tract infections North American results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999–2001). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003; 45: 273–278.
 42. *Wilson R., Langan C., Ball P. et al.*, Gemifloxacin 207 Clinical Study Group. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone / oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Respir. Med. 2003; 97: 242–249.
 43. *Wilson R., Schentag J.J., Ball P.*, 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. Clin. Ther. 2002; 24: 639–652.
 44. *Ball P., Wilson R., Mandell L.A. et al.* Efficacy of gemifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. J. Chemother. 2001; 13: 288–298.
 45. *File Jr. T.M., Sclemmer B., Garau J. et al.* Gemifloxacin versus amoxicillin / in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Chemother. 2000; 12: 314–325.
 46. *Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N. et al.* Treatment costs of acute exacerbations of chronic bronchitis. Clin. Ther. 1999; 21: 576–591.
 47. *Cupo M., Pypstra R., Young C.* Safety of gemifloxacin in adult patients with respiratory and urinary tract infections. Seventh Conference of the Federation of Infection Societies, Manchester, U.K., 29 November–1 December 2000. Abstr. P28.

Поступила 22.01.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085.23

Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких

1 – Санкт-Петербургское ГУЗ "Городской консультативно-диагностический центр № 1";

2 – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.М.Мечникова;

3 – НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

E.V.Privalova, T.V.Vavilova, N.A.Kuzubova

Morphological and functional erythrocyte parameters in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to investigate morphological and functional erythrocyte parameters in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We measured erythrocyte parameters (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD) using the automatic hematological analyzer Sysmex XT-2000i. Sixty-nine patients participated in the study. The patients were divided into 3 groups: 34 patients with COPD (mean age 63 yrs, median smoking history 36 pack-yr); 15 smokers without bronchial obstruction (mean age 56 yrs, median smoking history 28 pack-yr) and 20 nonsmokers of the same age without bronchial obstruction. Smokers with COPD and smokers without bronchial obstruction had significantly higher erythrocyte parameters compared to those of nonsmokers. Smokers demonstrated higher HGB level that could be as a compensatory reaction to nicotine-related preclinical hypoxia. Marked increase in RBC number and anisocytosis (RDW-SD) reflected the erythron activation in smokers with COPD. These results suggest that measurement of erythrocyte parameters could be useful to assess symptomatic erythrocytosis in COPD patients.

Резюме

Целью настоящей работы являлось изучение морфологических и функциональных характеристик циркулирующего пула эритроцитов у курильщиков, больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Для измерения эритроцитарных параметров использовался автоматический гематологический анализатор *Sysmex XT-2000i*. Оценивались следующие показатели: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов. В исследовании участвовали 69 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы: 34 курильщика с ХОБЛ (средний возраст – 63 года, индекс курящего человека – 36 пачек / лет), 15 курильщиков без нарушений бронхиальной проходимости (средний возраст – 56 лет, индекс курящего человека – 28 пачек / лет) и 20 схожих по возрасту некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости. У курильщиков с ХОБЛ и курильщиков без обструкции эритроцитарные показатели были достоверно выше, чем у некурящих пациентов. У курильщиков отмечалось достоверное повышение гемоглобинообразования, которое, вероятно, является компенсаторной реакцией на развитие никотиноассоциированной субклинической гипоксемии. Достоверное увеличение числа эритроцитов (RBC) и анизоцитоз (RDW-SD) отражают повышенную активность эритроцитарного ростка костного мозга у больных ХОБЛ. Полученные данные указывают на целесообразность изучения эритроцитарных параметров для оценки симптоматического эритроцитоза у больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является сегодня одной из важнейших проблем здравоохранения. Она занимает 4-е место среди причин хронической заболеваемости и смертности в возрастной группе старше 45 лет, 5-е место среди общей заболеваемости в мире и является единственной патологией, уровень смертности при которой продолжает расти [1]. По данным исследования, проведенного Всемирной организацией здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место среди причин смертности [2].

ХОБЛ характеризуется воспалительным процессом бронхов с развитием фиксированной необратимой обструкции дыхательных путей и эмфиземы. Необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе при прогрессировании заболевания приводят к развитию таких тяжелых осложнений, как хроническое легочное сердце и вторичная легочная гипертензия.

Ведущую роль в патогенезе ХОБЛ отводят нарушению региональных вентиляционно-перфузионных отношений. Утрата альвеоларно-капиллярных единиц в процессе формирования эмфиземы вызывает длительную гипоксемию и способствует формированию хронических адаптивных реакций. Одной из таких адаптивных реакций считается эритроцитоз [3]. В свою очередь гемоконцентрация способствует увеличению легочно-сосудистого сопротивления и нагрузке на правые отделы сердца. Одним из факторов развития легочного сердца при ХОБЛ является повышение вязкости крови, вызванное полицитемией [4]. Эти изменения описаны как симптоматический эритроцитоз и расцениваются как компенсаторная реакция на гипоксию [5].

Эритроцит – единственная клетка, ответственная за доставку O_2 к периферическим тканям и удаление образующегося в процессе метаболизма CO_2 . Наиболее важным внутриклеточным белком для транспорта

O₂ и CO₂ является гемоглобин. Изучение морфофункциональных характеристик эритроцитов новыми высокочувствительными методами с использованием современных гематологических анализаторов позволяет распознавать функциональную трансформацию клетки, исходя из концепции "морфология отражает функцию" и расширяет представление об основной транспортной системе кислорода — эритроците [6]. В настоящее время автоматический гематологический анализ стал рутинной практикой, а оснащение лабораторий первичного звена гематологическими анализаторами в рамках приоритетного национального проекта предоставило лечащим врачам новые возможности диагностики [6]. Несмотря на это, многие информативные и высокочувствительные показатели остаются невостребованными в практической медицине. Особый интерес представляет изучение функции эритроцитов у длительно курящих пациентов, т. к. курение является наиболее значимым фактором риска развития ХОБЛ.

Цель исследования — изучить морфологические характеристики циркулирующего пула эритроцитов, активность гемоглобинообразования, соотношение клеточных элементов и плазмы у курильщиков с ХОБЛ, сравнить их с показателями спирометрии длительно курящих и некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. Функцию внешнего дыхания изучали посредством спирографа *Pneumoscreen-2* (*Erich Jaeger*, Германия). Бронхолитическая проба выполнялась в соответствии со стандартными требованиями [7]. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на аппаратах *EDR-750* и *TUR-800*, ЭКГ-исследование — на аппарате *Cardi Max FX* (*Fukuda Denshi*, Япония). Для исследования крови использован гематологический анализатор *Sysmex XT-2000i* (*Sysmex*, Япония).

Оценка клеток крови на гематологическом анализаторе *Sysmex XT 2000i* производится посредством кондуктометрического метода и основана на измерении амплитуды электрического сигнала при прохождении клеткой измерительного канала. Гемоглобин определяется бесциановым методом с использованием натрия лаурилсульфата в дополнительном канале измерения. Измерение выполняется путем быстрого лизиса эритроцитов, денатурирования и окисления гемоглобина до Fe₃. Измерение гематокрита в гематологических анализаторах отличается от центрифугирования большей точностью, т. к. исключает искажение результата "остаточной" плазмой. Определение среднего содержания гемоглобина в эритроците проводится одновременно с подсчетом эритроцитов по амплитуде импульсов. "Динамическая фокусировка" канала исключает ошибки при подсчете агглютинированных эритроцитов, тем самым повышая точность и воспроизводимость метода. Ге-

матологический анализатор *Sysmex XT 2000i* проводит прямое измерение эритроцитарной гистограммы на уровне 20 % пика кривой и рассчитывает коэффициент вариации объема эритроцитов. Для оценки лейкоцитов, ретикулоцитов и крупных форм тромбоцитов измеряется светорассеивание лазера при контакте с окрашенными флюоресцентным красителем ДНК и РНК неизмененных клеток [6]. Венозную кровь собирали в закрытую вакуумную систему ЭДТА.

Для исследования были отобраны 3 группы участников. В основную группу вошли 34 мужчины в возрасте 40–87 лет (средний возраст — 63,50 ± 1,45 года), страдающие ХОБЛ, с индексом курящего человека (ИКЧ) от 10 до 82 пачек / лет (средний ИКЧ — 35,90 ± 2,61 пачки / лет). Степень тяжести ХОБЛ определяли в соответствии с классификацией GOLD 2006 [1]. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных *Р.Ф.Клементом* и *Н.А.Зильбертом* (1994). В основной группе 6 % (2) составляли больные легкой, 29 % (10) — среднетяжелой, 47 % (16) — тяжелой и 18 % (6) — крайне тяжелой ХОБЛ.

В 1-ю группу сравнения вошли 15 пациентов — 12 мужчин и 3 женщины в возрасте от 37 до 76 лет (средний возраст — 56,8 ± 2,7 года) — с ИКЧ 10–60 пачек / лет (средний ИКЧ — 28,06 ± 3,90 пачки / лет) с нормальными показателями спирометрии и отрицательной бронхолитической пробой. 2-ю группу сравнения составили 20 некурящих пациентов без бронхолегочной и гематологической патологии, сопоставимых по возрасту и полу с 1-й группой. В исследовании не участвовали пациенты с туберкулезом легких, присутствующим в анамнезе и выявленном посредством рентгеновского исследования, с онкозаболеваниями, а также инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения менее чем 2-летней давности, пациенты с выраженной хронической венозной недостаточностью и пациенты, получающие антикоагулянты и антиагреганты.

Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с Методическими рекомендациями Российской медицинской академии последипломного образования 2007 г. [6].

Различия между каждой из групп определялись по критерию Манна–Уитни. Большинство эритроцитарных показателей имели нормальное распределение, однако в связи с малым объемом выборки мы воспользовались непараметрическим критерием.

Результаты

Продуктивный кашель беспокоил 85 %, сухой — 15 % пациентов с ХОБЛ. У всех больных была одышка, степень которой оценивалась по шкале *Medical Research Council* [8] (табл. 1). При оценке коэффициента ранговой корреляции Спирмена отмечалась достоверная корреляция объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и степени одышки у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$). В основной группе значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило в среднем

Таблица 1

Оценка тяжести одышки у пациентов с ХОБЛ по шкале Medical Research Council Dyspnoea Scale [8]

Степень одышки	Тяжесть	Симптомы	Курильщики с ХОБЛ
0	Нет	Одышка при интенсивной физической нагрузке	1
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	3
2	Средняя	Одышка снижает темп ходьбы и заставляет делать остановки	5
3	Тяжелая	Одышка при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	12
4	Очень тяжелая	Одышка при одевании и раздевании	13

$78,9 \pm 3,29$ %_{долж.}, индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ) — $47,5 \pm 2,01$ %_{долж.}, ОФВ₁ — $46,67 \pm 2,84$ %_{долж.}.

ОФВ₁ у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ составил $74,7\text{--}88,56$ %_{долж.}, а индекс Тиффно — $50,29\text{--}60,56$ %_{долж.}. У больных ХОБЛ средней тяжести значения ОФВ₁ находились в пределах $53,61\text{--}70,14$ %_{долж.}, а индекса Тиффно — $42,57\text{--}68,5$ %_{долж.}. У пациентов с тяжелой ХОБЛ ОФВ₁ составил $33,38\text{--}49,47$ %_{долж.}, индекс Тиффно — $32,84\text{--}56,05$ %_{долж.}. При крайне тяжелой ХОБЛ определялись показатели ОФВ₁ $21,19\text{--}29,07$ %_{долж.} и индекса Тиффно — $34,34\text{--}56,23$ %_{долж.}.

У пациентов 1-й группы сравнения средняя ЖЕЛ составила $99,395 \pm 2,810$ %_{долж.}, индекс Тиффно — $76,82 \pm 1,18$ %_{долж.}, ОФВ₁ — $92,28 \pm 3,43$ %_{долж.}.

Достоверная корреляция между тяжестью обструктивных нарушений и эритроцитарными показателями отсутствовала.

В основной группе среднее количество эритроцитов составило $4,81 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$, что не отличалось достоверно от некурящих пациентов 2-й группы сравнения. При сравнении основной группы и курильщиков с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) достоверность различий не была выявлена. Однако у 38 % больных ХОБЛ количество эритроцитов крови было выше референтного интервала (рис. 1).

В 1-й группе сравнения среднее количество эритроцитов составило $4,61 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$. У 67 % обследованных значения были в пределах референтного интервала, у 20 % — выше и у 13 % — ниже референтного интервала. Среднее количество эритроцитов у некурящих больных 2-й группы сравнения составило $4,660 \pm 0,006 \times 10^{12}/л$ ($min - 4,18$). Достоверного различия по количеству эритроцитов между курильщиками 1-й группы сравнения и некурящими 2-й группы сравнения не было.

В основной группе средняя концентрация гемоглобина составила $147,41 \pm 2,32$ г/л и в 84 % случаев соответствовала референтному интервалу. В 1-й группе сравнения средняя концентрация гемоглобина составила $145,4 \pm 1,95$ г/л и в 86 % соответствовала референтному интервалу. Концентрация гемоглобина

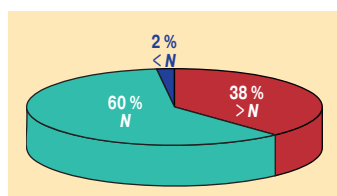


Рис. 1. Доля пациентов с количеством эритроцитов в периферической крови в пределах референтного (N) интервала и вне его (> N или < N) в основной группе

у некурящих больных в среднем равнялась $134,95 \pm 1,93$ г/л ($min - 120$). Между группами курильщиков, больных ХОБЛ и без обструкции достоверного различия значений гемоглобина не было выявлено. У курильщиков основной группы регистрировались достоверно более высокие показатели концентрации гемоглобина, чем в 1-й и 2-й группах сравнения ($p < 0,00001$ и $p < 0,001$ соответственно) (рис. 2).

В группе больных ХОБЛ показатель гематокрита в среднем составил $43,424 \pm 0,643$ % и соответствовал референтному интервалу в 84 % случаев. В 1-й группе сравнения он в среднем равнялся $41,693 \pm 0,736$ %; в 67 % случаев его значение было в пределах референтного интервала, в 20 % — выше, в 13 % — ниже. Достоверного различия значений гематокрита между основной и 1-й группой сравнения не выявлено. Между показателями в основной группе и у некурящих пациентов без бронхолегочной патологии 1-й группы отмечалось достоверное различие ($p < 0,0001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Среднее значение среднего корпускулярного объема (MCV) эритроцита в основной группе составило $90,28 \pm 0,76$ фл и в 98 % случаев соответствовало референтному интервалу. В 1-й группе MCV равнялся $90,54 \pm 1,3$ фл и соответствовал референтному интервалу в 86 %. Между группами курильщиков, больных ХОБЛ и без обструкции, достоверного различия не выявлено. Значения MCV основной группы и 1-й группы сравнения достоверно отличались от показателей некурящих пациентов без бронхолегочной патологии ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

У больных ХОБЛ среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) составило $30,67 \pm 0,40$ пг. В 63 % оно соответствовало норме, в 32 % было выше и в 5 % — ниже референтного интервала (рис. 3а). В группе курильщиков без обструкции MCH равнялось $34,94 \pm 0,45$ пг (рис. 3б). Достоверное отличие

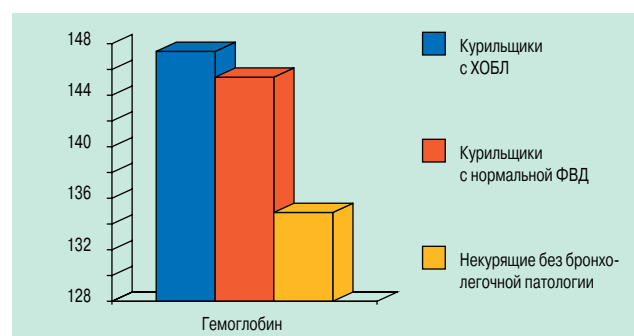


Рис. 2. Концентрация гемоглобина (г/л)

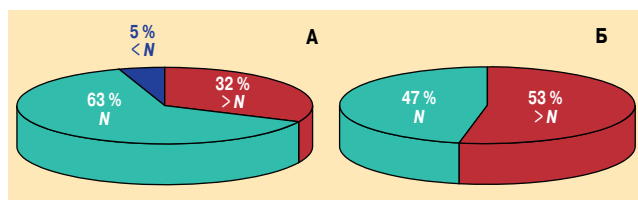


Рис. 3. Доля пациентов с МСН в пределах референтного (N) интервала и вне его ($> N$ или $< N$): А – в основной группе; Б – в 1-й группе сравнения

значений МСН между курильщиками с ХОБЛ и курильщиками с нормальными показателями спирометрии отсутствовало. Показатели МСН курильщиков основной и 1-й группы сравнения достоверно отличались от 2-й группы ($p < 0,001$).

Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС) у больных ХОБЛ составила $33,95 \pm 0,25$ г/дл и в 98 % соответствовала референтному интервалу, в группе курильщиков без обструкции – $34,94 \pm 0,45$ г/дл и соответствовала референтному интервалу в 86 %. Достоверного различия между группами по этому показателю выявлено не было.

Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-SD) в основной группе в среднем составила $46,71 \pm 0,73$ фл (рис. 4). Значения, соответствующие референтному, отмечались у больных ХОБЛ в 53 %. В 47 % имела место повышенная гетерогенность эритроцитов по объему. Среднее значение RDW-SD курильщиков без обструкции составило $43 \pm 0,763$ и в 100 % соответствовало референтному интервалу. Показатели в основной группе достоверно отличались от 2-й группы сравнения ($p < 0,01$). Различия между курильщиками основной и 1-й групп и 2-й группой сравнения также было достоверным ($p < 0,00001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Обсуждение

Нормальное дыхание зависит от функционального состояния легких, сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза. Эритроцит является важнейшим клеточным звеном системы гемостаза. Кроме процессов газообмена он участвует в поддержании кислотно-основного равновесия и свертывания крови. Газообмен, происходящий в альвеоларно-капиллярной мембране, является началом сложных физиологических процессов, таких как эритроцитарный транспорт и "разгрузка" O_2 в периферических тканях с одновременным удалением CO_2 [3], однако нередко значение эритроцита в газообмене недооценивается. Современные методики позволили охарактеризовать циркулирующий пул эритроцитов по ряду более чувствительных и информативных показателей и свести к минимуму погрешности при оценке

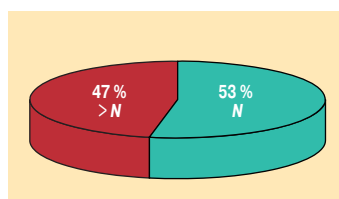


Рис. 4. RDW-SD по отношению к референтному интервалу (N) в основной группе

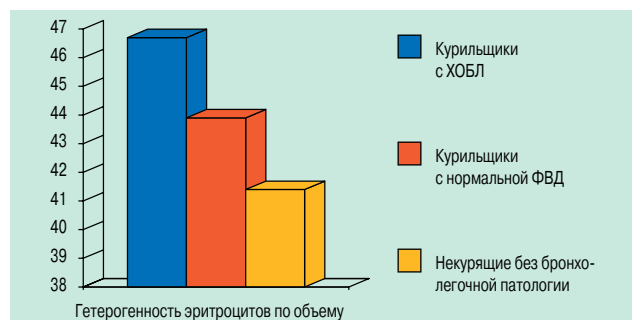


Рис. 5. RDW-SD (среднее выборочное, фл)

таких базисных значений, как гемоглобин, гематокрит и количество эритроцитов.

Гематокрит представляет собой сумму прямо измеренных объемов эритроцитов в единице объема крови (в %), его повышение свидетельствует о гемоконцентрации. Выявлены более высокие значения гематокрита у больных ХОБЛ, чем в группе некурящих без бронхолегочной патологии. В группе больных ХОБЛ только у 2 пациентов степень тяжести заболевания была легкой, следовательно, полученные значения в большей мере отражают значения гематокрита у больных с значительными обструктивными нарушениями, по данным спирометрии. Вопреки ожиданиям, у 84 % больных ХОБЛ гематокрит находился в пределах референтных значений. Возможно, это связано с более точной методикой измерения, исключающей искажение результатов остаточной плазмы.

В исследованных группах достоверное различие в количестве эритроцитов отсутствовало, однако среди больных ХОБЛ у 38 % значения были выше референтного интервала. Гетерогенность популяции эритроцитов по объему у больных ХОБЛ в 47 % превышала референтный интервал (рис. 5). Анизоцитоз эритроцитов у курильщиков с ХОБЛ был достоверно выше, чем у длительно курящих пациентов с нормальными показателями спирометрии. Поскольку RDW-SD характеризует степень анизоцитоза, ее увеличение отражает повышение пролиферативной активности эритроцитарного ростка костного мозга. Показатель анизоцитоза тесно связан с MCV. У подавляющего большинства пациентов средний объем эритроцита соответствовал референтному интервалу. Поскольку MCV определяется путем деления суммы клеточных объемов на число эритроцитов и отражает средний объем эритроцитов всей популяции в диапазоне 36–360 фл, сохранение его в пределах референтного интервала при повышенном анизоцитозе

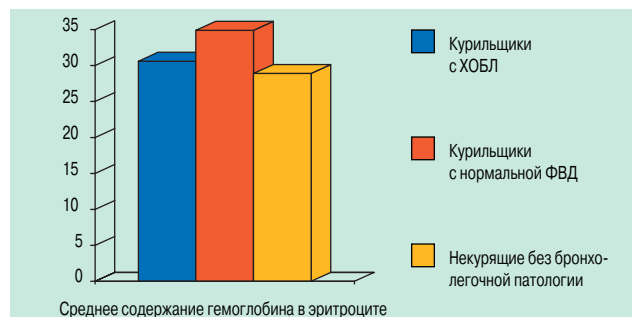


Рис. 6. Значение МСН (среднее выборочное, г/дл)

Таблица 2

Значения эритроцитарных показателей (среднее выборочное)

Эритроцитарный показатель	Основная группа	1-я группа сравнения	2-я группа сравнения
Эритроциты	4,81 ± 0,07	4,61 ± 0,1	4,66 ± 0,06
Гемоглобин	147,41*** ± 2,32	145,4** ± 1,95	134,95 ± 1,93
Гематокрит	43,42*** ± 0,64	41,69* ± 0,73	39,7 ± 0,59
MCV	90,28*** ± 0,76	90,54*** ± 1,37	85,31 ± 0,81
MCH	30,67** ± 0,4	34,94** ± 0,45	28,97 ± 0,3
MCHC	33,95 ± 0,25	34,94 ± 0,45	34 ± 0,23
RDW-SD	46,71*** ± 0,73	43* ± 0,76	41,4 ± 0,91

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$ (в сравнении со 2-й группой).

говорит о присутствии в пуле как крупных, так и мелких эритроцитов.

Обращает на себя внимание рост МСН у курильщиков (рис. 6). МСН считается более объективным параметром, чем цветовой показатель, т. к. указывает на массу гемоглобина в 1 эритроците в долях грамма. Поскольку МСН в отдельном эритроците является косвенным показателем гипоксемии [9], его повышение у больных ХОБЛ закономерно. Однако у курильщиков с нормальными показателями спирометрии также отмечалось повышение МСН. Подобная компенсаторная реакция эритроцитов у курильщиков может быть обусловлена не столько бронхиальной обструкцией, сколько воздействием табачного дыма на организм человека.

МСНС выражает отношение гемоглобина к объему клетки. Увеличение объема клетки всегда пропорционально росту внутриклеточного гемоглобина, т. е. концентрация гемоглобина должна оставаться нормальной, что и наблюдалось у всех обследованных больных. Интересно, что средняя концентрация гемоглобина у длительно курящих пациентов с нормальными показателями спирометрии была выше, чем в группе курильщиков с ХОБЛ. Вероятно, гемоглобинообразование у больных ХОБЛ частично подавляется инфекционно-токсическими факторами патогенеза.

Перечисленные показатели (табл. 2) позволяют более полно охарактеризовать изменения циркулирующего пула эритроцитов при симптоматическом эритроцитозе. Вероятно, повышение гемоглобинообразования является компенсаторной реакцией на развитие никотиноассоциированной субклинической гипоксемии [10]. Пролиферативная активность костного мозга усиливается на фоне нарушения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ и является более поздней компенсаторной реакцией. Полученные результаты подтверждают данные В.В. Гноевых о наличии у курильщиков с нормальными показателями спирометрии никотиноассоциированной субклинической гипоксемии и отражает ранние компенсаторные реакции системы гемостаза [10].

Выводы

1. Формирование обструкции дыхательных путей у длительно курящих пациентов с ХОБЛ сопровождается повышенной пролиферативной активностью эритроцитарного ростка костного мозга.

- Усиление процессов гемоглобинообразования у длительно курящих пациентов не связано с обструкцией дыхательных путей и, вероятно, является ответной реакцией на гипоксию, вызванную самим табачным дымом.
- Несмотря на преобладание в основной группе пациентов со значительными нарушениями бронхиальной проходимости достоверной гемоконцентрации выявлено не было, однако эритроцитарные показатели были достоверно выше, чем в группе здоровых некурящих пациентов.
- Описанное ранее повышение вязкости крови при ХОБЛ, вероятно, обусловлено не столько полицитемией, сколько изменением других звеньев гемостаза – сосудистой стенки и тромбоцитов.

Литература

- Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2006.
- European Respiratory Society. European lung white book: Huddersfield: European Respiratory Society Journals; 2003.
- Гринни М.А. Патология легких: Пер. с англ. под ред. Ю.В. Наточина. М.: Бино; 1997. 109–153.
- Игнатъев В.А., Кокосов А.Н. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: МЕД МАСС МЕДИА; 2006. 86–87.
- Гущин А.Г., Муравьев А.В., Шаечкина И.К. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе. Физиология человека 2000; 26 (2): 111–114.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: Метод. рекомендации. М.: Триада; 2007. 17–103.
- Кузнецова В.К., Аганезова Е.С., Яковлева Н.Г. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии: Метод. руководство для врачей. СПб.: Диамант; 1996.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54 (7): 581–586.
- Messintze M., Pearson T.C. The classification and diagnostic criteria of the erythrocytoses (polycythaemias). Clin. Lab. Haematol. 1999; 21 (5): 309–316.
- Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ. Пульмонология 2007; 2: 63–67.

Поступила 02.06.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24 -036.12-07:616.155.1-091

Н.В.Иванчик, С.Н.Козлов, С.А.Рачина, О.И.Кречикова

Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых

ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия", Смоленск

N.V.Ivanchik, S.N.Kozlov, S.A.Rachina, O.I.Krechikova

Etiology of fatal community-acquired pneumonia in adults

Summary

Pathogens of fatal community-acquired pneumonia have been studied in 63 adult patients from Smolensk city and Yartsevo town of Smolensk region using autopsy material. Pneumonia was confirmed during histological examination in 57 (90.5 %) of the patients. Bacterial pathogens were identified in 91.2 % of the confirmed pneumonias, among them one type of pathogens was yielded in 75% and bacterial associations were identified in 25 % of the cases. The most prevalent pathogens were *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* (31.4, 28.6, 12.9 and 11.4 % of all the identified strains, respectively). Co-morbidity (alcohol abuse, chronic heart disease, chronic respiratory disease) was an important factor predetermining pathogen spectrum and poor outcome of the disease.

Резюме

Изучена структура возбудителей фатальной внебольничной пневмонии (ВП) у 63 взрослых пациентов в городах Смоленске и Ярцеве (Смоленская обл.). Гистологически подтвержденная пневмония имела место у 57 (90,5 %) пациентов. Материалом для исследования служил аутопсийный материал, полученный у пациентов, умерших от ВП. Бактериальная этиология ВП была установлена в 91,2 % случаев при гистологически подтвержденной пневмонии, при этом монокультура выделена в 75,0 %, микробные ассоциации — в 25,0 % случаев. Преобладающими возбудителями ВП были *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (31,4; 28,6; 12,9 и 11,4 % от всех выделенных штаммов соответственно). Важным фактором, определяющим структуру возбудителей и неблагоприятный исход заболевания, являлось наличие и характер сопутствующей патологии (алкоголизм, хронические заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы).

Внебольничная пневмония (ВП) — одно из самых распространенных заболеваний в индустриальном обществе. В США ежегодно регистрируются от 3 до 5,6 млн случаев ВП, среди которых 1,7 млн становятся поводом для госпитализации [1–3]. Заболеваемость ВП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 тыс. человек в год, при этом частота ее развития варьируется в разных возрастных группах [1, 2, 4]. Частота госпитализации при ВП в Европе составляет 22–42 % (1,1–4,0 случая на 1 000 человек), при этом от 5 до 10 % нуждающихся в стационарном лечении пациентов госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5–8]. Согласно официальной статистике (ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ), в 2006 г. в РФ заболеваемость ВП составила 344 случая на 100 тыс. человек среди взрослого населения. Однако, по оценке экспертов, общее число пациентов с ВП в РФ ежегодно превышает 1,5 млн человек [9].

ВП в развитых странах занимает 1-е место среди причин смерти от инфекционных заболеваний. Так, в Европе этот показатель достигает ~ 20–30 случаев на 100 тыс. человек в год, а летальность среди госпитализированных пациентов с ВП — от 2 до 30 % [10, 11]. В США ежегодно в 45–60 тыс. случаях констатируется смерть непосредственно от ВП или ее осложнений [1–3, 11]. По данным Минздравсоцразвития РФ, в 2003 г. в России от ВП умерли 44 438 человек (31 случай на 100 тыс. населения). Наиболее высокий уровень летальности при ВП — у пациентов пожилого возраста, при наличии серьезной сопутствующей патологии (хроническая сердечная недостаточность,

злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет и др.), а также при тяжелом течении заболевания [9].

Важнейшим аспектом лечения ВП является своевременная адекватная антибактериальная терапия, которая, как правило, проводится эмпирически. Для ее рационального выбора необходим регулярный мониторинг структуры возбудителей ВП и их чувствительности к антимикробным препаратам. Этиологическая диагностика наиболее актуальна при тяжелой ВП, при которой риск развития серьезных осложнений и неблагоприятного исхода является высоким, а структура потенциальных возбудителей — менее предсказуемой [3, 5, 12–14].

Особый интерес представляет анализ случаев фатальной ВП, который позволяет не только провести этиологическую диагностику, но и уточнить клинико-анатомические особенности заболевания, выявить причины диагностических ошибок, что будет способствовать улучшению прижизненной диагностики и выработке оптимальной тактики ведения пациентов с тяжелой ВП.

Цель работы — используя культуральное исследование аутопсийного материала, изучить структуру бактериальных возбудителей, выделенных у взрослых госпитализированных пациентов, умерших от ВП.

Материалы и методы

Проспективное клинико-микробиологическое обсервационное исследование проводилось в городах Смоленске и Ярцеве (Смоленская обл.) с июня 2005 г. по декабрь 2007 г.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов с фатальной ВП

Центр (город)	n	Пол		Возраст	
		мужчины, n (%)	женщины, n (%)	M ± m	min-max
Смоленск	33	23 (69,7)	10 (30,3)	53,7 ± 15,7	26–85
Ярцево	24	14 (58,3)	10 (41,6)	47,4 ± 12,4	28–78
Всего	57	37 (64,9)	20 (35,1)	51,1 ± 14,5	26–85

Материалом для микробиологического и гистологического исследований служили ткани легких, паренхиматозных органов (печень, селезенка) и кровь из полости сердца, полученные при аутопсии взрослых пациентов с клиническим и / или патолого-анатомическим диагнозом ВП. В течение 2 ч после получения аутопсийный материал передавался в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии или бактериологическую лабораторию Ярцевской центральной районной больницы, где проводилось выделение и идентификация микроорганизмов. Гистологическое исследование клинического материала выполнялось на базе Смоленского областного института патологии.

Аутопсийный материал для микробиологического и гистологического исследований отбирался в течение 24 ч после смерти. Биоптаты легких, печени и селезенки получали из периферических отделов в объеме 1–3 см³, каждый биоптат делился на 2 части для параллельного проведения микробиологического и гистологического исследований. Образцы помещались в стерильные контейнеры. Кровь отбиралась из правых отделов сердца в объеме 5–10 мл и помещалась во флаконы с питательной средой BacT/ALERT (BioMerieux, Франция).

Гистологическое исследование

Полученный материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, жидкости Карнуа и заливали в парафин. Срезы тканей легких, печени и селезенки толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Гомори, по Вейгерту.

Микробиологическое исследование

Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили посев клинического материала на следующие питательные среды:

красной агар, шоколадный агар, агар Макконки, агар для селективного выделения энтерококков, желточно-солевой агар (ЖСА) для селективного выделения *Staphylococcus spp.* Чашки с кровяным и шоколадным агаром инкубировали при 35 °С в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5 %) (термостат CO₂, Sanyo, Япония). Чашки с селективными средами инкубировали в аэробных условиях при температуре 35 °С (термостат Binder, Германия). Идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами.

Результаты

Характеристика пациентов

Материал для микробиологического и гистологического исследований был получен у 63 пациентов. Гистологически подтвержденная пневмония была у 57 пациентов – 37 (64,9 %) мужчин и 20 (35,1 %) женщин. Возраст пациентов колебался от 26 до 85 лет. Демографические данные представлены в табл. 1.

Пациенты с ВП находились в отделениях различного профиля: 43 (75,4 %) – в отделениях терапии, 5 (8,8 %) – в ОРИТ, по 3 (5,3 %) – в отделениях кардиологии и неврологии, 2 (3,5 %) – в хирургическом отделении, 1 (1,8 %) – в отделении травматологии. Между отделениями Клинической больницы скорой медицинской помощи (КБСМП) Смоленска и Ярцевской ЦРБ имелись некоторые структурные отличия (табл. 2).

Клинический диагноз пневмония выставлялся на основании анамнеза, клинических данных, результатов лабораторного и рентгенологического исследований. Так, клинические симптомы пневмонии присутствовали в 41 (71,9 %), лабораторные признаки – в 30 (52,6 %), рентгенологические данные – в 37 (64,9 %) случаях. Диагноз пневмония при жизни не был поставлен 13 (22,8 %) больным.

Таблица 2

Профиль отделений, в которых находились пациенты с фатальной ВП

Отделение	КБСМП		Ярцевская ЦРБ		Всего	
	n	%	n	%	n	%
терапевтическое	26	78,8	17	70,8	43	75,4
кардиологическое	3	9,1	–	–	3	5,3
неврологическое	–	–	3	12,5	3	5,3
ОРИТ	4	12,1	1	4,2	5	8,8
хирургическое	–	–	2	8,3	2	3,5
травматологическое	–	–	1	4,2	1	1,8
Всего	33		24		57	

Таблица 3
Структура сопутствующей патологии у пациентов с фатальной ВП

Нозологическая форма	КБСМП		Ярцевская ЦРБ		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Алкогольная болезнь	15	45,5	19	79,2	34	59,6
Хронический бронхит / ХОБЛ	10	30,3	1	4,2	11	19,3
Заболевания ССС	15	45,5	2	8,3	17	29,8
ОНМК	–	–	2	8,3	2	3,5
Сахарный диабет	1	3,0	2	8,3	3	5,3
Прочие	2	6,1	1	4,2	3	5,3

Основными клиническими диагнозами в этих случаях были: алкогольная болезнь (в т. ч. острое отравление суррогатами алкоголя) – 53,8 %, сахарный диабет – 15,4 %, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 15,4 %, бронхиальная астма – 7,7 %, травма – 7,7 %. Имела место и гипердиагностика: из 50 случаев клинический диагноз ВП был гистологически подтвержден лишь в 44. В 80,0 % случаев гипердиагностики основной патологией являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС).

Из фоновых и сопутствующих заболеваний наиболее часто у пациентов отмечались алкоголизм – в 34 (59,6 %) из 57 случаев и заболевания ССС – в 17 (29,8 %) из 57. Структура сопутствующей патологии у пациентов КБСМП и в Ярцевской ЦРБ имела отличия (табл. 3). Так, пациенты Ярцевской ЦРБ чаще страдали алкогольной зависимостью, в то же время среди пациентов КБСМП с высокой частотой встречались заболевания ССС и хронический бронхит / хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (45,5 и 30,3 % соответственно).

Частой причиной неблагоприятного исхода ВП являлось развитие осложнений, среди которых были наиболее распространены: инфекционно-токсический шок – 17 (29,8 %), острая дыхательная недостаточность – 12 (21,1 %), острая сердечная недостаточность – 9 (15,8 %) случаев. ВП как основное заболевание имела место у 47 (82,5 %), как осложнение других заболеваний – у 10 (17,5 %) пациентов и являлась причиной смерти в 50 (87,7 %) случаях.

Продолжительность госпитализации до момента смерти в среднем составляла $2,0 \pm 1,2$ сут. (от 40 мин до 8 сут.). В Ярцевской ЦРБ средняя длительность госпитализации была больше, чем в КБСМП ($2,4 \pm 1,5$ и $1,8 \pm 0,8$ сут. соответственно). Временной интервал от момента смерти пациентов до момента вскрытия в среднем составил $15 \text{ ч } 52 \text{ мин} \pm 8 \text{ ч } 2 \text{ мин}$ (от 2 ч 54 мин до 34 ч 12 мин, медиана – 14 ч 30 мин). При этом в Ярцевской ЦРБ он равнялся $14 \text{ ч } 16 \text{ мин} \pm 7 \text{ ч } 53 \text{ мин}$, в КБСМП – $17 \text{ ч } 0 \text{ мин} \pm 8 \text{ ч } 6 \text{ мин}$.

Для микробиологического и гистологического исследований от пациентов с гистологически подтвержденной ВП было получено 170 образцов: 134 образца ткани легких (10 и 17 образцов – ткани верхней доли левого и правого легких соответственно, 54 и 53 – ткани нижней доли левого и правого легких соответственно), 25 биоптатов паренхиматозных органов (21 – печени, 3 – селезенки, 1 – головного мозга), 11 образцов крови из полости сердца.

При анализе локализации и объема поражения выявлено, что преобладало 2-стороннее поражение – в 37 (64,9 %) случаях, из них субтотальное и тотальное поражение имело место у 12 (30,8 %) умерших. Правостороннее поражение было у 14 (24,6 %) умерших, причем тотальное – лишь в 3 (21,4 %) случаях. Левостороннее поражение было отмечено у 4 (7,0 %) умерших, которое в 1 случае было тотальным (табл. 4).

По характеру воспалительного процесса чаще встречалась фибринозно-гнойная пневмония – 53 (93,0 %) случая. В 4 (7,0 %) случаях имела место серозно-гнойная пневмония.

Выделенные возбудители

Бактериальные возбудители при гистологически подтвержденном диагнозе ВП были выделены у 52 (91,2 %) пациентов. Чаще всего этиологически значимые

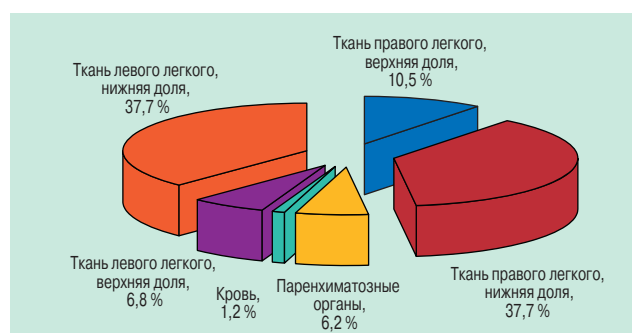


Рисунок. Исследованные образцы, из которых были выделены этиологически значимые возбудители у пациентов с фатальной ВП

Таблица 4
Локализация и объем поражения при фатальной ВП

Объем поражения	Локализация			
	2-сторонняя, п (%)	Левосторонняя, п (%)	Правосторонняя, п (%)	Всего, п (%)
Тотальная, субтотальная	12 (30,8)	1 (25)	3 (21,4)	16 (28,1)
Нижнедолевая	19 (48,7)	3 (75)	8 (57,1)	30 (52,6)
Полисегментарная бронхопневмония	8 (20,5)	–	3 (21,4)	11 (19,3)

Таблица 5
Спектр возбудителей фатальной ВП

Возбудитель	Всего		Центр			
			Смоленск		Ярцево	
	n	%	n	%	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	22	31,4	9	22,5	13	43,3
<i>S. aureus</i>	20	28,6	4	10,0	16	53,3
<i>H. influenzae</i>	8	11,4	7	17,5	1	3,3
<i>E. coli</i>	7	10,0	7	17,5	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	12,9	9	22,5	–	–
<i>Enterobacter spp.</i>	2	2,9	2	5,0	–	–
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,4	1	2,5	–	–
<i>Streptococcus</i> группы G	1	1,4	1	2,5	–	–
Всего	70	100	40	100	30	100

микроорганизмы выделялись из нижних долей правого и левого легких — в 61 (37,7 %) случае. Из верхних долей правого и левого легких возбудители выделялись в 17 (10,5 %) и 11 (6,8 %) случаях соответственно, из ткани паренхиматозных органов — в 10 (6,2 %), из крови — в 2 (1,2 %) случаях (рисунок).

Всего идентифицировано 70 аэробных бактерий, причем монокультура выделена в 75,0 % (39 из 52), микробные ассоциации — в 25,0 % (13 из 52) случаев. Преобладающими возбудителями ВП были *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, составившие соответственно 31,4 % (22 из 70) и 28,6 % (20 из 70) от всех выделенных штаммов. Монокультура этих штаммов выделена у 15 из 52 (28,8 %) и у 13 из 52 (25,0 %) пациентов соответственно, у 5 (9,6 %) пациентов выявлена их ассоциация между собой. Структура возбудителей ВП в разных центрах отличалась. В Ярцевской ЦРБ наиболее частыми возбудителями ВП были *S. aureus* (53,3 %) и *K. pneumoniae* (43,3 %), в Смоленске — *K. pneumoniae* (22,5 %) и *S. pneumoniae* (22,5 %), *Haemophilus influenzae* (17,5 %) и *Escherichia coli* (17,5 %). *S. aureus* выделялся в Смоленске лишь в 10,8 % случаев. Выделение других бактерий отмечалось значительно реже (табл. 5).

Среди микробных ассоциаций наиболее часто встречались ассоциации *K. pneumoniae* и *S. aureus*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. pneu-*

moniae (табл. 6). Обращает на себя внимание частое выделение микробной ассоциации *K. pneumoniae* и *S. aureus* из образцов, полученных в Ярцевской ЦРБ. В Смоленске чаще имели место ассоциации *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, а также ассоциации *E. coli* с другими энтеробактериями.

Обсуждение

Этиологическая диагностика при ВП имеет важное значение для выбора адекватной тактики антибактериальной терапии. Так, согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению ВП, микроскопия мазка, окрашенного по Граму, культуральное исследование мокроты и исследование гемокультуры у госпитализированных пациентов входят в диагностический минимум обследования [9]. В рекомендациях Американского общества инфекционистов и Американского торакального общества мероприятия, направленные на уточнение возбудителя ВП, не являются обязательными, однако должны выполняться у всех пациентов с тяжелым течением заболевания, а также при наличии определенных клинических показаний и факторов риска, включая неэффективность антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, наличие плеврального выпота, злоупотребление алкоголем, лейкопению [3]. Помимо

Таблица 6
Аэробные микробные ассоциации, выделенные при фатальной ВП

Возбудитель	Всего		Центр			
			Смоленск		Ярцево	
	n	%	n	%	n	%
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	5	38,5	–	–	5	83,3
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	2	15,4	1	14,3	1	16,7
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	15,4	2	28,6	–	–
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i> + <i>S. aureus</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
Всего	13	100,0	7	100,0	6	100,0

указанных выше методов рекомендуются также экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии, а у интубированных пациентов — получение эндотрахеального аспирата [3].

Бактериологическое исследование крови до назначения ампициллина рядом научных обществ и организаций по аккредитации лечебно-профилактических учреждений рассматривается как индикатор качества медицинской помощи данной категории пациентов [15].

Следует отметить, что этиологическая диагностика при ВП сопряжена с объективными трудностями как в получении клинического материала, так и в интерпретации данных. Основным материалом, подлежащим исследованию при ВП, является свободно отделяемая мокрота. Результативность ее изучения зависит от разных факторов — своевременности взятия (до или после начала антибактериальной терапии), сроков доставки в лабораторию. Методика выделения возбудителей ВП и исследования их чувствительности к антибиотикам (главным образом это касается *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, относящихся к "прихотливым" микроорганизмам) — достаточно трудоемкий процесс, обусловленный необходимостью использования особых питательных сред, реагентов и специального оборудования.

Бактериологическое исследование крови с использованием готовых реагентов также является дорогостоящим. Кроме того, частота положительных результатов среди госпитализированных пациентов остается невысокой, варьируясь в разных исследованиях от 5 до 14 % [3].

Основанием для проведения данного исследования стала необходимость расширить представления о структуре типичных бактериальных возбудителей при фатальной ВП, когда прижизненная диагностика оказывается затруднительной как в связи с исходной тяжестью состояния пациентов, так и вследствие чрезвычайно быстрого прогрессирования заболевания. Так, в нашем исследовании средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $2,0 \pm 1,2$ сут., при этом этиологический диагноз прижизненно не был установлен ни у одного из них.

Что касается исследования посмертного материала, существуют определенные сложности как в выборе методики его получения, так и в интерпретации данных. Поэтому для объективизации оценки клинической значимости выделенных микроорганизмов необходимо сочетание микробиологического и гистологического исследований аутопсийного материала, в частности легочной ткани [16]. Анализ полученных данных свидетельствует о достаточно высокой частоте выделения этиологически значимых возбудителей из аутопсийного материала при гистологически подтвержденной ВП: бактериальные возбудители в виде монокультуры или микробных ассоциаций были выявлены в 91,2 % случаев.

Наиболее частыми возбудителями фатальных ВП являлись энтеробактерии, на долю которых приходилось 46,7 %. Среди них безусловным лидером

и в Смоленске, и в Ярцеве была *K. pneumoniae*, выявлявшаяся как в монокультуре, так и в ассоциации с другими микроорганизмами (табл. 5, 6). В Смоленске существенную долю в структуре возбудителей занимали *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (22,5 и 17,5 % соответственно). В Ярцеве преобладающим микроорганизмом при исследовании аутопсийного материала являлся *S. aureus* (53,3 %), при этом ни в одном из образцов не обнаружился *S. pneumoniae*, а удельный вес *H. influenzae* составил 3,3 %.

Данные о структуре возбудителей тяжелой ВП, полученные на основе микробиологического исследования клинических образцов (мокрота, кровь, бронхоальвеолярный лаваж и т. д.), отличаются от результатов данного исследования. Анализ литературы показывает, что наиболее частым возбудителем при тяжелой ВП установленной этиологии оказывается *S. pneumoniae* [17, 18]. Пневмококк также является самым часто выявляемым микроорганизмом при ВП, осложненной вторичной бактериемией (до 60 %) [19]. Некоторые авторы отмечают существенную долю *H. influenzae* в этиологической структуре тяжелой ВП [13, 20]. Однако серьезные проблемы в лечении инфекций, вызванных *H. influenzae*, не возникают, т. к. этот микроорганизм характеризуется хорошей чувствительностью к традиционно назначаемым при тяжелой ВП β -лактамам (цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины). Летальность при ВП, вызванной *H. influenzae*, чаще всего обусловлена декомпенсацией сопутствующей бронхолегочной патологии [21].

Однако, если проанализировать структуру возбудителей ВП у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания и летальным исходом, то этиологическая картина становится иной. Как и в настоящем исследовании, в качестве этиологических агентов у данной категории пациентов преобладают энтеробактерии, а также грамотрицательные неферментирующие палочки, в первую очередь *P. aeruginosa*.

Так, наиболее частыми возбудителями тяжелой ВП у пациентов, не ответивших на стартовую антибактериальную терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в исследовании *C.L. Wu et al.* являлись *K. pneumoniae* (25 %) и *P. aeruginosa* (22,5 %) [22]. В другой работе наличие грамотрицательных палочек в качестве этиологического агента ВП являлось независимым фактором риска летального исхода [23]. Аналогичная связь была продемонстрирована в работе *F. Paganin et al.*: тяжелая ВП, ассоциированная с *K. pneumoniae*, сопровождалась достоверно более высокой летальностью по сравнению с ВП пневмококковой этиологии [24].

Как отмечалось ранее, спектр возбудителей фатальной ВП у пациентов Смоленска и Ярцева отличался. Причинами выявленных различий, по-видимому, могут быть отличия в структуре сопутствующей патологии у пациентов указанных лечебных учреждений (в Ярцеве алкогольная болезнь имела место в значительно большем числе случаев, чем в Смоленске — 79,2 и 45,5 % соответственно, при этом значительно реже регистрировались сердечно-

сосудистые заболевания и ХОБЛ), а также сроки пребывания пациентов в стационаре ($2,4 \pm 1,5$ сут. в Ярцевской ЦРБ и $1,8 \pm 0,8$ сут. в КБСМП). Высокая частота выявления *S. aureus* в Ярцевской ЦРБ при фатальной ВП требует пристального внимания, т. к. в качестве стартовой антибактериальной терапии таким пациентам нередко рекомендуется использовать комбинированную терапию, включающую цефалоспорины III поколения [9, 11]. В связи с низкой антистафилококковой активностью последних в данной ситуации, вероятно, более предпочтительным будет применение амоксициллина / клавуланата или цефалоспоринов IV поколения.

Выполненное нами исследование имеет ряд ограничений, связанных с тем, что для этиологической диагностики фатальной ВП использовалась только бактериоскопия и классическое культуральное исследование, направленное на выявление типичных аэробных и факультативно-анаэробных возбудителей ВП. Однако ранее проведенные работы свидетельствуют о том, что *Mycoplasma pneumoniae* и *C. pneumoniae* достаточно редко ассоциируются с тяжелым течением заболевания, а *Legionella pneumophila* в РФ, по-видимому, не является частым возбудителем ВП [18, 25, 26].

Литература

1. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available from: www.cdc.gov/nchs/data/healthstats06/pdf.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138–1180.
3. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumoniae in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: S27–S72.
4. Woodhead M. Community-acquired pneumonia. Guidelines – an international comparison. Chest 1998; 113: 183–187.
5. Hoogewerf M., Oosterheert J.J., Hak E. et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12: 1097–1104.
6. Marrie T.J. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. Semin. Respir. Infect. 1990; 5: 260–268.
7. Leroy O., Santre C., Beuscart C. A 5-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an ICU. Intens. Care Med. 1995; 21: 24–31.
8. Guest J.F., Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the United Kingdom. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1530–1534.
9. 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. 2008; 8 (1): 54–86.
10. 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.
11. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007.
12. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: этиологическая диагностика и антимикробная терапия. Рус. мед. журн. 2004; 5: 290. Available from: www.rmj.ru
13. Luna C.M., Famiglietti A., Absi R. et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118: 1344–1354.
14. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. Eur. Respir. Mon. 1997; 3: 13–35.
15. Barlow G.D., Lamping D.L., Davey P.G., Nathwani D. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians and policy-makers. Lancet Infect. Dis. 2003; 3: 476–488.
16. Caplan M. J., Koontz F.P. eds. Cumitech 35, Postmortem microbiology. ASM Press: Washington, DC; 2001.
17. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 788–800.
18. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. Thorax 2001; 56: 296–301.
19. Bartlett J.G., 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.
20. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F. et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 645–651.
21. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002.
22. Wu C.L., Chan M.C., Chang G.C. et al. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community-acquired pneumonia. J. Formos. Med. Assoc. 2006; 105: 49–55.
23. Kang C.-I., Song J.-H., Oh W.S. et al. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27: 657–661.
24. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. Eur. Respir. J. 2004; 24: 779–785.
25. Baldwin D.R., Macfarlane J.T. Community-acquired pneumonia. In: Armstrong D., Cohen J., eds. Infectious diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd.; 1999; chapt. 27: 27.1–27.10.
26. Ratchina S., Kozlov R., Shal E. et al. Role of Legionella pneumophila in aetiology of hospitalized adults patients with CAP in Russia. In: Proceedings of European Respiratory Society annual congress. Stockholm, Sweden, Sept. 15–19, 2007. Stockholm; 2007, abs. E3930.

Поступила 03.10.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002-02

Э.В.Захарова

Клинико-функциональная характеристика респираторного теплообмена и холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск

E.V.Zakharova

Clinical and functional features of respiratory heat exchange and cold airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma and chronic polypous rhinosinusitis

Summary

The aim of the study was to investigate airway conditioning function and cold hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma (BA) and nasal polyps. One hundred and eleven asthma patients with or without chronic polypous rhinosinusitis (CPR) were examined. Respiratory heat exchange and cold airway hyperresponsiveness were assessed using thermometry of expired air during quiet breathing and isocapnic hyperventilation with cold air in comparison with a group of healthy persons. The conditioning nasal function was worsened in BA patients with CPR. Disorders of nasal heat exchange led to decreased temperature of the exhaled air during quiet breathing and cold hyperventilation. These disorders were closely related to increased frequency and severity of cold airway hyperresponsiveness.

Резюме

Целью исследования было изучение особенностей кондиционирующей функции и холодовой реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) с полипами носа. Обследованы 111 больных БА без патологии верхних дыхательных путей и в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом (ХПР). Проведена оценка респираторного теплообмена и холодовой гиперреактивности дыхательных путей по результатам термометрии выдыхаемого воздуха при спокойном дыхании и при изокапнической гипервентиляции холодным воздухом в сравнении с группой здоровых лиц. Обнаружено нарушение кондиционирующей функции носа у больных БА с ХПР. Расстройства теплообмена в носовой полости проявлялись снижением температуры выдыхаемого воздуха при спокойном дыхании через нос и при холодовой гипервентиляционной нагрузке. Нарушения респираторного теплообмена оказались тесно связанными с нарастанием частоты и степени выраженности холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Бронхиальная астма (БА), сочетающаяся с пролиферативной патологией верхних дыхательных путей, в первую очередь, с хроническим полипозным риносинуситом (ХПР), заслуживает особого внимания. Известно, что полипы носа усиливают проявления БА [1]. Сочетанные риносинуситы оказывают существенное влияние на характер течения БА [2].

В основе взаимодействия верхних и нижних дыхательных путей лежат нейрорефлекторные механизмы регуляции [3]. Давно известна роль носового сопротивления в формировании тонуса воздухоносных путей [4]. Этот фактор сохраняет свое значение и при охлаждении. Холодный воздух, сужая носовые ходы, увеличивает сопротивление потоку. Малая удельная теплоемкость и плотность воздуха дают возможность быстрых изменений его температуры в завихрениях и турбулентностях потока в верхних дыхательных путях [5]. Одновременно происходит увлажнение выдыхаемого воздуха за счет испарения влаги из слоя секрета, покрывающего респираторный тракт. В течение этого процесса дыхательные пути охлаждаются в результате конвекции и испарения. В какой мере эти процессы нарушаются при полипозном риносинусите у больных БА, остается неизвестным.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей кондиционирующей функции и холодовой реактивности дыхательных путей у больных БА с сочетанным хроническим полипозным риносинуситом (ХПР).

Материалы и методы

Были обследованы 111 больных БА в возрасте от 18 до 53 лет с длительностью заболевания от 1 года до 27 лет. Для сравнительной характеристики изменений вентилиционной и кондиционирующей функций носа обследована также группа 26 здоровых добровольцев (10 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 18 до 52 лет, у которых были измерены носовое сопротивление, температура выдыхаемого воздуха и изменения параметров поток—объем форсированного выдоха в ответ на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом (ИГХВ).

Для изучения клинико-функциональных особенностей течения БА с сопутствующим ХПР из общего количества больных были выделены 2 группы пациентов. В 1-ю группу (группу сравнения) вошли 25 больных БА без клинико-рентгенологических

признаков патологии верхних дыхательных путей, во 2-ю — 86 больных БА с сопутствующим ХПР. Распределение больных по степени тяжести БА в группах было следующим: в 1-й группе — 4 (16 %) пациента с интермиттирующим течением, 6 (24 %) — с легким персистирующим течением, 15 (60 %) — со средней степенью тяжести; во 2-й группе — 11 (13 %), 19 (22 %) и 56 (65 %) больных соответственно. Достоверных различий в распределении пациентов по степени тяжести в обследуемых группах не было.

Холодовую бронхопровокационную пробу проводили с помощью устройства для охлаждения вдыхаемого воздуха. В течение 3 мин с заданным уровнем вентиляции (60 % от должной максимальной вентиляции легких) ингалировали охлажденную до -20°C воздушную смесь, содержащую 5 % CO_2 . До и после окончания пробы регистрировали параметры кривой поток-объем форсированного выдоха: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 50 и 75 % жизненной емкости легких (МОС₅₀ и МОС₇₅ соответственно). Проба считалась положительной, если сразу после ингаляции холодного воздуха ОФВ₁ уменьшался более чем на 10 % от исходного уровня.

Температуру вдыхаемого ($t^{\circ}_{\text{вд.}}$) и выдыхаемого ($t^{\circ}_{\text{выд.}}$) воздуха регистрировали с помощью термодатчика МТ-57, вмонтированного в загубник и носовую маску.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены значения температуры воздуха при спокойном дыхании через нос у больных 1-й и 2-й групп в сравнении со здоровыми.

$t^{\circ}_{\text{вд.}}$ соответствовала комнатной и достоверно не различалась между группами (табл. 1). $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ при спокойном дыхании через нос у больных БА достоверно не отличалась от здоровых, в то время как наличие сопутствующего ХПР сопровождалось достоверным падением $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ по сравнению как с 1-й группой, так и с группой контроля. Разность $t^{\circ}_{\text{вд.}}$ и $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ (Δt°) у больных с ХПР соответственно уменьшалась и достоверно отличалась от этого показателя у больных 1-й группы.

Таблица 1
Результаты пневмотермометрии при спокойном дыхании через нос ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
$t^{\circ}_{\text{вд.}}, ^{\circ}\text{C}$	$24,61 \pm 0,94$	$24,32 \pm 0,76$ $p > 0,05$	$24,45 \pm 0,87$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
$t^{\circ}_{\text{выд.}}, ^{\circ}\text{C}$	$32,71 \pm 0,29$	$32,94 \pm 0,35$ $p > 0,05$	$30,73 \pm 0,47$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
$\Delta t^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	$8,10 \pm 0,69$	$8,62 \pm 0,52$ $p > 0,05$	$6,28 \pm 0,54$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p — уровень значимости различий с контрольной группой, p_1 — с 1-й группой.

При дыхании через рот $t^{\circ}_{\text{вд.}}$ и $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ существенно не различались ни в одной из групп: $t^{\circ}_{\text{вд.}}$ в 1-й группе в среднем составила $22,90 \pm 0,64^{\circ}\text{C}$, во 2-й — $23,14 \pm 0,87^{\circ}\text{C}$ (в контрольной группе — $23,06 \pm 0,76^{\circ}\text{C}$; $p > 0,05$), $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ соответственно — $32,73 \pm 0,21$; $32,60 \pm 0,19$ и $32,81 \pm 0,27^{\circ}\text{C}$ ($p > 0,05$).

По данным корреляционного анализа, у здоровых лиц обнаружена прямая линейная зависимость градиента температур выдыхаемого через нос воздуха с носовым сопротивлением потока ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а также с температурой тела ($r = 0,79$; $p < 0,01$) и физическими характеристиками вдыхаемого воздуха — температурой ($r = 0,69$; $p < 0,05$) и относительной влажностью ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Аналогичная зависимость установлена и при ротовом дыхании: r градиента $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ с бронхиальным сопротивлением составил $0,58$ ($p < 0,05$), с $t^{\circ}_{\text{вд.}}$ — $0,80$ ($p < 0,01$) и с относительной влажностью — $0,60$ ($p < 0,05$). При дыхании ртом исчезала зависимость $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ от температуры тела и максимальных скоростей потока на вдохе и выдохе при спокойном дыхании.

В 1-й группе при носовом дыхании тесная корреляция была обнаружена между Δt° и величиной носового сопротивления ($r = 0,67$; $p < 0,01$), исчезающая при наличии сопутствующего ХПР (во 2-й группе — $r = 0,29$; $p > 0,05$). Для получения максимальной термической нагрузки у 18 больных 1-й группы и 42 — 2-й группы выполняли пробу с ИГХВ. Уровень вентиляции при проведении пробы в группе здоровых был в среднем $72,5 \pm 9,0$ л/мин, что составило $103,2 \pm 9,3$ % от заданной минутной вентиляции, в 1-й группе — $53,3 \pm 6,1$ л/мин ($74,8 \pm 4,1$ %), во 2-й — $52,4 \pm 5,3$ л/мин ($70,4 \pm 6,7$ %). Никто из больных не смог адекватно выдержать требуемую вентиляционную нагрузку.

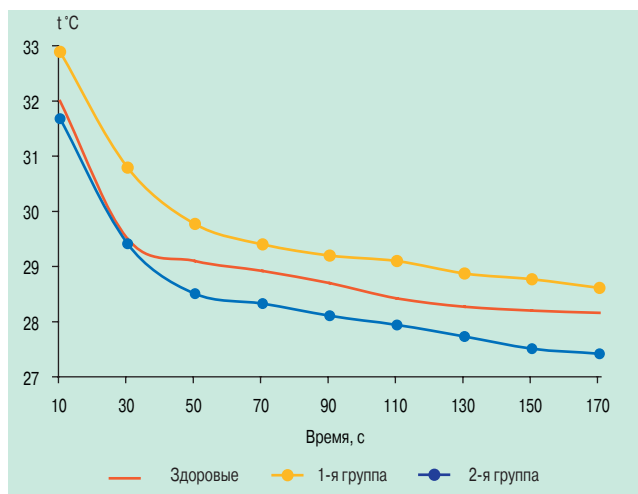
По результатам пневмотермометрии (табл. 2), $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ в конце ИГХВ у больных 2-й группы в среднем была достоверно ниже, чем в 1-й группе.

На рис. 1 показаны кривые изменения $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ в ходе выполнения пробы ИГХВ. На всем ее протяжении $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ в 1-й группе была выше, чем в контрольной, в то время как во 2-й группе она была систематически ниже, начиная с 50-й пробы.

Таблица 2
Параметры респираторного теплообмена при ИГХВ

Показатель	Контрольная группа ($n = 26$)	1-я группа ($n = 18$)	2-я группа ($n = 42$)
$t^{\circ}_{\text{вд.}}, ^{\circ}\text{C}$	$-18,47 \pm 0,35$	$-18,21 \pm 0,51$ $p > 0,05$	$-18,64 \pm 0,60$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
$\Delta t^{\circ}_{\text{выд.}}, ^{\circ}\text{C}$	$3,96 \pm 0,36$	$4,29 \pm 0,59$ $p > 0,05$	$4,28 \pm 0,43$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
$t^{\circ}_{\text{кон.}}, ^{\circ}\text{C}$	$28,16 \pm 0,65$	$28,61 \pm 0,31$ $p > 0,05$	$27,42 \pm 0,35$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: $\Delta t^{\circ}_{\text{выд.}}$ — разность температуры выдыхаемого воздуха в начале и конце ИГХВ; $t^{\circ}_{\text{кон.}}$ — температура выдыхаемого воздуха в конце ИГХВ; p — уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой, p_1 — с 1-й группой.

Рисунок. Динамика $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ на протяжении ИГХВ

Клинические проявления раздражения дыхательных путей после холодовой бронхопровокации в виде приступообразного кашля различной интенсивности, затруднения дыхания отмечались у 11 (61 %) больных 1-й группы и 32 (76 %) – 2-й группы (из 18 и 42 протестированных соответственно). При индивидуальной оценке данных ИГХВ диагностически значимое падение ОФВ_1 имелось у 15 больных 1-й группы и 38 – 2-й группы ($\chi^2 = 0,123$; $p > 0,05$).

Характер реакции дыхательных путей на ИГХВ в обеих группах был однонаправленным и характеризовался ухудшением бронхиальной проходимости, хотя степень данного ухудшения различалась (табл. 3). У больных 2-й группы отмечалось достоверно большее снижение ОФВ_1 и МОС_{50} спустя 1 мин после окончания холодовой бронхопровокационной пробы, чем у больных 1-й группы, что свидетельствовало о более выраженной холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Через 5 мин после провокации большая степень падения указанных параметров в группе больных с ХПР сохранялась, хотя и не достигала статистически достоверных различий с 1-й группой.

У больных БА без сопутствующего ХПР, как и в контрольной группе, зависимости между температурой выдыхаемого воздуха и степенью последующей обструкции дыхательных путей не было обнаружено. В группе больных БА с сочетанным ХПР установлена высокая степень прямой корреляции между конечной температурой выдыхаемого воздуха и падением ОФВ_1 после бронхопровокации ($r = 0,63$; $p < 0,01$), что указывает на роль нарушений кондиционирования воздуха в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей при БА с сопутствующим ХПР.

У больных БА без ХПР исходная величина МОС_{75} тесно коррелировала со степенью ее падения после холодовой бронхопровокации ($r = -0,43$; $p < 0,01$). В группе больных БА с сопутствующим ХПР степень падения ОФВ_1 сразу после пробы зависела от величины носового сопротивления и температуры выдыхаемого через нос воздуха при спокойном дыхании: соответственно $r = -0,43$ ($p < 0,05$) и $r = 0,37$ ($p < 0,05$).

При индивидуальной оценке полученных данных измененная реактивность дыхательных путей на воздействие холодным воздухом, верифицированная по данным ИГХВ, выявлена у 15 (83 %) больных 1-й группы и у 39 (93 %) – 2-й группы.

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружено нарушение кондиционирующей функции носа у больных БА с ХПР. Расстройства теплообмена в носовой полости проявлялись снижением $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ при спокойном дыхании через нос. Если в 1-й группе больных БА была обнаружена тесная корреляция между Δt° при носовом дыхании и величиной носового сопротивления ($r = 0,67$; $p < 0,01$), то при наличии сопутствующего ХПР она исчезала ($r = 0,29$ – во 2-й группе; $p > 0,05$). Это означает, что нарушение теплообмена в носовой полости при ХПР связано с тем, что при формировании полипов значительно снижается теплопроводность слизистой оболочки в связи с ее утолщением, отеком, уменьшением степени васкуляризации.

Использование пробы с ИГХВ через рот позволило выявить скрытые нарушения кондиционирующей функции и нижних дыхательных путей. Так, $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ в конце пробы ИГХВ у больных с ХПР была достоверно ниже, чем у больных БА без ХПР. По данным литературы известно, что для БА, в отличие от хронического бронхита, не характерно нарушение кондиционирующей функции дыхательных путей в связи с особенностями персистирующего

Таблица 3
Реакция дыхательных путей на ИГХВ (% от исходной величины)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
$\Delta \text{ПОС}$ через 1 мин	$1,0 \pm 2,3$	$-22,3 \pm 4,0$ $p < 0,001$	$-24,7 \pm 3,7$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
$\Delta \text{ПОС}$ через 5 мин	$-2,9 \pm 2,2$	$-22,1 \pm 3,6$ $p < 0,001$	$-26,3 \pm 3,3$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
$\Delta \text{ОФВ}_1$ через 1 мин	$-2,7 \pm 1,5$	$-17,3 \pm 2,1$ $p < 0,001$	$-24,3 \pm 2,4$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
$\Delta \text{ОФВ}_1$ через 5 мин	$-4,4 \pm 1,8$	$-17,1 \pm 2,3$ $p < 0,01$	$-22,3 \pm 2,4$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{50}$ через 1 мин	$-9,7 \pm 3,6$	$-25,7 \pm 3,4$ $p < 0,05$	$-38,3 \pm 3,6$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{50}$ через 5 мин	$-3,5 \pm 4,2$	$-26,1 \pm 4,4$ $p < 0,01$	$-37,4 \pm 4,0$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{75}$ через 1 мин	$-3,6 \pm 5,1$	$-27,4 \pm 3,9$ $p < 0,001$	$-35,2 \pm 3,8$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{75}$ через 5 мин	$-2,1 \pm 6,7$	$-26,8 \pm 4,8$ $p < 0,01$	$-36,0 \pm 4,2$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой, p_1 – с 1-й группой.

воспаления [6]. Последнее сопровождается повышенной васкуляризацией слизистой оболочки дыхательных путей и некоторым усилением респираторного теплообмена. Действительно, в проведенных исследованиях значения $t^{\circ}_{\text{выд.}}$ по ходу ИГХВ в 1-й группе были систематически выше, чем у здоровых людей. В то же время у пациентов с ХПР они приближались к значениям, установленным у больных хроническим бронхитом [6]. Это свидетельствовало о том, что и в трахеобронхиальном дереве у больных БА при сопутствующем ХПР ускоряются процессы ремоделирования, приводящие к снижению кондиционирующих способностей дыхательных путей.

Нарушения респираторного теплообмена у больных БА с ХПР оказались тесно связаны с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Как известно, измененная бронхиальная реактивность на вдыхание холодного воздуха весьма характерна для больных БА [6]. Она проявляется совокупностью клинических симптомов, основными из которых являются затруднение дыхания, удушье, кашель. Полученные данные свидетельствуют, что при присоединении ХПР частота и степень выраженности холодовой гиперреактивности дыхательных путей нарастает. Меняется и симптоматика ее проявлений в сторону увеличения частоты признаков дисфункции носа.

Заключение

Таким образом, течение БА, сочетающейся с ХПР, характеризуется формированием нарушений конди-

ционирующей функции и проходимости носа, скрытыми нарушениями респираторного теплообмена в нижележащих дыхательных путях, а также связанным с ними усилением холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Литература

1. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention: Revised 2006. Available at: www.ginasthma.org
2. Dursun A.B., Sin B.A., Dursun E. et al. Clinical aspects of the link between chronic sinonasal diseases and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 510–515.
3. Буков В.А., Фельбербаум Р.А. Рефлекторные влияния с верхних дыхательных путей. М.: Медицина; 1980.
4. Плужников М.С., Рязанцев С.В. Роль верхних дыхательных путей в физиологии и патологии бронхолегочной системы. В кн.: Путов Н.В. (ред.). *Болезни органов дыхания: Руководство для врачей.* М.: Медицина; 1989; т. 1: 101–112.
5. Proctor D.F., Andersen J. The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982.
6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клинико-функциональная характеристика холодовой гиперреактивности дыхательных путей при хронических болезнях органов дыхания. В кн.: XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского респираторного общества, С.-Петербург, 14–17 нояб. 2006 г.: Сборник трудов конгресса. СПб.; 2006. 56.

Поступила 12.09.08

© Захарова Э.В., 2008

УДК [616.248-06:616.24-002.2]-092

Т.В.Смирнова, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН", Благовещенск

T.V.Smironova, Yu.M.Perelman, V.P.Kolosov

Vascular reactivity in patients with bronchial asthma

Summary

Ultrasound investigation was done in 96 patients with bronchial asthma to define changes in endothelium-dependent and endothelium-independent reactivity of brachial artery and their relations to central and pulmonary hemodynamics as well as to the airway reactivity. Tests with reactive hyperemia and nitroglycerine revealed disorders of vascular reactivity (decrease in endothelium-dependent and endothelium-independent brachial artery dilation) which progressively worsened while severity of the disease increased. Dilation disorders in the systemic circulation closely related to the left ventricle diastolic dysfunction, increased total pulmonary vascular resistance and the airway reactivity.

Резюме

С целью выявления изменений эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности плечевой артерии и ее взаимосвязи с центральной и легочной гемодинамикой, а также с реактивностью дыхательных путей проведено ультразвуковое исследование у 96 больных бронхиальной астмой. По данным проб с реактивной гиперемией и с нитроглицерином установлено нарастающее со степенью тяжести заболевания нарушение сосудистой реактивности, проявлявшееся в снижении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой дилатации плечевой артерии. Нарушение дилатационной способности сосудов большого круга кровообращения оказалось тесно связано с диастолической дисфункцией левого желудочка, повышением общего легочного сосудистого сопротивления и реактивностью дыхательных путей.

Ключевым фактором, определяющим возникновение гемодинамических расстройств при бронхиальной астме (БА), принято считать нарушения бронхиальной проходимости, приводящие к альвеолярной гипоксии, повышению легочного сосудистого сопротивления, легочной артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда правого желудочка и его дилатации [1].

Неизбежное вовлечение гемодинамики в большом круге кровообращения в общие компенсаторные реакции при прогрессировании БА может в значительной степени формировать клиническую картину заболевания [2]. Наименее исследована проблема измененной сосудистой реактивности, тесно связанной с нарушениями гладкомышечного комплекса и функции эндотелия [3, 4]. Эндотелиальная дисфункция через NO-зависимые механизмы способна существенно модулировать гемодинамику и может являться самостоятельным патогенетическим механизмом БА, влияющим и на трофику бронхиальной стенки [5], и на изменение основных функциональных параметров сердечно-сосудистой системы. Цель настоящего исследования заключалась в изучении изменений эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности плечевой артерии у больных БА и ее взаимосвязи с центральной и легочной гемодинамикой, а также с реактивностью дыхательных путей.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-физиологическое обследование 96 больных БА в стадии обострения,

разделенных на 3 группы. В 1-ю группу (35 человек) вошли 18 больных с легким интермиттирующим течением и 17 — с легким персистирующим течением БА (средний возраст — $28,0 \pm 1,8$ года), во 2-ю группу — 35 пациентов со средней степенью тяжести БА (средний возраст — $40,5 \pm 1,6$ года), в 3-ю группу — 26 больных с тяжелым течением БА (средний возраст — $45,5 \pm 3,1$ года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст — $31,6 \pm 2,1$ года).

Для изучения сосудистой реактивности плечевой артерии (ПА) проводили пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация — ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация — ЭНВД). Исследование выполняли на ультразвуковом сканере SSD-1700 (Aloka, Япония), оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Для получения изображения ПА, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовалась стандартная методика проведения проб [6]. Датчик располагали на плече в продольном направлении на 2–15 см выше локтевой ямки. Диаметр сосуда измеряли, помещая курсор на внутреннюю поверхность комплекса интимомедиа по передней и задней стенке (по отношению к поверхности датчика) сосуда в систоле (Дс) и диастоле (Дд) в покое, во время реактивной гиперемии (через 60 с после декомпрессии) и в течение 5 мин после приема нитроглицерина. Изменение диаметра выражали как процентное отношение полученного в результате механического и фармакологического воздействия диаметра к исходному, принятому за 100 %. Эндотелий-зависимый ответ формировали

при проведении пробы с реактивной гиперемией. На верхнюю треть плеча, проксимальнее изучаемого участка, накладывали манжету, систолическое давление в которой нагнеталось до 250 мм рт. ст., что приводило к блокированию кровотока в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызвали быструю декомпрессию (последующим сдуванием манжеты).

Реакция расценивалась как нормальная, если прирост диаметра был $\geq 10\%$ от исходного диаметра, и как патологическая, когда прирост составлял $< 10\%$, либо не было динамики изменения диаметра, либо возникала констрикторная реакция [7].

Реактивную гиперемию рассчитывали как процентное отношение полученной в результате механического воздействия величины максимальной скорости кровотока (МСК) к исходной, принятой за 100 %. Эндотелий-независимый ответ изучали на фоне приема 0,5 мг нитроглицерина сублингвально в течение 5 мин. Реакция расценивалась как нормальная, если прирост диаметра был $\geq 17\%$, и как патологическая, если прирост составлял $< 17\%$, либо не было выявлено изменение диаметра, либо возникала констрикторная реакция [7]. Промежуток времени между пробами составлял 10–15 мин.

Изучение параметров центральной гемодинамики проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате SSD-1700 (Aloka, Япония) в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц. Оценку состояния диастолической функции миокарда правого и левого желудочков проводили по анализу спектра транстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков [8]. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) определяли по методу A. Kitabatake et al. [9]. Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) рассчитывали с учетом полученного значения СрДЛА. Исследование вентиляционной функции легких проводили путем спирометрии форсированного выдоха с анализом кривой поток–объем на аппарате *Ultrascreen* (Erich Jaeger,

Германия) в утренние часы, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок, а также дискриминантного и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

У больных всех 3 групп исходный диаметр ПА в систоле был больше, чем в контрольной, увеличиваясь с нарастанием степени тяжести БА. Степени статистической достоверности различия достигали во 2-й и 3-й группах, а в диастоле — в 3-й группе (табл. 1). При межгрупповом анализе выявлено, что исходный диаметр ПА в систоле и диастоле был достоверно больше во 2-й и 3-й группах, по сравнению с 1-й.

Значения ЭЗВД в систоле между группами больных статистически достоверно не различались, в то время как в диастоле они были достоверно ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й. Прирост МСК в ходе пробы с реактивной гиперемией также снижался пропорционально повышению степени тяжести БА, имея статистически высоко достоверные различия по сравнению с контрольной группой. Наименьший прирост зарегистрирован в группе с тяжелым течением БА.

При внутригрупповом анализе эндотелий-зависимой реактивности ПА установлено, что по мере нарастания степени тяжести БА увеличивалось число больных, у которых отсутствовали изменения диаметра ПА в ответ на пробу с реактивной гиперемией (рис. 1, 2). В 1-й группе патологическая реакция ПА на напряжение сдвига в систоле была установлена у 40 % больных (у 4 пациентов не было динамики изменения диаметра, у 10 прирост составил $< 10\%$), в диастоле — у 34 % (у 4 пациентов динамики изменения диаметра ПА не было, у 8 был прирост $< 10\%$). Во 2-й группе патологическая реакция ПА на напря-

Таблица 1
Ультразвуковые параметры ПА до и после пробы с реактивной гиперемией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дс, мм	$3,37 \pm 0,08$ $4,03 \pm 0,09$	$3,47 \pm 0,07$ $4,06 \pm 0,11$	$3,87 \pm 0,11$ $4,32 \pm 0,11$	$4,06 \pm 0,18$ $4,40 \pm 0,17$
<i>p</i>		$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,001$ $< 0,05$	$< 0,01$ $> 0,05$
Дд, мм	$2,98 \pm 0,18$ $3,41 \pm 0,18$	$3,05 \pm 0,10$ $3,32 \pm 0,13$	$3,50 \pm 0,19$ $3,75 \pm 0,22$	$3,72 \pm 0,18$ $3,59 \pm 0,16$
<i>p</i>		$> 0,05$ $> 0,05$	$> 0,05$ $> 0,05$	$< 0,01$ $> 0,05$
МСК, м/с	$0,70 \pm 0,02$ $1,33 \pm 0,11$	$0,62 \pm 0,04$ $0,92 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,03$ $0,65 \pm 0,06$	$0,54 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,05$
<i>p</i>		$> 0,05$ $< 0,01$	$< 0,001$ $< 0,001$	$< 0,001$ $< 0,001$
ЭЗВД в систоле, %	$18,07 \pm 2,21$	$14,38 \pm 2,42$	$12,25 \pm 1,31^*$	$9,41 \pm 2,64^*$
ЭЗВД в диастоле, %	$16,06 \pm 2,78$	$9,22 \pm 2,57$	$5,78 \pm 3,09^*$	$-3,21 \pm 1,94^{***}$
Прирост МСК, %	$184,6 \pm 12,9$	$140,9 \pm 6,5^{**}$	$135,1 \pm 6,6^{**}$	$124,7 \pm 5,5^{***}$

Примечание: вверху – показатели до пробы, внизу – после пробы с реактивной гиперемией; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (значимость различия с контрольной группой).

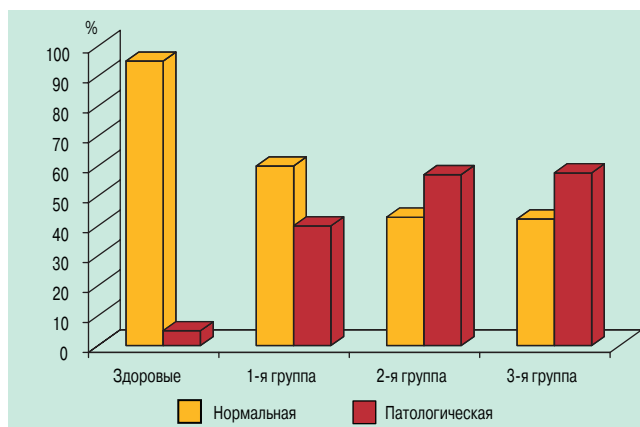


Рис. 1. Характер эндотелий-зависимой реактивности ПА в систолу у больных БА различной степени тяжести (% от общего количества в группе)



Рис. 2. Характер эндотелий-зависимой реактивности ПА в диастолу у больных БА различной степени тяжести (% от общего количества в группе)

жение сдвига в систолу была выявлена у 57 % больных (у 2 пациентов динамика не отмечена, у 14 прирост был $< 10\%$, у 4 возникала констрикторная реакция), в диастолу — у 57 % (у 2 пациентов динамики изменения диаметра ПА не было, 14 пациентов имели прирост $< 10\%$, и у 4 отмечена констрикторная реакция). В 3-й группе патологическая реакция ПА на напряжение сдвига в систолу была зарегистрирована у 58 % больных (у 4 пациентов динамика изменения диаметра не отмечена, у 3 был прирост $< 10\%$, и у 8 возникала вазоконстрикторная реакция), в диастолу — в 100 % случаев (у 5 пациентов динамики

изменения диаметра ПА не было, у 13 пациентов был прирост $< 10\%$, и у 8 — вазоконстрикторная реакция). Вазоконстрикторная реакция у больных 2-й и 3-й групп свидетельствовала о нарушении нормальной реакции ПА на напряжение сдвига.

Динамика изменения Дс ПА у больных БА в ходе пробы с нитроглицерином представлена в табл. 2. В течение всей пробы прирост диаметра ПА у больных БА, по сравнению с группой контроля, демонстрировал выраженную тенденцию к статистическому снижению, достигавшую степени статистической достоверности во 2-й группе на 3-й и 5-й мин после сублингвального приема препарата. Максимальный диаметр ПА отмечен у здоровых и больных всех 3 групп на 3-й мин.

Анализируя индивидуальную ответную реакцию ПА на действие нитроглицерина, нужно отметить, что у больных БА она имела разную направленность, в отличие от контрольной группы, где была зарегистрирована исключительно в виде вазодилатации. Лишь у 1 здорового на 1-й мин пробы динамика отсутствовала.

Как показано на рис. 3, процент вазодилаторного ответа гладких мышц сосудистой стенки убывал с нарастанием степени тяжести течения БА, а процент патологических реакций увеличивался.

Примечательно, что степени снижения ЭНВД и ЭЗВД оказались сопоставимы. Это позволяет

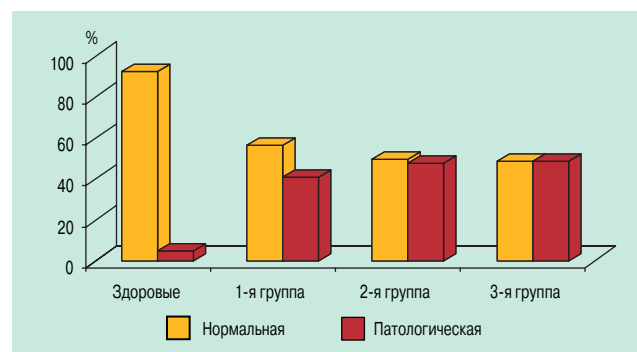


Рис. 3. Характер эндотелий-независимой реакции ПА у больных БА в ответ на пробу с нитроглицерином (% от общего количества в группе)

Таблица 2
Динамика Дс ПА (мм) и его изменений (Δ Дс, %) в ходе пробы с нитроглицерином ($M \pm t$)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	3-я группа (n = 26)
Дс, 1 мин	4,02 ± 0,18	3,98 ± 0,15	4,00 ± 0,18	4,34 ± 0,28
Дс, 2 мин	4,15 ± 0,17	4,19 ± 0,16	4,18 ± 0,19	4,51 ± 0,26
Дс, 3 мин	4,32 ± 0,19	4,33 ± 0,19	4,23 ± 0,22	4,80 ± 0,28
Дс, 4 мин	4,28 ± 0,18	4,16 ± 0,21	4,17 ± 0,22	4,59 ± 0,18
Дс, 5 мин	4,24 ± 0,16	4,13 ± 0,17	4,08 ± 0,23	4,34 ± 0,19
Δ Дс, 1 мин	13,18 ± 3,27	7,13 ± 2,11	5,52 ± 2,67	8,79 ± 3,15
Δ Дс, 2 мин	17,12 ± 2,94	11,36 ± 2,24	9,37 ± 2,77	13,38 ± 3,38
Δ Дс, 3 мин	23,65 ± 3,66	17,46 ± 2,69	10,12 ± 3,40*	17,83 ± 3,61
Δ Дс, 4 мин	19,50 ± 3,48	12,89 ± 3,39	10,07 ± 3,64	13,38 ± 4,93
Δ Дс, 5 мин	18,81 ± 2,89	12,87 ± 3,04	6,37 ± 3,64*	8,32 ± 4,56

Примечание: * — $p < 0,05$ (значимость различия с контрольной группой).

предположить, что нарушение реактивности сосудов при БА объясняется не только эндотелиальной дисфункцией, но и снижением чувствительности гладкомышечных клеток к нитроксидагическим стимулам.

Для выявления взаимосвязи нарушений сосудистой реактивности с кардиальной дисфункцией все больные БА были разделены на 2 группы по характеру ответной реакции на эндотелий-независимый стимул. В 1-ю группу вошли больные БА различной степени тяжести, у которых была выявлена нормальная ответная реакция (52 %), а во 2-ю группу — пациенты, у которых был зарегистрирован патологический ответ (48 %). Посредством дискриминантного анализа обнаружены 2 показателя, по которым вероятность различий выборок составила 99,2 %: толщина задней стенки левого желудочка в диастолу и соотношение скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка ($E / A_{лж}$). Используя дискриминантный анализ, было построено уравнение вида:

$$D = +6,877 \times E / A_{лж},$$

где D — дискриминантная функция, граничное значение которой составило 10,0. При $D < -10,0$ с высокой степенью вероятности может диагностироваться нарушение сосудистой реактивности. Данное уравнение отражает зависимость диастолической функции левого желудочка от дилататорной способности сосудов большого круга кровообращения у больных БА и может быть использовано для диагностики нарушений сосудистой реактивности по данным стандартного доплер-ЭхоКГ-исследования.

По данным корреляционного анализа выявлена тесная обратная зависимость ЭЗВД в диастоле и ОЛСС ($r = -0,75$; $p < 0,05$). При изучении корреляционных связей между показателями, характеризующими сосудистую реактивность и реактивность дыхательных путей, установлено, что дилататорная способность сосудов большого круга кровообращения находилась в обратно пропорциональной зависимости от дилататорной способности бронхов: коэффициент корреляции между ЭЗВД в диастоле и приростом объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в ответ на ингаляцию ипратропиума бромида составил $-0,59$ ($p < 0,01$). Из показателей, характеризующих эндотелий-независимую реактивность, диаметр ПА на 1, 2 и 3-й мин в пробе с нитроглицерином имел прямую связь с Δ мгновенной объемной скорости после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в ответ на ингаляцию фенотерола (соответственно $r = 0,38$ при $p < 0,05$; $r = 0,39$ при $p < 0,05$; $r = 0,38$ при $p < 0,05$).

Диаметр ПА на 2-й мин пробы с нитроглицерином прямо зависел от Δ ОФВ₁ в ответ на ингаляцию ипратропиума бромида ($r = 0,45$; $p < 0,05$) и от Δ мгновенной объемной скорости после выдоха 25 % ФЖЕЛ ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, у больных БА выявлено прогрессирующее нарушение сосудистой реактивности в большом круге кровообращения, преимущественно связанное с функциональными изменениями гладкомышечного комплекса и проявляющееся снижением дилататорной способности ПА в ответ на эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый стимулы. Изменения сосудистой реактивности в большом круге кровообращения у больных БА взаимосвязаны с нарушениями легочной и системной гемодинамики, а также с реактивностью дыхательных путей.

Литература

1. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 11–21.
2. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89: 225–230.
3. Ребров А.П., Кароли Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 2: 38–44.
4. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2004; 5: 36–39.
5. Hashimoto M., Tanaka H., Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD. Chest 2005; 127: 965–972.
6. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39 (2): 257–265.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное Время, 2003.
8. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC / AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42 (5): 954–970.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 1983; 68: 302–309.

Поступила 05.06.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-07:616.13/.14-092

Л.П.Сычева, М.М.Бяхова, Г.М.Земляная, М.А.Коваленко, С.М.Шереметьева

Цитогенетические показатели, пролиферация и апоптоз эпителиальных клеток у детей, больных бронхиальной астмой

ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сытина РАМН, Москва

L.P.Sycheva, M.M.Biakhova, G.M.Zemlyanaya, M.A.Kovalenko, S.M.Sheremetyeva

Cytogenetic indexes, proliferation and apoptosis in epithelial cells of children with bronchial asthma

Summary

Karyological analysis of buccal epithelial cells obtained from 70 children with atopic asthma and 90 non-asthmatic children living in Tula was performed. Asthma children had higher rate of cytogenetic lesions (portions of cells with micronuclei and protrusions were 2.22 % vs 1.66 % in controls; $p < 0.05$) and apoptosis (14.3 % and 11.0 %, respectively; $p < 0.001$) in buccal epithelial cells. The lesions were more prominent in exacerbation and in severe asthma. Alterations of buccal epithelial cells corresponded to those in other tissues, in particular bronchial epithelial cells; this fact confirms similar lesions in these cell populations in asthmatic patients.

Резюме

Проведен полный кариологический анализ буккального эпителия у 70 детей, страдающих atopической бронхиальной астмой (БА) и 90 детей из группы сравнения, проживающих в Туле. У детей с atopической БА повышен уровень цитогенетических нарушений (доля клеток с микроядрами и протрузиями составила 2,22 и 1,66 % соответственно; $p < 0,05$) и апоптоза клеток буккального эпителия (14,3 и 11,0 %; $p < 0,001$). Более выраженные изменения отмечены в период обострения и при тяжелом течении заболевания. Изменения буккального эпителия соответствуют изменениям, выявленным при исследовании других клеточных популяций больных БА, в частности бронхиального эпителия, что свидетельствует об односторонних изменениях этих клеточных популяций в организме.

Современная диагностика, лечение и профилактика заболеваний основаны на углубленном изучении молекулярных и клеточных изменений, определяющих развитие патологических процессов. В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний. Так, среди взрослого населения она регистрируется в > 5 % случаев, а среди детей — примерно в 10 %. Общее число больных БА в стране приближается к 7 млн человек [1]. БА характеризуется хроническим воспалением воздухоносных путей, приводящим к функциональным и структурным изменениям бронхиальных тканей (т. н. ремоделирование дыхательных путей). Считают, что эти изменения связаны с образованием активных форм кислорода и азота [2]. Повышенный уровень цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови у больных БА также связывают с образованием активных радикалов. Применение антимуtagenного препарата позволяет продлить период ремиссии у таких пациентов [3]. Мы предположили, что образование активных форм кислорода и азота при БА является системным процессом и отражается на других клеточных популяциях, в частности клетках назального [4] и, по-видимому, буккального эпителия. Эту клеточную популяцию можно анализировать неинвазивным методом без дополнительного культивирования. В работе проведен анализ уровня цитогенетических нарушений, пролиферации и апоптоза эксфолиативных клеток буккального эпителия у детей с БА.

Материалы и методы

Проведен количественный кариологический анализ буккального эпителия детей, проживающих в Туле. Обследованы 90 детей из контрольной группы (условно здоровые дети, не страдающие хроническими заболеваниями, без патологии бронхолегочной системы и аллергических реакций) и 70 детей с atopической БА. Дети с БА не получали лечения кортикостероидами, приступы заболевания у них снимали β_2 -агонистами. Соответствие детей по полу было приблизительно одинаковым. Средний возраст детей в контрольной группе составил 12 лет, в группе больных БА — 9,4 года. Корреляция исследуемых показателей с возрастом и полом у детей с БА не выявлена.

Исследовали мазки клеток буккального эпителия, полученные из соскоба со слизистой оболочки щеки. Подготовка препаратов, анализ и оценка кариологических показателей проведена в соответствии с Методическими рекомендациями "Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека" [5, 6]. Препараты фиксировали в смеси этанола и уксусной кислоты и окрашивали ацетоорсеином и светлым зеленым. В закодированных препаратах каждого ребенка анализировали по 1 000 клеток и определяли количество клеток с микроядрами, протрузиями, ядром атипичной формы, со сдвоенным ядром, с кариопикнозом, кариорексисом, кариолизисом, 2-ядерных клеток. Микроядро — небольшое ($1/3$ диаметра

ядра), округлое, с четким контуром ДНК-содержащее образование за пределами основного ядра, состоящее из ацентрического фрагмента хромосомы и / или отставших на стадиях ана- и телофазы митоза одной или нескольких хромосом. Ядерные протрузии (*protrusion, broken eggs, nucleus buds*) — ДНК-содержащие образования, расположенные вне ядра в цитоплазме, шаровидной, нитевидной или иной формы, четко отграниченные от ядра и соединяющиеся с ним перемычкой. Ядра атипичной формы — все виды ядер, имеющие форму, отличающуюся от округлой или овальной и имеющие различного вида лопасти и "выбухания". 2-ядерная клетка — клетка с 2 отдельно лежащими ядрами. Клетка со сдвоенным ядром — клетка с 2 неразшедшимися ядрами (другое название — ядро с перетяжкой, ядро с насечкой). Предполагают, что такие сдвоенные ядра образуются в результате незавершенного митоза. Кариопикноз, кариорексис и кариолизис — поздние стадии деструкции ядра при гибели клетки. Учитывали клетки с неразрушенной, гомогенно окрашенной цитоплазмой, без вакуолизации, поэтому показатели поздних стадий деструкции ядра относили к показателям апоптоза [6]. Для каждого обследованного ребенка рассчитывали апоптотический индекс, соответствующий суммарной доле клеток с кариорексисом, кариопикнозом и кариолизисом (в %).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы *Statistica* для *Windows*. При межгрупповом сравнении показателей использовали непараметрический критерий χ^2 .

Результаты

Выявлено увеличение доли клеток с микроядрами, протрузиями и атипичной формой ядра на 42, 31 и

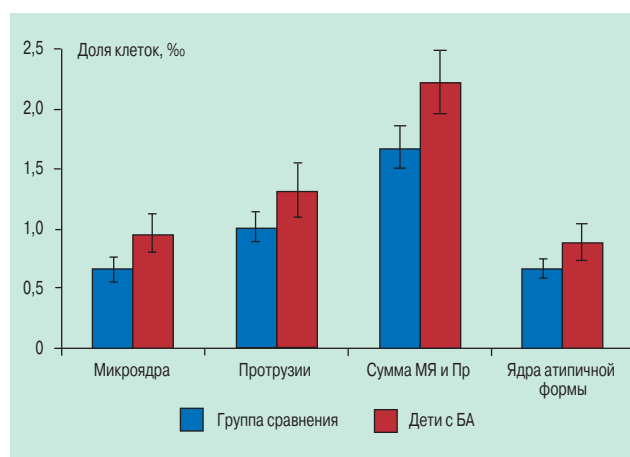


Рис. 1. Цитогенетические показатели у детей с БА и в контрольной группе

35 % соответственно, но в связи со значительной дисперсией показателей эти изменения не достоверны (табл. 1, рис. 1). Однако отмечено достоверное увеличение суммарной доли клеток с микроядрами и протрузиями у детей с БА (2,22 vs 1,66 % в контрольной группе; $p < 0,05$).

У больных детей достоверно повышены: доля клеток с перинуклеарной вакуолью (начало апоптоза) на 59 %, кариопикнозом — на 45 %, кариорексисом — на 41 % и полным лизисом ядра — на 21 %. Апоптотический индекс у детей с БА также достоверно выше (на 30 %), чем в контрольной группе (табл. 1, рис. 2).

Кариологические показатели у детей в зависимости от тяжести течения и периода БА отражены в табл. 2. Цитогенетические нарушения более выражены у детей с тяжелым течением БА. Доля клеток с микроядрами у них в 2,6 раза выше, а доля клеток с протрузиями, суммарно протрузиями и микрояд-

Таблица 1
Сравнение 2 групп детей по цитогенетическим показателям, показателям пролиферации и апоптоза ($M \pm m$)

Показатели, %	Контрольная группа (n = 90)	Больные БА (n = 70)	p
Цитогенетические показатели			
Клетки с микроядрами	0,66 ± 0,09	0,94 ± 0,13	0,0507
Клетки с протрузиями	0,99 ± 0,12	1,30 ± 0,21	0,0655
Клетки с микроядрами и протрузиями	1,66 ± 0,16	2,22 ± 0,27	0,0109 ^a
Клетки с ядром атипичной формы	0,66 ± 0,11	0,89 ± 0,17	0,0965
Показатели пролиферации			
Клетки с 2 ядрами	4,32 ± 0,25	4,59 ± 0,31	0,4073
Клетки с 3 ядрами	0,10 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,5444
Клетки со сдвоенными ядрами	1,33 ± 0,13	1,33 ± 0,14	0,9777
Все клетки с ≥ 2 ядрами	5,76 ± 0,31	6,00 ± 0,35	0,5444
Показатели деструкции ядра (апоптоза)			
Клетки с перинуклеарной вакуолью	11,80 ± 0,69	18,70 ± 1,78	0,0000 ^a
Клетки с кариопикнозом	1,34 ± 0,15	1,94 ± 0,27	0,0025 ^a
Клетки с кариорексисом	3,86 ± 0,41	5,44 ± 0,70	0,0000 ^a
Клетки с полным лизисом ядра	5,76 ± 0,61	6,95 ± 0,62	0,0031 ^a
Апоптотический индекс	11,00 ± 0,87	14,30 ± 1,21	0,0000 ^a

Примечание: ^a — $p < 0,01$.

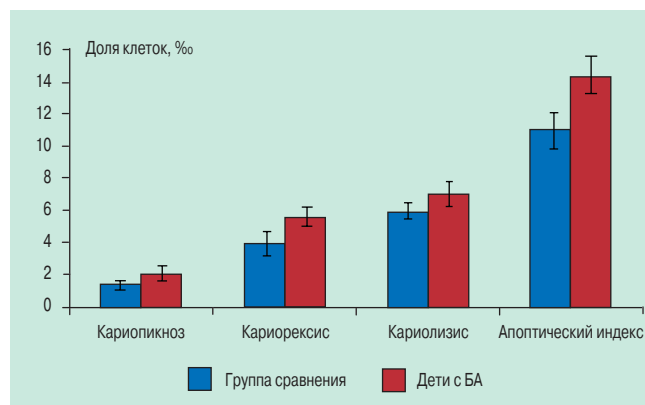


Рис. 2. Показатели поздней деструкции ядра у детей с БА и в контрольной группе

рами — в 1,6 и 2 раза выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Эти показатели у детей с тяжелым течением БА также выше, чем у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания. В то же время изменения показателей деструкции ядра клеток, особенно доля клеток с кариорексисом и апоптотический индекс, более выражены у детей со среднетяжелым течением БА в период обострения.

У детей со среднетяжелым течением БА оказалось возможным сравнить кариологические показатели в периоде ремиссии и обострения. Выявлено небольшое, но статистически незначимое повышение цитогенетических показателей у детей в период обострения. Все показатели деструкции ядра также были выше в период обострения, при этом значимыми были отличия следующих показателей: числа

клеток с перинуклеарной вакуолью (в 1,6 раза), доли клеток с кариорексисом (в 2,1 раза), апоптотического индекса (в 1,3 раза).

Показатели, косвенно отражающие пролиферацию (частота клеток со сдвоенными ядрами, 2 и 3 ядрами), не отличаются у детей с БА и в контрольной группе (табл. 1), а также у детей с разной степенью тяжести БА (табл. 2).

Обсуждение

У детей с атопической БА чаще встречались цитогенетические нарушения и апоптоз клеток буккального эпителия. Изменения были более выражены в период обострения и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Но и при легкой БА в периоде ремиссии суммарное число клеток с цитогенетическими нарушениями возросло в 1,7 раза, а апоптотический индекс — в 1,3 раза. Наши данные подтверждаются исследованиями, полученными на материале других клеточных популяций. У больных атопической БА повышалась частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах. При легком течении БА уровень цитогенетических нарушений был в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе, а при усугублении тяжести заболевания нарушения были более выраженными [3, 7]. Апоптоз лимфоцитов периферической крови также повышен в 1,4 раза [8] — возможно, как ответ на повреждение ДНК.

У больных БА повышался уровень ДНК-повреждений назальных эпителиоцитов [4]. Уровень цитогенетических нарушений в бронхиальном эпителии

Таблица 2

Сравнение цитогенетических показателей, показателей пролиферации и апоптоза у детей с БА разной степени тяжести в период ремиссии и обострения ($M \pm t$)

Показатели, %	Контрольная группа (n = 90)	БА, легкое течение, ремиссия (n = 14)	БА, среднетяжелое течение, ремиссия (n = 24)	БА, среднетяжелое течение, обострение (n = 24)	БА, тяжелое течение, обострение (n = 7)
Цитогенетические показатели					
Доля клеток с микроядрами	$0,66 \pm 0,09$	$1,51 \pm 0,39^a$	$0,76 \pm 0,17$	$0,58 \pm 0,16^b$	$1,71 \pm 0,47^{a,b,g}$
Доля клеток с протрузиями	$0,99 \pm 0,12$	$1,36 \pm 0,45$	$0,97 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,49^a$	$1,57 \pm 0,57$
Доля клеток с микроядрами и протрузиями	$1,66 \pm 0,16$	$2,80 \pm 0,71^a$	$1,73 \pm 0,32^b$	$2,10 \pm 0,56$	$3,29 \pm 0,57^{a,b}$
Доля клеток с ядром атипичной формы	$0,66 \pm 0,11$	$0,69 \pm 0,26$	$0,83 \pm 0,21$	$1,10 \pm 0,42^a$	$0,86 \pm 0,40$
Показатели пролиферации					
Доля клеток с 2 ядрами	$4,32 \pm 0,25$	$5,50 \pm 0,66$	$4,50 \pm 0,60$	$4,44 \pm 0,54$	$3,71 \pm 0,60$
Доля клеток с 3 ядрами	$0,10 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,10$	$0,04 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,06$	0
Доля клеток со сдвоенными ядрами	$1,33 \pm 0,13$	$1,37 \pm 0,32$	$1,44 \pm 0,26$	$1,23 \pm 0,22$	$1,43 \pm 0,57$
Сумма всех клеток с ≥ 2 ядрами	$5,76 \pm 0,31$	$7,01 \pm 0,60$	$5,99 \pm 0,71$	$5,76 \pm 0,61$	$5,14 \pm 0,91$
Показатели деструкции ядра (апоптоза)					
Доля клеток с перинуклеарной вакуолью	$11,80 \pm 0,69$	$26,7 \pm 7,01^a$	$12,70 \pm 1,52^b$	$20,20 \pm 2,14^{a,b,g}$	$18,00 \pm 4,10^{a,b,g}$
Доля клеток с кариопикнозом	$1,34 \pm 0,15$	$1,75 \pm 0,41$	$2,13 \pm 0,51^a$	$2,10 \pm 0,56^a$	$1,29 \pm 0,52$
Доля клеток с кариорексисом	$3,86 \pm 0,41$	$4,76 \pm 0,99$	$3,66 \pm 0,59$	$7,86 \pm 1,76^{a,b,g}$	$5,14 \pm 1,39^g$
Доля клеток с полным лизисом ядра	$5,76 \pm 0,61$	$7,64 \pm 1,45$	$6,77 \pm 1,19$	$7,00 \pm 1,08^a$	$6,00 \pm 1,07$
Апоптотический индекс	$11,00 \pm 0,87$	$14,10 \pm 2,05^a$	$12,6 \pm 1,77^a$	$17,00 \pm 2,66^{a,b,g}$	$12,4 \pm 2,80^g$

Примечание: ^a — достоверно отличается от контрольной группы, $p < 0,05$; ^b — достоверно отличается от легкого течения в ремиссии, $p < 0,05$; ^g — достоверно отличается от среднетяжелого течения в ремиссии, $p < 0,05$; ^c — достоверно отличается от среднетяжелого при обострении, $p < 0,05$.

больных atopической БА не определен, однако в ряде исследований установлено ускорение апоптоза бронхиальных клеток — это один из важных аспектов ремоделирования бронхиального эпителия при БА [9–11].

По современным представлениям, пусковым сигналом atopической БА является реакция иммуннокомпетентных клеток на аллергены, но основные процессы связаны с хроническим воспалением и изменением структурно-функционального состояния бронхов. Воспаление сопровождается макрофагальной реакцией и оксидативным стрессом, который характеризуется выработкой эндогенных активных форм кислорода и азота, дисбаланс которых оказывает прямое токсическое воздействие на различные отделы бронхолегочной системы [9]. Цитогенетические нарушения, выявленные у больных БА, по-видимому, происходят в результате действия этих активных радикалов [12]. Повреждение белков и ДНК активирует сигнальный путь p53 и апоптоз клеток бронхиального эпителия. Это приводит к их активному отторжению — вплоть до оголения базальной мембраны, которое является характерным признаком БА и усиливается при тяжелом течении и в периоды обострения [9, 11].

Отличия группы больных БА от контрольной группы по частоте клеток с микроядрами и протрузиями оказались недостоверны, однако интегральный цитогенетический показатель (суммарная частота клеток с микроядрами и протрузиями) позволил выявить статистически значимые отличия (рис. 1).

Результаты исследования дают возможность судить о последствиях выявленных кариологических изменений. В европейских ретроспективных исследованиях показана связь частоты хромосомных aberrаций с повышенным риском раковых заболеваний [13]. Эти данные позволяют предположить, что у больных БА также возможно развитие новообразований. И, действительно, в последние годы появились работы, указывающие на повышенный риск рака, ассоциированный с БА [14, 15].

Заключение

При исследовании буккального эпителия детей с atopической БА выявлено учащение цитогенетических нарушений и апоптоза, более выраженное в период обострения, а также при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Эти изменения соответствуют процессам, наблюдаемым при исследовании других клеточных популяций, в частности лимфоцитов периферической крови, назального и бронхиального эпителия больных БА, что свидетельствует об односторонних системных изменениях этих тканей в организме. Можно предположить, что оценка кариологического статуса, включающего анализ цитогенетических нарушений, показателей пролиферации и апоптоза буккального эпителия, может применяться как дополнительный метод не-

инвазивного контроля течения БА (в частности, состояния бронхиального эпителия).

Литература

1. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. архив 2001; 73 (3): 5–9.
2. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. J. Biochem. Mol. Biol. 2003; 36 (1): 95–109.
3. Семенов А.В. Хромосомная изменчивость и ее фармакологическая коррекция при atopической бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2003.
4. Fortoul T.I., Valverde M., Lopez M. et al. Single-cell gel electrophoresis assay of nasal epithelium and leukocytes from asthmatic and nonasthmatic subjects in Mexico City. Arch. Environ. Hlth 2003; 58 (6): 348–352.
5. Методические рекомендации "Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека". М.: Науч. совет РАМН и МЗ и СР РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды; 2005.
6. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. Мед. генетика 2007; 11: 3–11.
7. Линцов А.Е., Барабанова Е.Н., Федосеев Г.Б. Анализ цитогенетических нарушений в клетках больных бронхиальной астмой. В кн.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 0101.
8. Grzegorzczak J., Kowalski M.D., Pilat A., Iwaszkiewicz J. Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with perennial allergic asthma / rhinitis: relation to serum markers of apoptosis. Mediat. inflamm. 2002; 11: 225–233.
9. White S.R., Dorscheid D.R. Corticosteroid induced apoptosis of airway epithelium. A potential mechanism for chronic airway epithelial damage in asthma. Chest 2002; 122 (6): 278–274.
10. Bucchieri F., Puddicombe S.M., Lordan J.L. et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002; 27 (2): 179–185.
11. Trautmann A., Kruger K., Akdis M. et al. Apoptosis and loss of adhesion of bronchial epithelial cells in asthma. Int. Arch. Allergy Immunol. 2005; 138 (2): 142–150.
12. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (Роль свободно-радикальных процессов). Екатеринбург: Изд. ЕМНЦ ПОЗРПП МЗ РФ; 2003.
13. Hagmar L., Stromberg U., Bonassi S. et al. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. Cancer Res. 2004; 64: 2258–2263.
14. Brown D.W., Young K.E., Anda R.F. et al. Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II Mortality Study. J. Asthma 2005; 42 (7): 597–600.
15. Tennis P., Sherrill B., Fernandez C., Dolan C. Cancer risk in asthmatic populations. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005; 95 (4): 354–360.

Поступила 15.02.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-053.2-091.8

О.В.Моисеева

Влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков

ГОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия", Ижевск

О.В.Моисеева

Influence of the social and medical factors on tuberculosis morbidity in children and adolescents

Summary

Has studied influence of social and medical factors on tuberculosis morbidity in children and adolescents at Udmurt Republic. The study involved children and adolescents receiving preventive antituberculosis medications in 1990. Tuberculin testing was irregular in 73.2 % of children with tuberculosis. Preventive treatment was irregular or untimely in 76.1 % of children needed this therapy in spite of annual increase in number of children and adolescents treated preventively. In a half of cases, administration of preventive antibiotics did not consider local resistance of *Micobacterium tuberculosis*. Persons infected with tuberculosis generally had low educational level, poor living conditions and hazardous habits influencing on the local epidemiological situation. One third of persons infected with had low income.

Резюме

Изучено влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков Удмуртской Республики. Объектом исследования явились все дети и подростки, получавшие химиопрофилактику в 1990 г. Каждая исследуемая группа была разделена на подгруппы. Установлено, что в 73,2 % случаев среди детей и подростков, заболевших туберкулезом, отмечается нерегулярная туберкулинодиагностика. Несмотря на ежегодно увеличивающийся охват детей и подростков Удмуртской Республики химиопрофилактикой, в 76,1 % случаев данным контингентом она проводится либо нерегулярно, либо несвоевременно. У 1/2 детей и подростков, заболевших туберкулезом, химиопрофилактика проводится без учета бактериограммы источника туберкулезной инфекции. Установлено, что источники инфекции в очагах чаще всего имеют низкий уровень образования и вредные привычки, что в последующем влияет на степень их безопасного поведения в очаге туберкулезной инфекции. В 1/3 случаев у источников туберкулезной инфекции наблюдается низкий материальный достаток. Проживает данный контингент в неблагоприятных жилищно-бытовых и санитарно-гигиенических условиях, в состоянии скученности.

По некоторым данным, в очагах туберкулезной инфекции дети, не получившие химиопрофилактику (8,0–98,1 % – в Российской Федерации), заболевают чаще других [1, 2]. Химиопрофилактика среди детей, контактирующих с больными, проводится в 22,0–66,7 % случаев, но не всегда своевременно и регулярно [3, 4]. Низкая эффективность лечения позволяет предположить лекарственную резистентность возбудителя [5–7].

В социально неблагополучных семьях дети и подростки заболевают туберкулезом в 6 раз чаще [8]. По данным литературы, 42,5–64,5 % родителей в Российской Федерации подвержены хроническому или бытовому пьянству и являются носителями туберкулезной инфекции [9]. Отбывали наказание в исправительных учреждениях 11,0–15,6 % инфицированных. Многие представители этого контингента неадекватно относятся к лечению, 20,0 % ведут асоциальный образ жизни, 12,0 % являются безработными. Инфицированность детей и подростков, проживающих рядом с ними, в 1,3 раза выше, особенно в 1-й год после освобождения инфицированных из мест лишения свободы [10].

Более 77,0 % больных не проходят профилактическую флюорографию ≥ 2 лет. У 69,0 % наблюдается бактериовыделение и полости распада [11]. Часто они отказываются от госпитализации или лечатся

непродолжительно, выписываясь досрочно из-за нарушения режима. Носители инфекции не изолируются в отдельном помещении, им не выделяется дополнительная жилплощадь [12].

Цель исследования – изучить влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков в Республике Удмуртия.

Материалы и методы

Проведено сплошное исследование всех детей и подростков, получавших химиопрофилактику в 1990 г. В нем участвовали всего 1 200 человек: дети в возрасте от 0 до 14 лет и подростки от 15 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней. При этом в основную группу вошли 250 детей и 350 подростков, получивших химиопрофилактику, но заболевших туберкулезом. Контрольную группу составили 233 ребенка и 367 подростков, получивших химиопрофилактику, но не заболевших туберкулезом. Исследование полностью соответствовало биоэтическим нормам и правилам.

Каждая группа была разделена на следующие подгруппы: 1-я – дети из очага туберкулезной инфекции; 2-я – подростки из очага туберкулезной инфекции; 3-я – дети с "виражом" или нарастанием чувствительности к туберкулину; 4-я – подростки с "виражом" или нарастанием чувствительности

к туберкулину; 5-я — дети с гиперпробой; 6-я — подростки с гиперпробой; 7-я — дети с "виражом" и гиперпробой либо нарастанием чувствительности к туберкулину из очага туберкулезной инфекции; 8-я — подростки с "виражом" и гиперпробой либо нарастанием чувствительности к туберкулину из очага туберкулезной инфекции; 9-я — дети или подростки, инфицированные микобактериями туберкулеза.

Результаты и обсуждение

Анализ регулярности проведенной туберкулинодиагностики приведен в табл. 1. В основной группе у 73,2 % исследуемых туберкулинодиагностика была нерегулярной (чаще у детей и подростков с тубинфицированием), в контрольной группе, напротив, она выполнялась регулярно в 65,0 % случаев ($p > 0,1$). Таким образом, статистически значимые различия регулярности проведенной туберкулинодиагностики в сравниваемых группах не выявлены.

В табл. 2 представлены данные по полноте и своевременности химиопрофилактики. В основной группе у 76,1 % исследуемых (15,0 % из которых составили дети и подростки с тубинфицированием) проведенная химиопрофилактика была неполной или несвоевременной. В контрольной группе, напротив, химиопрофилактика была своевременной и полной в 74,5 % случаев ($p < 0,001$). Анализ показал наличие различий в сравниваемых группах по качеству проведенной химиопрофилактики.

Таблица 1
Регулярность туберкулинодиагностики

Подгруппы	Туберкулинодиагностика		Итого
	регулярная ($M \pm m$)	нерегулярная ($M \pm m$)	
Контрольная группа			
1-я	5,2 ± 0,9	4,0 ± 0,8	9,2
2-я	6,8 ± 1,0	4,0 ± 0,8	10,8
3-я	6,5 ± 1,0	4,0 ± 0,8	10,5
4-я	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	10,0
5-я	7,0 ± 1,0	4,0 ± 0,8	1,0
6-я	6,5 ± 1,0	4,0 ± 0,8	10,5
7-я	7,0 ± 1,0	4,0 ± 0,8	11,0
8-я	8,0 ± 1,1	2,0 ± 0,6	10,0
9-я	13,0 ± 1,4	4,0 ± 0,8	17,0
Всего	65,0 ± 2,0	35,0 ± 2,0	100,0
Основная группа			
1-я	2,5 ± 0,6	6,0 ± 1,0	8,5
2-я	3,0 ± 0,7	7,5 ± 1,1	10,5
3-я	2,3 ± 0,6	8,0 ± 1,1	10,3
4-я	2,0 ± 0,6	8,0 ± 1,1	10,0
5-я	3,3 ± 0,7	7,2 ± 1,1	10,5
6-я	3,5 ± 0,8	7,0 ± 1,0	10,5
7-я	3,2 ± 0,7	7,5 ± 1,1	10,7
8-я	4,0 ± 0,8	7,0 ± 1,0	11,0
9-я	3,0 ± 0,7	15,0 ± 1,5	18,0
Всего	26,8 ± 2,0	73,2 ± 2,0	100,0

Таблица 2
Полнота и своевременность химиопрофилактики

Подгруппы	Химиопрофилактика		Итого
	полная и свое- временная ($M \pm m$)	неполная и несвое- временная ($M \pm m$)	
Контрольная группа			
1-я	5,2 ± 0,9	4,0 ± 0,8	9,2
1-я	5,2 ± 0,8	4,0 ± 0,8	9,2
2-я	5,0 ± 0,9	5,5 ± 1,1	9,0
3-я	6,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	11,0
4-я	7,5 ± 1,1	2,3 ± 0,6	9,8
5-я	7,3 ± 1,1	3,2 ± 0,7	10,5
6-я	9,5 ± 1,2	1,0 ± 0,4	10,5
7-я	10,0 ± 1,2	1,0 ± 0,4	11,0
8-я	9,0 ± 1,2	2,0 ± 0,6	11,0
9-я	15,0 ± 1,5	3,0 ± 0,6	8,0
Всего	74,5 ± 1,8	25,5 ± 1,8	100,0
Основная группа			
1-я	4,2 ± 0,8	5,0 ± 0,9	9,2
2-я	4,0 ± 0,8	8,0 ± 1,1	12,0
3-я	3,0 ± 0,7	3,2 ± 0,7	6,2
4-я	2,0 ± 0,6	8,2 ± 1,1	10,2
5-я	2,0 ± 0,6	9,0 ± 1,2	11,0
6-я	2,2 ± 0,6	8,3 ± 1,1	10,5
7-я	3,2 ± 0,7	9,4 ± 1,2	10,2
8-я	1,0 ± 0,4	10,0 ± 1,2	11,0
9-я	2,3 ± 0,6	15,0 ± 1,5	17,3
Всего	23,9 ± 1,7	76,1 ± 1,7	100,0

Исследовалась зависимость между полнотой проведенной химиопрофилактики и динамикой угасания туберкулиновых проб в сравниваемых группах, используя метод Спирмена. Установлено, что с увеличением полноты и своевременности проведенной химиопрофилактики туберкулиновые пробы быстрее угасают; связь сильная положительная ($p < 0,001$).

Таблица 3
Проведение химиопрофилактики в зависимости от лекарственной устойчивости (ЛУ) инфицированного

Подгруппы	С учетом ЛУ ($M \pm m$)	Без учета ЛУ ($M \pm m$)	Нет данных по ЛУ ($M \pm m$)	Итого
Контрольная группа				
1-я	12,0 ± 2,1	4,5 ± 1,3	6,1 ± 1,5	22,6
2-я	15,0 ± 2,3	5,3 ± 1,4	5,3 ± 1,4	25,6
7-я	16,3 ± 2,4	8,1 ± 2,0	1,6 ± 0,8	26,0
8-я	9,7 ± 1,9	6,1 ± 1,5	10,0 ± 1,9	25,8
Всего	53,0 ± 3,2	24,0 ± 2,7	23,0 ± 2,7	100,0
Основная группа				
1-я	8,1 ± 1,7	14,2 ± 2,2	—	22,3
2-я	3,7 ± 1,2	8,1 ± 1,7	14,0 ± 2,2	25,8
7-я	1,6 ± 0,8	16,3 ± 1,4	8,1 ± 1,7	26,0
8-я	7,7 ± 1,7	12,2 ± 2,1	6,0 ± 1,5	25,9
Всего	21,1 ± 2,6	50,8 ± 3,2	28,1 ± 2,9	100,0

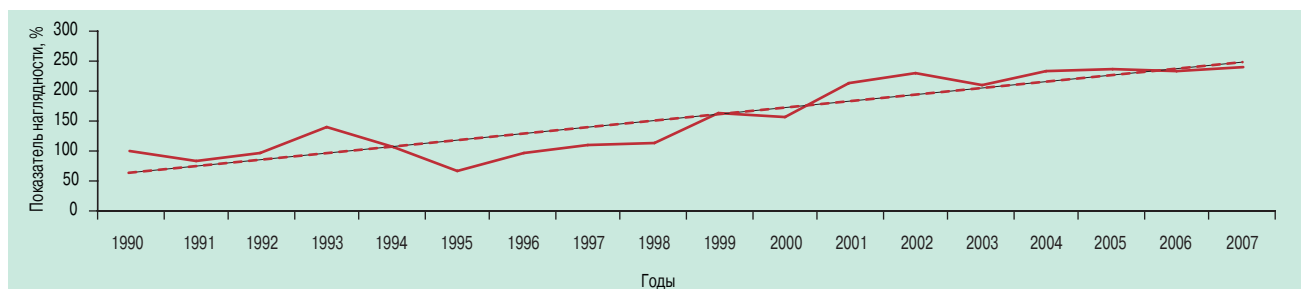


Рис. 1. Охват химиопрофилактикой детей, контактировавших с бактериовыделителями

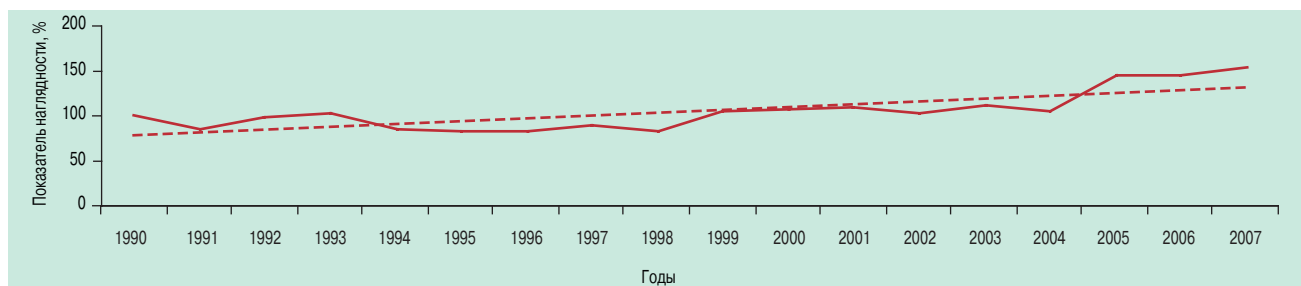


Рис. 2. Охват химиопрофилактикой детей, контактирующих с больными, не являющимися бактериовыделителями

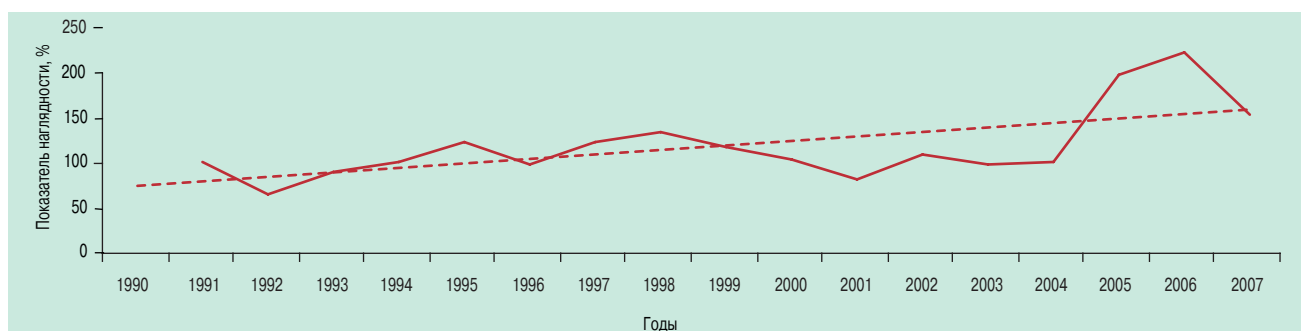


Рис. 3. Изоляция детей из очагов туберкулезной инфекции

На следующем этапе работы изучали зависимость между полнотой проведенной химиопрофилактики и временем возникновения заболевания, используя ту же методику. Выявлено, что чем полнее химиопрофилактика, тем дольше не развивается туберкулез; связь сильная положительная ($p < 0,001$).

Также было установлено, что чем позже начинается лечение "виража" туберкулиновой чувствительности, тем выше вероятность заболевания туберкулезом; связь сильная положительная ($p < 0,001$).

В табл. 3 представлены сведения по химиопрофилактике, по данным бактериограммы. В основной

Таблица 4
Уровень образования инфицированных

Подгруппы	Образование				Итого
	среднее общее ($M \pm m$)	среднее специальное ($M \pm m$)	неполное высшее ($M \pm m$)	высшее ($M \pm m$)	
Контрольная группа					
1-я	3,0 ± 1,3	3,0 ± 1,3	18,2 ± 3,0	6,0 ± 1,5	30,2
2-я	–	15,2 ± 2,8	9,1 ± 3,3	6,0 ± 1,5	30,3
7-я	–	5,0 ± 1,7	6,1 ± 1,8	7,0 ± 2,0	18,1
8-я	3,0 ± 1,3	6,1 ± 1,8	5,5 ± 2,0	6,8 ± 2,0	21,4
Всего	6,0 ± 1,8	29,3 ± 1,0	38,9 ± 3,8	25,8 ± 3,4	100,0
Основная группа					
1-я	23,0 ± 3,5	6,8 ± 2,0	0,6 ± 0,3	–	30,4
2-я	24,2 ± 3,3	3,0 ± 1,3	2,0 ± 1,0	1,2 ± 0,6	30,4
7-я	9,1 ± 3,3	9,1 ± 3,3	–	–	18,2
8-я	9,1 ± 3,3	9,1 ± 3,3	1,2 ± 1,6	1,3 ± 0,6	21,0
Всего	65,4 ± 3,7	28,0 ± 3,5	4,1 ± 1,5	2,5 ± 1,2	100,0

Таблица 5
Материальное положение инфицированных

Подгруппы	Материальное положение			Итого
	среднее ($M \pm m$)	ниже среднего ($M \pm m$)	выше среднего ($M \pm m$)	
Контрольная группа				
1-я	13,3 ± 2,6	6,1 ± 1,8	11,0 ± 2,4	30,4
2-я	12,1 ± 2,5	9,1 ± 2,2	9,1 ± 2,2	30,3
7-я	8,0 ± 2,1	6,1 ± 1,8	4,0 ± 1,5	18,1
8-я	9,1 ± 2,2	6,1 ± 1,8	6,0 ± 1,8	21,2
Всего	42,5 ± 3,8	27,4 ± 3,5	30,1 ± 3,6	100,0
Основная группа				
1-я	18,2 ± 3,0	6,1 ± 1,8	6,0 ± 1,8	30,3
2-я	17,0 ± 2,9	8,5 ± 2,2	5,0 ± 1,7	30,5
7-я	3,0 ± 1,3	12,1 ± 2,5	2,9 ± 1,3	18,0
8-я	7,3 ± 2,0	11,0 ± 2,4	2,9 ± 1,3	21,2
Всего	45,5 ± 3,9	37,7 ± 3,8	16,8 ± 2,9	100,0

группе у 50,8 % исследуемых химиопрофилактика была проведена без учета ЛУ источника туберкулезной инфекции, у 28,1 % сведения по ЛУ в медицинской документации вообще отсутствовали. В контрольной группе $\frac{1}{2}$ исследуемых получили химиопрофилактику с учетом ЛУ источника туберкулезной инфекции ($p > 0,1$). Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Исследовали зависимость эффективности проведенной химиопрофилактики от учета бактериограммы в сравниваемых группах, используя метод Спир-

мена. Установлено, что химиопрофилактика оказывается тем эффективнее, чем больше внимания уделяется лекарственной устойчивости возбудителей туберкулезной инфекции. Наблюдается сильная положительная связь ($p < 0,001$).

Представляла интерес взаимозависимость заболеваемости и количества используемых противотуберкулезных препаратов. Выявлено, что с увеличением числа препаратов (до 2) при проведении химиопрофилактики повышается ее медицинская эффективность; связь сильная положительная ($p < 0,001$).

Установлено, что вероятность заболевания туберкулезом возрастает при проведении неконтролируемого лечения, т. е. амбулаторного; связь сильная положительная ($p < 0,001$).

Результаты анализа химиопрофилактики среди детей, контактирующих с бактериовыделителями, представлены на рис. 1. Наблюдается тенденция к ежегодному расширению охвата детей химиопрофилактикой, что доказывает возрастающий тренд.

Данные по проведению химиопрофилактики среди детей, контактирующих с больными, не являющимися бактериовыделителями, представлены на рис. 2. Существует тенденция к незначительному ежегодному увеличению охвата контактных детей химиопрофилактикой, что доказывает возрастающий тренд.

Была изучена изоляция детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции (рис. 3). Установлена тенденция к ежегодному росту уровня изоляции, однако необходимо отметить, что единственный детский противотуберкулезный санаторий в Удмуртской

Таблица 6
Жилищно-бытовые условия семей

Подгруппы	Благоустроенная квартира ($M \pm m$)	Частный дом ($M \pm m$)	Коммунальная квартира ($M \pm m$)	Общедетское ($M \pm m$)	Итого
Контрольная группа					
1-я	5,2 ± 0,9	3,2 ± 0,7	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,2	9,2
2-я	5,5 ± 0,9	5,0 ± 1,0	–	–	10,5
3-я	3,5 ± 0,8	3,0 ± 0,7	1,5 ± 0,5	2,0 ± 0,6	10,0
4-я	6,0 ± 1,0	3,0 ± 0,7	1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,4	10,8
5-я	3,0 ± 0,7	6,0 ± 1,0	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,5	11,2
6-я	6,3 ± 1,0	0,8 ± 0,4	1,3 ± 0,5	2,0 ± 0,6	10,4
7-я	2,0 ± 0,6	1,3 ± 0,5	2,3 ± 0,6	4,0 ± 0,8	9,6
8-я	2,5 ± 0,6	5,3 ± 1,0	0,8 ± 0,4	2,1 ± 0,6	10,7
9-я	4,3 ± 0,8	12,3 ± 1,3	1,0 ± 0,5	–	17,6
Всего	38,3 ± 2,0	39,9 ± 2,0	9,6 ± 1,2	12,2 ± 1,3	100,0
Основная группа					
1-я	–	5,5 ± 1,0	3,0 ± 0,7	0,8 ± 0,4	9,3
2-я	1,3 ± 0,5	5,0 ± 1,0	2,5 ± 0,6	2,0 ± 0,6	10,8
3-я	3,0 ± 0,7	3,2 ± 0,7	2,0 ± 0,6	3,0 ± 0,7	11,2
4-я	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,6	3,3 ± 2,2	1,0 ± 0,5	9,3
5-я	2,3 ± 0,6	7,0 ± 1,0	2,0 ± 0,6	–	11,3
6-я	2,2 ± 0,6	4,3 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,0 ± 0,6	10,8
7-я	0,5 ± 0,2	2,0 ± 0,6	3,3 ± 2,2	3,6 ± 0,8	9,4
8-я	2,0 ± 0,6	3,0 ± 0,7	3,2 ± 2,2	2,0 ± 0,6	10,2
9-я	2,0 ± 0,6	6,5 ± 1,0	7,2 ± 1,1	2,0 ± 0,6	17,7
Всего	15,8 ± 1,5	39,0 ± 2,0	28,8 ± 2,0	16,4 ± 1,5	100,0

Таблица 7
Санитарно-гигиенические условия проживания

Подгруппы	Санитарно-гигиенические условия		Итого
	удовлетворительные ($M \pm m$)	неудовлетворительные ($M \pm m$)	
Контрольная группа			
1-я	4,2 ± 0,8	5,0 ± 1,0	9,2
2-я	5,3 ± 1,0	5,2 ± 1,0	10,5
3-я	6,6 ± 1,0	4,0 ± 0,8	10,6
4-я	7,0 ± 1,0	3,0 ± 0,7	10,0
5-я	4,2 ± 0,8	6,3 ± 1,0	10,5
6-я	7,3 ± 1,1	3,2 ± 0,7	10,5
7-я	8,3 ± 1,1	2,2 ± 0,6	10,5
8-я	8,0 ± 1,1	3,0 ± 0,7	11,0
9-я	14,2 ± 1,4	3,0 ± 0,7	17,2
Всего	65,1 ± 2,0	34,9 ± 2,0	100,0
Основная группа			
1-я	4,2 ± 0,8	5,0 ± 1,0	9,2
2-я	3,5 ± 0,8	7,0 ± 1,2	10,5
3-я	3,3 ± 0,7	7,3 ± 1,2	10,6
4-я	4,5 ± 0,8	5,3 ± 1,0	9,8
5-я	4,2 ± 0,8	6,5 ± 1,0	10,7
6-я	2,0 ± 0,6	8,5 ± 1,1	10,5
7-я	4,0 ± 0,8	6,5 ± 1,0	10,5
8-я	3,0 ± 0,7	8,0 ± 1,1	11,0
9-я	4,2 ± 0,8	13,0 ± 1,4	17,2
Всего	32,9 ± 2,0	67,1 ± 2,0	100,0

Республике с 2007 г. не функционирует по причине капитального ремонта. С 1996 г. отсутствуют специальные школы для больных туберкулезом. На территории Удмуртской Республики существуют 6 специальных детских дошкольных учреждений, рассчитанных примерно на 720 человек, но в изоляции ежегодно нуждаются около 900 детей.

Уровень образования инфицированных, с которыми проживали обследуемые дети и подростки,

представлен в табл. 4. В основной группе среднее общее образование было у 65,4 %, в контрольной группе неполное высшее и высшее образование — у 64,7 % ($p < 0,001$). Между группами имелись статистически значимые различия.

Данные по материальному положению инфицированных сведены в табл. 5. В основной группе 45,5 % имели средний материальный достаток, а ниже среднего — 32,7 %. В контрольной группе в 42,5 % случаев достаток был средним, а в 27,4 % — ниже среднего ($p < 0,001$).

Жилищно-бытовые условия участников исследования представлены в табл. 6. Больные туберкулезом из основной группы проживали в частных домах в 39,0 % случаев и коммунальных квартирах — в 28,8 %. В контрольной группе семьи чаще жили в частных домах и благоустроенных квартирах ($p < 0,001$). Различия между группами были статистически значимыми.

Проведен анализ распределения квадратных метров площади на каждого проживающего. В основной группе более чем у 45,0 % больных туберкулезом, а в контрольной группе у 25,0 %, проживающих в благоустроенных квартирах, средний показатель распределения жилой площади был низким, что оказывало неблагоприятное влияние на заболеваемость детей ($p < 0,05$).

Были исследованы санитарно-гигиенические условия в обеих сравниваемых группах и подгруппах (табл. 7). В основной группе 67,1 % семей проживали в неудовлетворительных, в контрольной группе 65,1 % — в удовлетворительных санитарно-гигиенических условиях ($p > 0,1$). Таким образом, не выявлено статистически значимых различий в сравниваемых группах по санитарно-гигиеническим условиям проживания.

На заболеваемость детей и подростков туберкулезом влияет наличие вредных привычек у инфицированных, рядом в которыми они проживают. Выявлено, что в основной и контрольной группах 1/2 больных курили, страдали хроническим алкоголизмом 33,0 и 12,6 % соответственно (табл. 8). В контрольной

Таблица 8
Вредные привычки у больных туберкулезом

Подгруппы	Курение ($M \pm m$)	Хронический алкоголизм ($M \pm m$)	Бытовое пьянство ($M \pm m$)	Наркомания ($M \pm m$)	Итого
Контрольная группа					
1-я	27,0 ± 3,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	2,0 ± 1,0	30,2
2-я	12,0 ± 2,5	5,0 ± 2,0	10,0 ± 2,3	6,0 ± 1,8	33,0
7-я	9,0 ± 2,2	7,0 ± 2,0	—	—	16,0
8-я	5,8 ± 2,0	—	15,0 ± 3,0	—	20,8
Всего	53,8 ± 4,0	12,6 ± 2,6	25,6 ± 3,4	8,0 ± 2,1	100,0
Основная группа					
1-я	27,0 ± 3,5	3,0 ± 1,3	—	—	30,0
2-я	14,0 ± 3,0	12,0 ± 2,5	5,0 ± 2,3	—	31,0
7-я	6,0 ± 2,0	6,0 ± 2,0	4,0 ± 1,6	2,0 ± 1,0	18,0
8-я	3,0 ± 1,3	12,0 ± 2,5	3,0 ± 1,3	3,0 ± 1,3	21,0
Всего	50,0 ± 4,0	33,0 ± 3,7	12,0 ± 2,5	5,0 ± 1,7	100,0

группе около $\frac{1}{4}$ больных были подвержены бытовому пьянству ($p > 0,1$). Статистически значимые различия между группами не выявлены.

Заключение

1. В 73,1 % случаев туберкулинодиагностика в группе заболевших детей и подростков была нерегулярной.
2. В 76,1 % случаев в этой же группе исследуемых химиопрофилактика туберкулеза была неполной и несвоевременной. В 0,5 % случаев она проводилась без учета ЛУ.
3. В настоящее время в Удмуртской Республике нет возможности должным образом изолировать детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции для проведения контролируемой химиопрофилактики, т. к. единственный в республике противотуберкулезный детский санаторий закрыт.
4. Чаше всего уровень образования у больных туберкулезом подростков низок, они имеют вредные привычки, что впоследствии влияет их безопасность в очаге туберкулезной инфекции.
5. В $\frac{1}{3}$ случаев в семьях, в которых воспитываются больные туберкулезом дети, материальный достаток является низким.
6. Дети и подростки, инфицированные туберкулезом, живут в неблагоприятных бытовых и санитарно-гигиенических условиях.

Литература

1. Главатских Л.Е. Особенности течения туберкулеза у детей на современном этапе. Труды Ижевской гос. мед. акад. 2002; т. 40: 203–205.
2. Губкина М.Ф. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. Пробл. туб. 2005; 1: 10–13.
3. Аксенова В.А., Горовенко Л.И. Новое в специфической профилактике туберкулеза у детей и подростков. Пробл. туб. 2001; 1: 58–60.
4. Аксенова В.А. Современные подходы к лечению детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2005; вып. 5: 27–32.
5. Гусейнов Г.К., Мамаев И.А., Абдуллаева З.К. Противотуберкулезные мероприятия по результатам пробы Манту. Пробл. туб. 2003; 1: 14–17.
6. Дорошенкова А.Е., Ставицкая Н.В. Лечебная тактика при латентной туберкулезной инфекции у детей. В кн.: Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Науч. труды всероссийской науч.-практ. конф. СПб.; 2006. 264–265.
7. Газиуллини Р.В., Данилова В.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике за 2006 год. Мед. вестн. 2007; 1: 2.
8. Волчкова И.Л., Олейник Л.О., Смирнова Е.А. Причины формирования туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. В кн.: Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.; 2003. 141.
9. Голубев Д.Н. Выявление больных туберкулезом органов дыхания из групп повышенного риска в поликлинике общей лечебной профилактической сети. Пробл. туб. 2000; 6: 16–20.
10. Алексеева Г.И., Черных М.В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и массивность бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. В кн.: 14-й Национальный конгресс по легочным заболеваниям: Сборник тезисов. М.; 2004. 382.
11. Валиева Н.Р., Медведева Н.К. Медико-социальная характеристика туберкулеза у детей и подростков в крупном промышленном городе. В кн.: Мониторинг, выявление, диагностика, лечение туберкулеза: Материалы науч.-практ. конф. Урал. НИИ фтизиопульмонологии, 14 апр. 2004 г. Екатеринбург; 2004. 50–52.
12. Губкина М.Ф. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. Пробл. туб. 2005; 1: 10–13.

Поступила 26.06.08

© Моисеева О.В., 2008

УДК [УДК 616.248-06:616.24-002.2]-092

Г.Г. Кругликов, Б.Т. Величковский

Ультраструктурные особенности аэрогематического барьера при развитии пневмокониозов

Российский государственный медицинский университет, Москва

G.G.Kruglikov, B.T.Velichkovsky

Ultra-fine features of aerohaematic barrier in pneumoconiosis

Summary

Combined implication of optical, transmissive and scanning electron microscopy allowed detection of early response to dust exposure: slowing of blood flow and dilation of pulmonary capillaries, oedema and initial stage of fibrillogenesis in aerohaematic barrier.

Резюме

Сочетанное применение методов оптической, трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии позволяет выявить раннюю реакцию на пылевое воздействие — расширение просвета и замедление кровотока в легочных капиллярах, развитие отека и начальных этапов фибриллогенеза в области аэрогематического барьера.

Исследование наиболее ранних патологических изменений, возникающих в легких под воздействием пылевых частиц, обусловлено необходимостью изучения механизма развития не только профессиональных заболеваний — пневмокониоза, хронического пылевого бронхита, профессиональных новообразований. Требуется выяснить особенности влияния на организм субмикроскопических пылинок, содержащихся в атмосферном воздухе. В последнее время возникла новая потребность — определить возможное повреждающее воздействие нерастворимых наночастиц, содержащихся в воздухе рабочей зоны. Однако для изучения патологических процессов пылевой этиологии, приводящих к нарушению функции газообмена в легких, наиболее адекватной моделью остаются пневмокониозы, позволяя проследить постепенное развитие всех этапов патологических изменений в легочной ткани, начиная с самых ранних.

Задача данных экспериментальных исследований заключалась в характеристике начальных этапов фибриллогенеза в области аэрогематического барьера легких.

Материалы и методы

Моделирование пневмокониоза осуществлялось у половозрелых белых крыс весом 180–220 г, которым однократно интратрахеально вводилась стандартная суспензия (50 мг/мл) мелкодисперсной пыли каменного угля, кварца, цеолитов и лунного грунта (10 мг).

Для гистологических препаратов отбирались стандартные участки легочной ткани из левой нижней доли, использовались также полутонкие срезы и отпечатки легких. Срезы окрашивали азури-2-эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим с фуксином. Препараты — отпечатки легких окрашивали

по Романовскому—Гимзе. Материал изучали методами световой, трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии.

Для трансмиссионной электронной микроскопии кусочки легких фиксировали в глутаровом альдегиде и OsO_4 , обезжизняли, заливали в эпон-аралдит. Ультратонкие срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, просматривали с помощью микроскопов *JEM-100* (*JEOL*, Япония), *Hitachi HU-12A* (*Hitachi*, Япония).

Образцы легких для сканирующей электронной микроскопии фиксировали последовательно в глутаровом альдегиде и OsO_4 . На дегидротированные образцы напыляли золото и просматривали их в микроскопе *QuickScan-100*.

В препаратах-отпечатках определяли локализацию и активность кислой фосфатазы в макрофагах по методу Гомори [1].

Результаты и обсуждение

Введение пылевых частиц в легкие вызывает защитную реакцию прежде всего со стороны кровеносных капилляров аэрогематического барьера. Просвет сосудов расширяется, в них замедляется кровоток, развивается стаз, сладж-феномен. В стенках многих капилляров увеличивается просвет межклеточных контактов, появляются поры, что способствует выходу плазмы из сосудов, которые переполнены не только эритроцитами, но и большим количеством лейкоцитов. Иногда непосредственно в кровотоке, в просвете капилляров, наблюдается митоз мононуклеаров. Нейтрофилы и другие зернистые лейкоциты вначале практически не принимают участия в фагоцитозе пылевых минеральных частиц. Выселяясь из сосудов в ткани, они быстро распадаются, обогащая очаги воспаления в легких биологически активными продуктами. Позднее нейтрофилы начинают

участвовать в фагоцитозе пылевых частиц — тем активнее, чем выше цитотоксичность и фиброгенность последних.

Процесс экссудации плазмы сквозь эндотелиальную выстилку осуществляется пиноцитозными пузырьками, которые через базальную мембрану поступают в альвеолоциты 1-го типа. Сначала плазма в пиноцитозных пузырьках бедна белками и имеет слабую электронную плотность. В дальнейшем пиноцитозные пузырьки переносят более плотный материал, более обогащенный белками [2, 3]. Пиноцитозные пузырьки, преодолев альвеолоциты, попадают на поверхность альвеол и встраиваются в сурфактантный комплекс.

В результате экссудации плазмы в составе сурфактантного комплекса выявляются плотные массы фибрина, которые структурируются в фибриновые волокна с характерной для них поперечной исчерченностью (рис. 1а, в, г). В альвеолоцитах 2-го типа наблюдаются интенсивная секреция пластинчатых телец сурфактанта и накопление их в альвеолярных полостях (рис. 1б). Однако отечная жидкость постепенно замещает сурфактант в альвеолярной выстилке [4, 5]. Отек и структурные изменения аэрогематического барьера приводят к нарушению газообменной функции легких и способствуют раз-

витию гипоксии. В альвеолоцитах и клетках соединительной ткани легких наблюдается рост числа крупных отечных митохондрий с деструктивными кристами (рис. 1б, в).

Одновременно с экссудацией плазмы происходит переход клеток белой крови в альвеолярные полости и ткань легких. Альвеолярные и интерстициальные макрофаги поглощают пылевые частицы, эритроциты, клеточный детрит, фибрин и компоненты сурфактанта (рис. 2). Постепенно активируются не только макрофаги и гранулоциты, но и плазматические клетки и фибробласты. Безвредных видов промышленной пыли нет, поэтому структурно-функциональное состояние макрофагов всегда в той или иной мере изменено в зависимости от степени цитотоксичности захваченных пылинок.

Лизосомальные ферменты кониофагов не в состоянии разрушить минеральные пылевые включения, поэтому раньше или позже они погибают и распадаются. Если макрофаги поглощают частицы слабоцитотоксичной угольной пыли, они способны внутриклеточно элиминировать значительную ее часть из легких вместе с бронхиальным секретом. В этом случае количество частиц пыли в легочной ткани часто не достигает критической величины, и антракоз развивается преимущественно в виде хронического пылевого бронхита [6, 7]. Макрофаги, поглотившие угольную пыль, увеличиваются в размерах, в них происходит гипертрофия органелл, накапливаются липиды. Если поглощены 2–3 частицы угля размером 1–5 мкм, структурная организация клетки сохраняется. Иногда в таком кониофаге наблюдается даже митотическое деление, что указывает на его сохранившуюся жизнеспособность. Такие клетки хорошо выявляются при исследовании отпечатков легких, при получении которых они фиксируются на предметном стекле в 1 слой. При наличии в легочной ткани крупных частиц угля (8–10 мкм) макрофаги объединяются вокруг них, и формируются гигантские многоядерные клетки инородных тел.

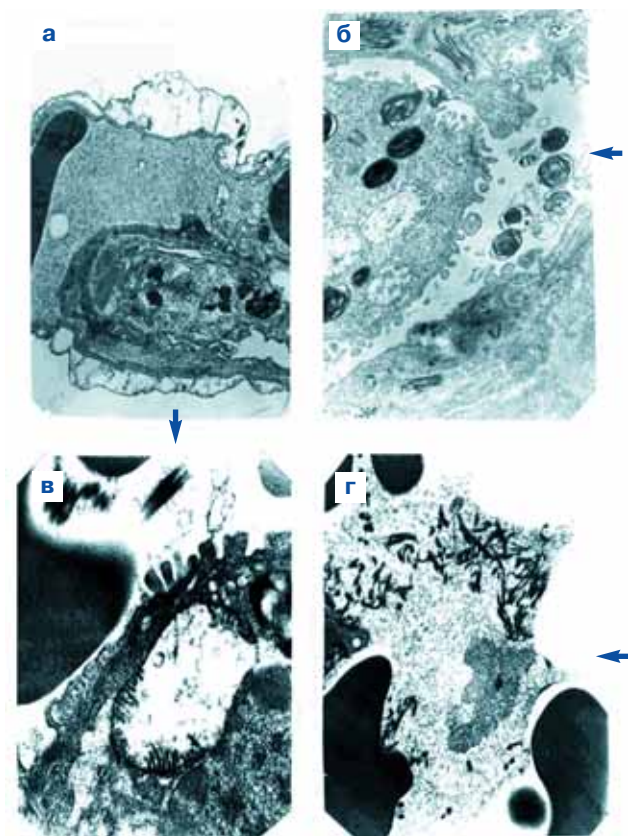


Рис. 1. Аэрогематический барьер в начальный период развития пневмокониоза: а — стеснение плазмы, утолщение базальной мембраны, отек альвеолоцита 1-го типа, $\times 7\,000$; б — экзоцитоз пластинчатых телец на поверхность альвеолы, единичные коллагеновые волокна в аэрогематическом барьере, $\times 10\,000$; в — фрагмент альвеолоцита 2-го типа, в митохондриях — отек и деструкция крист, на поверхности альвеолы — единичные фибриновые волокна и эритроцит, $\times 15\,000$; г — в полости альвеолы — фибриновые волокна, мембранные структуры сурфактанта и эритроциты, $\times 9\,000$

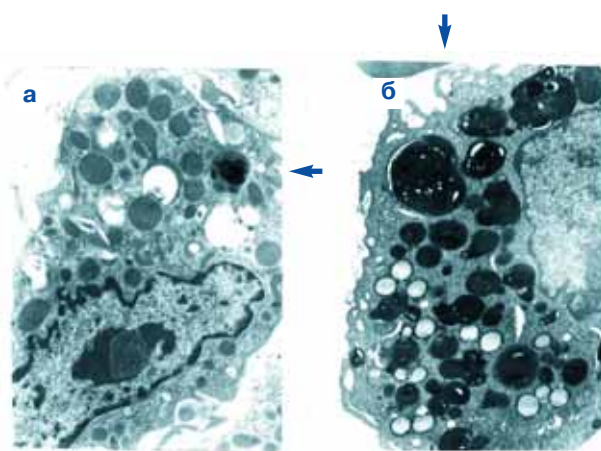


Рис. 2. Альвеолярный макрофаг с угольными пылевыми частицами — кониофаг: а — альвеолярный макрофаг с частицами угля в фаголизосоме, $\times 10\,000$; б — альвеолярный макрофаг, в цитоплазме которого — крупные фаголизосомы с пылевыми частицами лунного грунта, множество лизосом, митохондрий и липидных включений, $\times 12\,000$

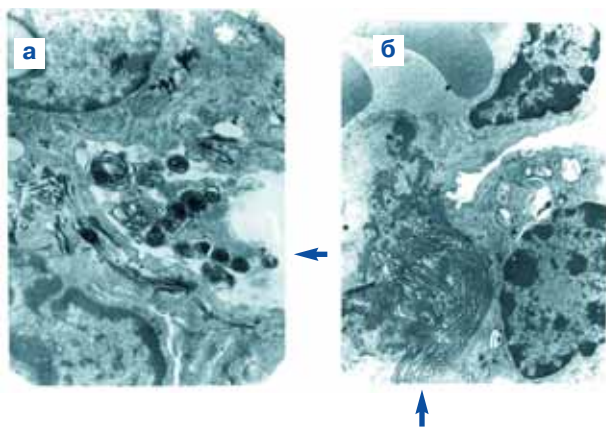


Рис. 3. Аэрогематический барьер с начальными явлениями фиброза: а — сурфактантный комплекс на поверхности альвеолы, ряды коллагеновых волокон в барьере, $\times 10\,000$; б — пласты коллагеновых и эластических волокон в барьере, $\times 9\,000$

Фагоцитоз цитотоксичных частиц кварца вызывает в макрофагах быструю деструкцию органелл — вначале митохондрий, затем фаголизосом и лизосом. Одновременно вокруг поглощенных пылинок происходит коагуляция белков в виде уплотненных участков гиалоплазмы. В кониофагах накапливаются многочисленные липидные включения. В ходе гистологического исследования при выявлении кислой фосфатазы в большинстве кониофагов наблюдается диффузное распределение фермента по цитоплазме, характерное для разрушенных лизосом и развития аутолиза клетки. В неповрежденных лизосомах фермент выявляется в корпускулярной форме [8]. Вместе с тем у лабораторных животных не развивается альвеолярный протеиноз [9]. По-видимому, альвеолярный протеиноз не является обязательной стадией возникновения пневмокониоза или представляет собой кратковременный, трудно уловимый этап развития патологических изменений, не влекущий за собой значимых последствий. Быстрое разрушение кониофага под влиянием кварцевой пыли обуславливает его выведение преимущественно внеклеточно по лимфатическим путям и депонирование в лимфатических узлах корней легких и средостения. В области аэрогематического барьера выявляются плазматические клетки, которые интенсивно секретируют иммуноглобулины, осуществляющие местную аутоиммунную защиту от измененных, окисленных белков.

Под воздействием синтезируемых активированными макрофагами цитокинов, а также продуктов

распада кониофагов происходит стимуляция фибробластов и увеличение синтеза эластических белков и коллагеновых фибрилл. Формирование коллагеновых волокон в аэрогематическом барьере между эндотелием капилляров и альвеолоцитами 1-го типа приводит к утолщению и уплотнению тканевого матрикса, затруднению диффузии молекул кислорода и углекислого газа, ухудшению газообмена. Впоследствии в этих участках нарастает отложение эластических и коллагеновых волокон, что приводит к необратимому увеличению гипоксии (рис. 3). В легочной ткани и в альвеолах развивается узелковая форма силикоза.

Гистологические изменения аэрогематического барьера, наблюдаемые при запылении животных цеолитом и лунным грунтом, по степени выраженности занимают промежуточное положение между углем и кварцем и не вызывают каких-либо нетипичных проявлений патологического процесса.

Литература

1. Пирс Э. Гистохимия практическая и теоретическая. Пер. с англ. М.: 1962.
2. Арутюнов В.Д., Кругликов Г.Г., Бацура Ю.Д. Цитотоксический эффект применения поливинилпиридин-N-оксида при экспериментальном силикозе // Бюл. exper. биол. 1977; 3: 371–374.
3. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Особенности образования сурфактанта при введении в легкие экзогенных пылевых частиц // Бюл. exper. биол. 1990. 2: 128–130.
4. Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.). Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство. М.: Медицина; 2000.
5. Gütrke J. Surfactant and lung mechanics. In: Robertson B. et al., eds. Pulmonary surfactant. Amsterdam: Elsevier. 1993. 165–192.
6. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Екатеринбург; 2003.
7. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита. Пульмонология 2003; 3: 16–19.
8. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Общая и частная патология легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. Т. 1. М.: 2007. 131–155.
9. Лоцилов Ю.А. Клиническая морфология пневмокониозов. В кн.: Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г. и др. (ред.). Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург; 1995. 197–209.

Поступила 18.09.08
© Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., 2008
УДК 616.24-003.661-092

Роль антиоксидантных систем в регенерации эпителия трахеи после термического ожога верхних дыхательных путей

Институт биофизики клетки РАН, Пушкино

V.I.Novoselov, E.K.Mubarakshina, V.A.Yanin, S.E.Amelina, E.E.Fesenko

Contribution of antioxidant systems to regeneration of tracheal epithelium after burn of upper respiratory tract

Summary

Study was performed using a rat model of thermal burn of upper respiratory tract (URT). The URT burn in rats was induced by intratracheal instillation of 70 °C water vapor using a micro-vapor generator. In a week after the intervention about 50 % of the ciliated epithelium was destructed. In 2 weeks after the intervention the inflammatory response enhanced and tissue edema increased. In 4 weeks after the intervention partial irregular restoration of tracheal epithelium cells was observed. Both IL-1 and IL-4 expression did not change significantly during restoration of tracheal epithelium, but IL-8 and IL-10 expression increased and was high even 1 month after the burn. Simultaneously, dramatic increase in expression of peroxiredoxin 6, which is the main antioxidant protein in trachea, was observed during regeneration of trachea epithelium. Immunohistochemical investigations showed that the increase in peroxiredoxin 6 in trachea during the regeneration of trachea epithelium after the burn could be related to increased peroxiredoxin expression in goblet cells. Therefore, activation of peroxiredoxin 6 synthesis by goblet cells appears to be the key step in activation of epithelium defense systems after thermal burn.

Резюме

Исследование проводили с использованием модели термического ожога верхних дыхательных путей крысы. Ожог верхних дыхательных путей крысы проводился с помощью микропарогенератора путем введения пара 70 °C непосредственно в трахею. Через 1 нед. после ожога наблюдается разрушение реснитчатого эпителия трахеи на 50 %. Через 2 нед. после ожога наблюдается усиление воспалительной реакции, увеличение отека ткани. Через 4 нед. после ожога наблюдается частичное и неравномерное восстановление различных типов клеток эпителия трахеи. Уровень экспрессии интерлейкинов 1 и 4 (IL-1 и IL-4) существенно не изменялся в период восстановления эпителия трахеи после ожога, в то время как уровень экспрессии IL-8 и IL-10 повышался и оставался очень высоким даже через 1 мес. после ожога. Одновременно было показано резкое повышение экспрессии пероксиредоксина-6 (основного белка-антиоксиданта в трахее) на всех этапах регенерации эпителия трахеи после ожога. На основании иммуногистохимических исследований было показано, что этот повышенный уровень содержания пероксиредоксина-6 в трахее в процессе восстановления эпителия трахеи после ожога связан с повышенной экспрессией пероксиредоксина-6 в бокаловидных клетках трахеи. Это свидетельствует о том, что активация синтеза пероксиредоксина-6 бокаловидными клетками является одним из ключевых звеньев в активации защитных систем в эпителии после термического ожога.

Термические ожоги органов дыхания, сопровождающиеся массовой гибелью клеток эпителиальных тканей (слизистые трахеи, бронхов), приводят к исключительно тяжелым последствиям для здоровья человека, а лечение больных при таких травмах представляет собой длительный и сложный процесс. Поэтому чрезвычайно важным является исследование ключевых систем в процессе заживления органов дыхания при данных патологических процессах.

В настоящее время является общепризнанным участие активных форм кислорода (АФК) в молекулярных механизмах патогенеза болезней легких. Показано, что ожоги сопровождаются резким увеличением в пораженных тканях АФК, которые являются повреждающим фактором для выживших клеток. Основные источники этих АФК — метаболиты погибших клеток и активация нейтрофилов ("респираторный взрыв"). Соответственно, при регенерации поврежденного эпителия одним из решающих процессов является восстановление баланса окислители—антиоксиданты.

В трахее и бронхах легких нами идентифицирован новый представитель белков-антиоксидантов — секреторный пероксиредоксин-6 (EMBL/GenBank, Y17295) [1, 2]. Как показали наши прямые эксперименты, его вклад в нейтрализацию АФК в трахее и бронхах составляет около 75 % [3–5]. Таким образом, пероксиредоксин-6 является одним из основных антиоксидантов верхних дыхательных путей, и поведение пероксиредоксина фактически определяет степень эффективности антиоксидантной защиты. Выявлению роли антиоксидантных систем, в первую очередь пероксиредоксинов, в репарационных процессах при термических ожогах органов дыхания посвящена данная работа.

Материалы и методы

В экспериментах использовали крыс линии Вистар мужского пола весом 150–200 г. Ожог верхних дыхательных путей производили с помощью микропарогенератора МПГ-1-05. Животных анестезировали

гексеналом (75 мг на 1 кг веса крысы), фиксировали на препарационном столике, с помощью специального расширителя раздвигали челюсти, под контролем бинокулярной лупы в переднюю часть трахеи вводили тонкий зонд от парагенератора на расстояние 2–3 мм от начала трахеи и проводили ожог эпителия трахеи. Температура пара — 70 °С, скорость подачи пара — 1,2 мл/с, время экспозиции — 4 с. Расчет показал, что при данных параметрах поражался участок трахеи длиной 45 мм на глубину 0,2 мм, т. е. на всю глубину эпителия.

Иммуногистохимия

Для проведения гистологических исследований ожога выделяли трахею, полученные образцы держали в фиксаторе (3%-ный параформальдегид и 1%-ный глютаровый альдегид на 0,1 М натрий-какодилатном буфере при pH 7,2–7,4 с добавлением 75 мМ сахарозы) < 12 ч. Образцы обезживали и помещали в смесь ацетона и эпоксидной смолы (1 : 1) на ночь. После пропитки смесью образцы заливали в эпоксидную смолу, состоящую из следующих компонентов: раствор *Araldite M* (22,5 мл), раствор *Epon 812* (22,5 мл), раствор *Epon Hardener DDSA* (60 мл) и раствор *Epon Accelerator DMP 30* (0,6 мл), — и полимеризовали при 37 °С в течение 12 ч и при 56 °С 2 сут. Срезы (1–1,5 мкм) окрашивали метиленовым синим и фуксином. Исследования проводили на световом микроскопе "ЛОМО МИКМЕД-2", срезы фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата *Olimpus*, изображения обрабатывали на компьютере в программе *Photoshop*.

Для иммуногистохимических исследований использовали парафиновые срезы толщиной 3 мкм, полученные стандартным методом. В качестве первичных антител использовали кроличьи антитела против пероксиредоксина-6, в качестве вторичных антител — антикроличий конъюгат с щелочной фосфатазой.

Иммуноферментный анализ

В качестве первичных антител в случае цитокинов использовали моноклональные антитела против цитокинов (*USBiological*, США), в случае пероксиредоксина-6 — кроличьи поликлональные антитела, полученные в лаборатории.

Для получения экстракта белков трахеи крысу усыпляли вероналом (100 мг на 1 кг веса животного), выделяли трахею, проводили соскоб эпителия узким шпателем. Соскоб из 1 трахеи помещали в 200 мкл физраствора и объединяли соскоб от 3 трахей. Полученную суспензию центрифугировали при 2 000 g в течение 10 мин и доводили полученный раствор белка до концентрации 1 мг/мл с помощью физраствора.

Иммуноферментный анализ проводили стандартным методом, используя в качестве вторичного антитела антимышиный или антикроличий конъюгат с пероксидазой хрена.

Концентрацию белка определяли по методу Брэдфорд, используя бычий сывороточный альбумин в качестве стандарта.

Результаты

При микроскопическом исследовании поперечных срезов трахеи (рис. 1) через 1 нед. после ожога (рис. 1б) наблюдается разрушение реснитчатого эпителия на 50 %. Встречаются участки с разрушенной слизистой оболочкой, в которой видны скопления тучных клеток и лимфоцитов. В неповрежденной части эпителия наблюдаются секретирующие бокаловидные клетки. Мерцательный эпителий местами слущен. Встречаются опустошенные бокаловидные клетки. Происходит отслоение слизистой и подслизистой оболочки от фиброзно-хрящевой оболочки в результате образования воспалительного экссудата.

Через 2 нед. после ожога (рис. 1в) усилилась воспалительная реакция, увеличился отек ткани. Встречались участки с кровоизлиянием в подслизистый слой.

Анализ состояния трахеи через 3 нед. после ожога (рис. 1г) показал, что процессы восстановления эпителия не охватывают всей слизистой трахеи ожога. Воспалительная реакция сохраняется, на отдельных участках эпителий дедифференцирован и клеточный слой представлен базальными клетками. Местами происходит отслоение слизистой оболочки от подслизистой.

Через 4 нед. после ожога (рис. 1д) наблюдается частичное и неравномерное восстановление различных типов клеток эпителия трахеи. Встречаются как участки с преобладанием реснитчатых клеток, так и участки, представленные преимущественно секреторными клетками, по сравнению с нормой. Воспаление сохраняется, вследствие чего кровеносные сосуды расширены и в просвете их видны эритроциты. Отек ткани уменьшается.

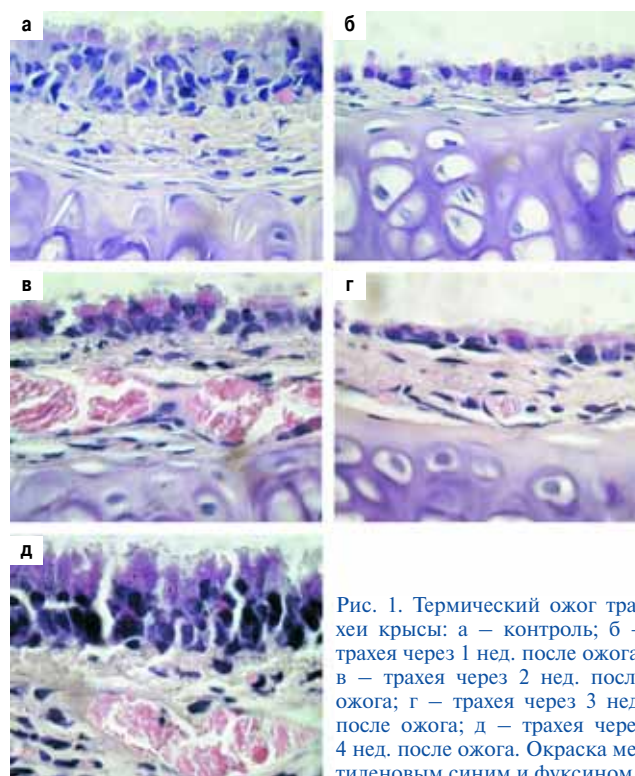


Рис. 1. Термический ожог трахеи крысы: а — контроль; б — трахея через 1 нед. после ожога; в — трахея через 2 нед. после ожога; г — трахея через 3 нед. после ожога; д — трахея через 4 нед. после ожога. Окраска метиленовым синим и фуксином

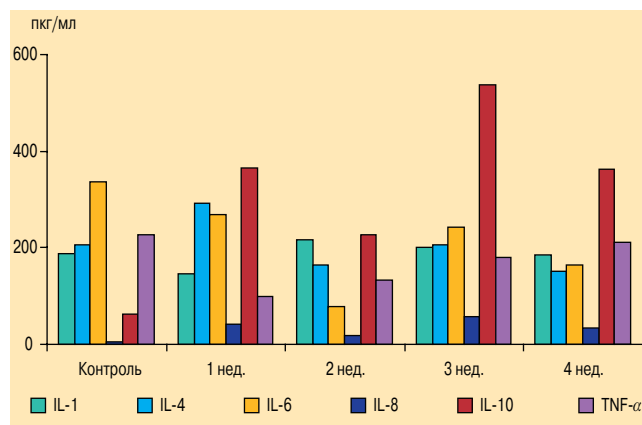


Рис. 2. Содержание разных цитокинов в эпителии трахеи крысы после термического ожога. Количество цитокинов выражено на 1 мл экстракта эпителия трахеи

Таким образом, морфологическая картина при гистологическом исследовании подтверждает глубину и стадийность процесса при ожоге слизистой трахеи.

Чтобы выявить участие основных факторов в восстановлении эпителия, была исследована динамика экспрессии пероксиредоксина-6, различных цитокинов и фактора некроза опухолей после термического ожога верхних дыхательных путей.

На рис. 2 представлены результаты, полученные при исследовании динамики экспрессии цитокинов в эпителии обожженной трахеи. Уровень экспрессии интерлейкинов 1 и 4 (IL-1 и IL-4) существенно не изменялся, в то время как уровень экспрессии IL-8 сначала повышался (через 1 нед.), потом после некоторого спада вновь существенно поднимался (через 3 нед.) и оставался очень высоким даже через 1 мес. Так как IL-8 указывает на присутствие в эпителии макрофагов, резкое увеличение количества макрофагов в эпителии во всех периодах после ожога свидетельствует о длительном воспалительном процессе в трахее. Аналогичные результаты получены и для IL-10, который в принципе действует противоположным образом, по сравнению с IL-8, и не позволяет перейти воспалительному процессу в неконтролируемое состояние.

Наиболее заметными были изменения экспрессии пероксиредоксина-6 (рис. 3). В течение 1-й нед. после ожога уровень экспрессии пероксиредоксина увеличивался в несколько раз и потом постепенно

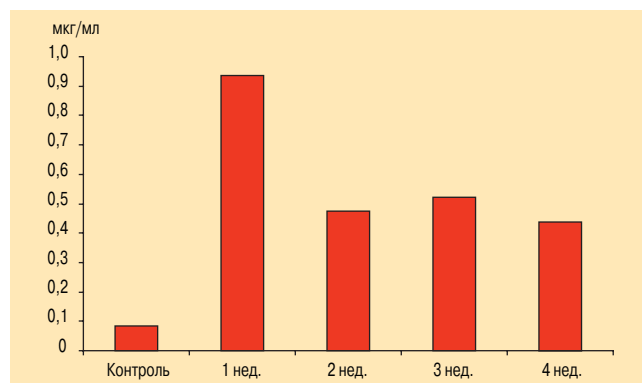


Рис. 3. Содержание пероксиредоксина-6 в эпителии трахеи крысы после термического ожога (на 1 мл экстракта эпителия трахеи)

снижался в течение 1 мес. Более того, при исследовании динамики экспрессии пероксиредоксина-6 в первые несколько часов после ожога было показано, что уровень содержания пероксиредоксина-6 в трахее начинает существенно повышаться за 1-й ч после ожога (данные не приведены). Это, по-видимому, связано в основном с повышенной секрецией пероксиредоксина-6 бокаловидными клетками. Последующий резкий рост его уровня в эпителии уже не может быть объяснен повышенной секрецией, т. к. при этом произошло бы истощение бокаловидных клеток. Таким образом, после ожога включается механизм резкого повышения экспрессии пероксиредоксина-6 в бокаловидных клетках.

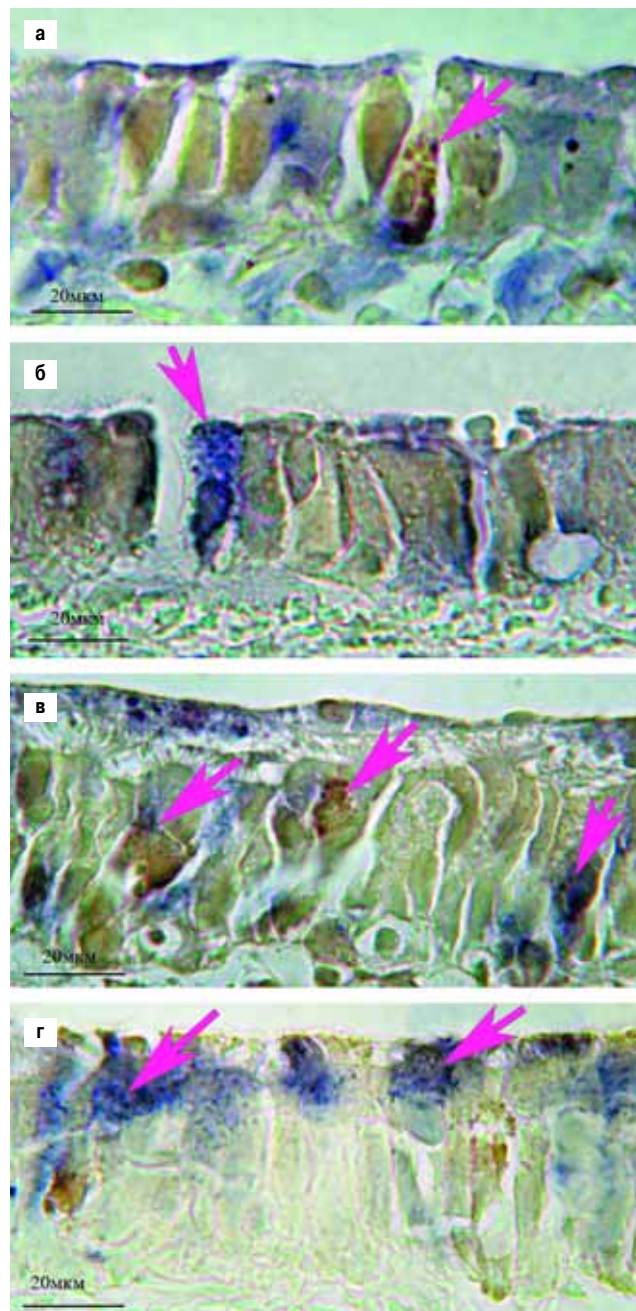


Рис. 4. Иммуногистохимическое выявление пероксиредоксина-6 после термического ожога трахеи: а — контроль; б — через 1 нед. после ожога; в — через 2 нед. после ожога, г — через 3 нед. после ожога. Стрелки показывают интенсивно синтезирующие пероксиредоксин-6 бокаловидные клетки в трахее

Чтобы проверить, было ли повышение уровня пероксиредоксина-6 в трахее при восстановлении после термического ожога связано с повышенным содержанием пероксиредоксина в бокаловидных клетках трахеи, было проведено иммуногистохимическое исследование.

На рис. 4 показана локализация пероксиредоксина-6 в клетках эпителия трахеи. Подтверждено, что основным источником пероксиредоксина-6 являются бокаловидные клетки, которые сохраняются и после термического ожога. Более того, их процентное содержание в эпителии повышается, что, по-видимому, связано с гибелью реснитчатых клеток при сохранении бокаловидных.

Обсуждение

Различные тяжелые патологии верхних дыхательных путей сопровождаются массовой гибелью клеток эпителия трахеи и бронхов. В нашем случае — при термическом ожоге верхних дыхательных путей — в основном гибнут реснитчатые клетки, которые, по-видимому, наиболее чувствительны к внешнему воздействию среди клеток эпителия трахеи и бронхов. В последующем активируются многие репарационные процессы в эпителии, которые предназначены для восстановления клеточного состава эпителия и включают в себя повышенную экспрессию различных цитокинов, синтез специфических матричных белков-металлопротеинов и т. д. [6].

Заключение

В настоящей работе исследовалось поведение антиоксидантных систем при термическом ожоге верхних дыхательных путей. Следует особо отметить, что массовая гибель клеток в эпителии сопровождается резким ростом свободных форм кислорода, основным источником которых являются метаболиты раз-

рушенных клеток. Основным антиоксидантом в трахее и бронхах легких является пероксиредоксин-6, который синтезируется и секретируется бокаловидными клетками. Как показали данные исследования, эти клетки более устойчивы к внешним воздействиям, что позволяет сохранять высокий уровень пероксиредоксина-6 в эпителии. Более того, уровень экспрессии пероксиредоксина-6 увеличивается после термического ожога. Это свидетельствует об активации синтеза пероксиредоксина-6 этими клетками, что, по-видимому, является одним из ключевых процессов активации защитных систем в эпителии после термического ожога.

Эта работа поддержана грантами "Молекулярная и клеточная биология" и РФФИ 08-04-00707.

Литература

1. Peshenko I.V., Novoselov V.I., Evdokimov V.A. et al. Novel 28-kDa secretory protein from rat olfactory epithelium. *FEBS Lett.* 1996; 381: 12–14.
2. Peshenko I.V., Novoselov V.I., Evdokimov V.A. et al. Identification of a 28-kDa secretory protein from rat olfactory epithelium as a thiol-specific antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998; 25: 654–659.
3. Новоселов В.И., Амелина С.Е., Кравченко И.Н. и др. Роль пероксиредоксина в антиоксидантной системе органов дыхания. *Докл. РАН* 2000; 375, 831–833.
4. Chuchalin A.G., Novoselov V.I., Shifrina O.N. et al. Peroxiredoxin VI in human respiratory system. *Respir. Med.* 2003; 97: 147–151.
5. Novoselov S.V., Peshenko I.V., Popov V.V. et al. Localization of the 28-kDa peroxiredoxin in rat epithelial tissues and its antioxidant properties. *Cell Tissue Res.* 2001; 298: 471–480.
6. Coraux C., Roux J, Jolly T., Birembaut P. Epithelial cell-extracellular matrix interaction and stem cells in airway epithelial regeneration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 689–694.

Поступила 09.10.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.211/231-001.17-092

И.С.Гущин

Обоснование многообразия противоаллергического действия обратных агонистов H₁-рецепторов

ГНЦ "Институт иммунологии ФМБА России", Москва

I.S.Gushchin

A basis of multiple antiallergic effects of inverse H₁-receptor agonists

В ранее опубликованных работах [1, 2] неоднократно обосновывалась уникальность H₁-антигистаминных препаратов, связанная, по крайней мере, со следующими 2 обстоятельствами. Во-первых, гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии. Поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими фармакологическими средствами. Во-вторых, их фармакологическое действие выходит за привычные рамки известных антигистаминных свойств и представлено более широким спектром противоаллергической активности. На последнее в сравнительно давних исследованиях специально обращено внимание: в результате анализа дополнительных противоаллергических свойств антигистаминных препаратов [3, 4] было обосновано создание новых классов противоаллергических средств полифункционального действия, объединяющего в себе H₁-антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников.

Позже, с появлением на фармацевтическом рынке антигистаминных препаратов нового (2-го) поколения, оказалось, что такие дополнительные противоаллергические свойства могут быть обнаружены у большинства этих новых соединений. Характер же самой дополнительной противоаллергической активности у разных антигистаминных средств нового поколения существенным образом может различаться и проявляется преимущественным действием на разные типы клеток-мишеней аллергии.

Вместе с тем новые сведения о типах гистаминовых рецепторов и новые теоретические толкования способа функционирования H₁-рецепторов позволяют по-новому взглянуть на механизм участия гистамина и его рецепторов в аллергическом ответе и допустить, что, по крайней мере, для некоторого набора разных проаллергических функций может существовать один общий путь, опосредуемый H₁-рецепторами.

В связи со сказанным рассмотрение этих новых данных и гипотез представляет очевидный интерес.

H-рецепторы – члены суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белками

Гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, который первым был обнаружен среди других молекулярных посредников аллергии. Как медиатор гистамин обладает широким спектром биологической активности, осуществляемой посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Последние принадлежат к большой группе т. н. рецепторов, сопряженных с G-белками (*G protein-coupled receptors* – GPCRs). В 1990-е гг. благодаря возникновению новых клеточных и молекулярных технологий получены принципиально новые сведения о строении и функции GPCRs, которые стали общепризнанными [5]. GPCRs играют важную роль в передаче внеклеточных сигналов через клеточную мембрану механизмом специфического распознавания и связывания разнообразных по химической структуре лигандов, включая фотоны (световые стимулы), ионы, нейротрансмиттеры, пептиды. Таким образом, эти рецепторы вовлекаются в регуляцию и реализацию важных физиологических и патофизиологических процессов, включая зрение, вкус, обоняние, эмоциональные и познавательные функции, реакции иммунитета и аллергии, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем организма.

Все 4 известных типа рецепторов гистамина (H₁, H₂, H₃ и H₄-рецепторы) принадлежат к описанной группе GPCRs [6]. Разные типы рецепторов гистамина сопряжены с разными типами G-белков: G_q, G_s и G_{i/o}, что позволяет опосредовать разные типы внутриклеточных сигналов.

H₁-рецептор кодируется на хромосоме 3p [7] и является GPCR, сопряженным с G₁₁-белком семейства G_q-белков (G_{q/11}-белком). Стимуляция H₁-рецептора и соответствующая активация субъединицы G_α G_{q/11}-белка (G_{αq/11}-белка) сопровождается активацией фосфолипазы C и, соответственно, гидролизом мембранных инозитидфосфолипидов, что приводит к накоплению инозитолтрифосфата (IP₃) и высвобождению диацилглицерола, активации протеинкиназы C, высвобождению ионов Ca²⁺ и активации функции клетки [8]. Кроме того, H₁-рецепторы участвуют в активации и других сигнальных путей,

включая активацию фосфолипазы D и фосфолипазы A₂. Особый интерес представляют относительно недавно полученные сведения о том, что активация H₁-рецептора сопровождается активацией ядерного фактора κB (NF-κB) [9], ответственного за транскрипцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов.

H₁-рецепторы и активация NF-κB

Как отмечено выше, стимуляция H₁-рецепторов сопровождается повышением активности ядерного фактора κB (NF-κB). NF-κB представляет собой универсальный, присутствующий повсеместно транскрипционный фактор (семейство факторов), который, проникая в ядро клетки, связывается с промоторными и усиливающими участками многих генов, регулируя образование разнообразных белковых молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. В цитоплазме NF-κB присутствует в неактивной форме в виде комплекса с ингибирующим его белком (I-κB). Активация NF-κB наступает, когда он освобождается от связывающего его I-κB. Тогда становится возможным перемещение NF-κB в ядро и связывание его с соответствующим участком генами [10].

Высвобождение активного NF-κB из связанного состояния является процессом, зависимым от ионов Ca²⁺. Действительно, повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ активирует NF-κB, в то время как связывание внутриклеточного Ca²⁺ или торможение его поступления в клетку приводит к падению активности NF-κB [11]. Причем зависимость активации NF-κB от ионов Ca²⁺, равно как и других внутриклеточных мишеней ионов Ca²⁺, оказывается очень интересной. Дело в том, что до последнего времени оставалось неясным, почему при повышении пороговой концентрации внутриклеточного Ca²⁺, достаточной для активации многих внутриклеточных сигналов, могут быть непостоянно активированы то одни из них, то другие. Следует напомнить, что повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ за счет высвобождения из эндоплазматического ретикула или поступления из внеклеточного пространства через мембрану осуществляется дискретно порциями разной частоты и амплитуды. Оказалось, что сигнальная специфичность зависимых от ионов Ca²⁺ процессов определяется не столько амплитудой повторных спайков внутриклеточного Ca²⁺, сколько их частотой. Частотная модуляция может усиливать эффективность передачи сигнала даже в том случае, если амплитуда пика внутриклеточной концентрации Ca²⁺ лишь периодически превышает пороговый уровень. Такая закономерность показана для H₁-рецепторов [11], стимуляция которых гистамином приводила к 14-кратному усилению активности NF-κB (оцененной по активности NF-κB-хлорамфеникол-ацетилтрансферазного репортерного гена, трансфицированного в культуру эндотелиальных клеток аорты человека), а избирательный блокатор рецептора инозитола P₃ — ксестоспонгин C — вызывал зависимое от дозы

уменьшение частоты осцилляций внутриклеточного Ca²⁺ во время стимуляции гистамином, не влияя на амплитуду осцилляций, и тормозил, в зависимости от дозы, вызванный гистамином прирост активности NF-κB.

Многие агенты, активирующие NF-κB, действуют универсальным способом, который состоит в деградации ингибиторов NF-κB (IκB) за счет их фосфорилирования. Этот ключевой регуляторный этап заключается в активации высокомолекулярного комплекса киназ I-κB (IKK); катализ обычно выполняется гетеродимерной киназой, состоящей из субъединиц IKKα и IKKβ. Отсюда следует, что торможение IKK будет сопровождаться угнетением деградации I-κB и соответственно угнетением активации NF-κB.

Физиологическая роль гетерогенного семейства NF-κB привлекает в последнее время большое внимание исследователей, в частности, в связи с ролью этих белков в активации лимфоцитов, ограждении клеток от апоптоза и пр. Повышение уровня активированного NF-κB обнаруживается при аллергических заболеваниях, например бронхиальной астме (БА) [12]. При экспериментальной БА у мышей показано, что NF-κB активно участвует не только в дифференцировке Т-хелперных клеток 2-го типа (и, следовательно, в индукции аллергического воспаления воздухоносных путей), но и в эффекторной фазе аллергической реакции [13]. Торможение NF-κB (достигаемое интратрахеальным введением сенсibilizированным мышам олигодезоксинуклеотидной ловушки этого фактора) сопровождалось угнетением аллергического воспаления в легких, гиперреактивности дыхательных путей, местного образования слизи, интерлейкинов (IL-5 и IL-13) и эотаксина. Правда, в другой работе [14], выполненной на трансгенных мышях, у которых была специфически подавлена активация NF-κB в воздухоносных путях, показано угнетение вызванного ингаляцией антигена аллергического воспаления, снижение уровня хемокинов, Т-клеточных цитокинов, метаплазии клеток слизистой оболочки, циркулирующего иммуноглобулина E (IgE), в то время как гиперреактивность воздухоносных путей не угнеталась.

Использование других ингибиторов NF-κB, полученных из разных источников, оказалось эффективным способом торможения аллергического воспаления [15–18], и это направление в последнее время активно развивается. Так, показано [18], что вызванное аллергеном перекрестное связывание IgE и его высокоаффинного рецептора (FcεRI) запускает каскад событий, ведущих к активации NF-κB и образованию тучными клетками фактора некроза опухоли (TNF). Торможение IKK пептидным ингибитором угнетало IgE-зависимую активацию мышинных тучных клеток, оцениваемую по продукции TNF. Кроме того, IgE-зависимая активация IKKα и фосфорилирование I-κB тормозились ингибитором протеинкиназы C (PKC). Все это вместе взятое свидетельствует о том, что общий путь IKK-I-κB-NF-κB, возможно, с вовлечением PKC играет

важную роль в IgE-зависимой продукции цитокинов тучными клетками, а ИКК может стать новой мишенью противоаллергического действия фармакологических средств.

Можно думать, что стимуляция H₁-рецепторов секретлируемым во время аллергической реакции гистамином, помимо индукции общеизвестных симптомов немедленной аллергии, вносит серьезный вклад и в развитие аллергического воспаления за счет активации NF-κB. При этом, правда, нельзя забывать, что в действительности существует множество других сигналов и стимулов, действие которых сходится в конечном счете на одной и той же мишени — на комплексе NF-κB-I-κB и ИКК [19]. Из ставших известными на сегодня таких стимулов можно упомянуть, например, активируемый протеиназой рецептор-2 (PAR-2), принадлежащий к GPCRs [20], а также TNF [21], IL-1β [22] и многие другие стимулы, активирующие NF-κB.

Сказанное позволяет надеяться, что система NF-κB может быть одной из эффективных точек приложения действия противоаллергических препаратов. H₁-антигистаминные препараты, вносящиеся в эту систему, являются наиболее реальными кандидатами таких противоаллергических средств.

Взаимодействие агониста с рецептором

Значительные успехи в выяснении природы взаимодействия H₁-рецепторов со своими агонистами достигнуты в начале 1990-х гг. Важными аминокислотными остатками для связывания H₁-рецептора с гистамином считали аспарагиновую кислоту в 3-м трансмембранном домене (Asp 107) и треонин (Thr 194) и аспарагин (Asn 198) в 5-м трансмембранном домене [23]. При этом принималось во внимание, что существуют другие дополнительные и необходимые точки взаимодействия. Допускалось, что участки связывания H₁-рецептора с антигистаминными препаратами — те же самые или расположенные по соседству с точками связывания гистамина. В последующем основные из этих данных были подтверждены и существенно дополнены, но действительная картина взаимодействия гистамина и других лигандов с H₁-рецептором далека от окончательного выяснения.

Традиционные представления о взаимодействии агониста с соответствующим ему рецептором строились на признании того, что в отсутствие агониста рецептор находится в неактивном ("молчащем") состоянии. При присоединении агониста к специфичным для него точкам связывания на рецепторе последний активируется и тем самым осуществляет передачу сигнала внутрь клетки и запуск ее функции. Соответственно допускалось, что избирательные антагонисты данного агониста обладают сродством к тем же точкам связывания на рецепторе, что и агонист, но не активируют его, однако, блокируя рецептор, конкурентно предупреждают связывание с ним агониста. Такие представления долгое время удовлетворительно объясняли существующие фак-

ты. В последнее время, когда стали использоваться новые клеточные и молекулярные технологии, появились данные, заставившие дать иное толкование возможного механизма взаимодействий агонистов и антагонистов с рецепторами. Это относится и к H₁-рецепторам, типичным представителям GPCRs.

Решающее влияние на представления о взаимодействии агониста с рецептором (и гистамина с H₁-рецептором, в частности) оказали результаты работ, методически основанные на экспрессии GPCRs в рекомбинантных клеточных системах. Сравнительно недавно было показано, что GPCRs обладают спонтанной активностью, т. е. проявляющейся в отсутствие агониста и занятия им рецептора. Такая спонтанная активность получила название, по аналогии с названиями других видов исходной спонтанной активности, конститутивной рецепторной активности [24].

Объяснение этим фактам дает модель существования рецептора в равновесном состоянии: в равновесии между активной и неактивной конформационными формами GPCRs. Наличие спонтанно активных и неактивных форм рецептора вполне допустимо, если учесть, что белковая молекула не является застывшей геометрической формой, а спонтанно периодически изменяет конформацию.

Равновесие между активным и неактивным состоянием рецептора может смещаться в ту или другую сторону в зависимости от вида лиганда, воздействующего на рецептор. В случае действия агониста (в частности, гистамина) допускается, что он связывается с активной конформацией рецептора и стабилизирует ее в активном состоянии, вызывая смещение в сторону активации рецептора. H₁-антигистаминные соединения связываются с неактивной конформацией, стабилизируя эту форму и вызывая смещение в сторону неактивного состояния рецептора. Таким образом, то, что прежде понимали под названием "антагонист", представляет собою в соответствии с новым толкованием агонист, но обратного действия. Поэтому вместо термина "антагонист" в таком случае принято использовать термин "обратный агонист" [25–27]. Обратный агонизм показан для разных типов GPCRs, а у всех H₁-противогистаминных препаратов обнаружены свойства обратных агонистов.

С одной стороны, степень смещения равновесия в сторону активации рецептора будет зависеть от того, принадлежит ли агонист к полному или частичному агонисту. С другой стороны, степень смещения равновесия в сторону неактивной конформации будет зависеть от природы обратного агониста. Наконец, нейтральный агонист, как предполагается, не различает активное и неактивное состояние рецептора и, соответственно, связывается с обеими формами, сохраняя равновесие между активной и неактивной конформациями [9, 25, 26].

Итак, конститутивная активность и обратный агонизм описаны в настоящее время у разных типов GPCRs и подтипов H-рецепторов, в частности. Для H₁-рецептора мепирамин представляет собою пол-

ный обратный агонист, в то время как другие H_1 -антигистаминные препараты проявляют свойства частичных обратных агонистов, по данным оценки репортерного гена (по активации NF- κ B) [9, 27]. Теоретически представляют интерес данные о получении нейтральных агонистов H_1 -рецепторов [28], что подтверждает справедливость приведенной выше классификации.

Следует также обратить внимание на то, что конститутивная активация H_1 -рецептора (и, соответственно, активация NF- κ B) отличается от активации, вызванной агонистом. Дело в том, что вызванная агонистом активация H_1 -рецептора вовлекает как $G_{\alpha q/11}$, так и $G_{\beta\gamma}$ -субъединицы в активацию NF- κ B, в то время как конститутивная активация приводит к активации NF- κ B только через путь, опосредуемый $G_{\beta\gamma}$ -субъединицами [9]. Подробнее конститутивная активность и обратный агонизм на H_1 -рецепторах были описаны нами ранее [29].

Сродство к рецептору и занятость H_1 -рецепторов обратными агонистами

Сопряженность активации H_1 -рецепторов с активацией NF- κ B и, соответственно, с продукцией провоспалительных посредников и молекул межклеточной адгезии (P селектина, ICAM-1, VCAM-1, iNOS, TNF- α , GM-CSF, IL-1 β , IL-6) указывает на более широкий диапазон участия гистамина и его H_1 -рецепторов в механизме аллергической реакции, в частности в развитии поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа [1]. Отсюда следует предположение, что чем выше сродство H_1 -антигистаминных препаратов к H_1 -рецептору, тем сильнее должно быть их противогистаминное действие и, соответственно, действие на зависимое от активации NF- κ B образование провоспалительных посредников и на клинические проявления, связанные с их эффектами.

Однако результаты, полученные на целом организме (*in vivo*), а не в условиях *in vitro*, не укладываются в простую схему: чем выше сродство к рецептору, тем сильнее клинические проявления противогистаминного действия. Кажущаяся парадоксальность имеющихся данных состоит в том, что антигистаминный препарат (дезлоратадин) с наивысшей, установленной *in vitro* аффинностью к H_1 -рецепторам и очень продолжительным полупериодом жизни в плазме крови (27 ч) слабее тормозит кожную реакцию, вызванную гистамином, чем антигистаминный препарат с менее показательными в этом отношении фармакокинетическими характеристиками. Эта парадоксальность устраняется тем, что сила противогистаминного (противоаллергического) действия, в конечном счете, будет зависеть от степени занятости H_1 -рецепторов противогистаминным препаратом. Такая занятость, помимо сродства к рецепторам, определяется концентрацией свободного вещества вблизи активных точек, т. е. вблизи H_1 -рецепторов: чем выше свободная концентрация вещества, тем выше становится занятость рецепторов этим веществом. Принимая во внимание то обстоятельство,

что H_1 -рецепторы легко доступны для вступающего с ними во взаимодействие вещества, находящегося в плазме (в кровотоке), можно полагать, что H_1 -антигистаминные препараты не должны обладать выраженным тканевым распределением для достижения своего основного фармакологического действия. Иными словами, H_1 -антигистаминное лекарственное средство должно иметь низкую величину объема распределения. Преимущества такого свойства очевидны и состоят в том, что препарат с низким объемом распределения имеет минимальную, зависящую от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами, распределяемыми в разных тканевых, органных, клеточных отсеках, и не аккумулируется в жизненно важных органах, в частности в сердце и печени, а потому потенциально обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Уникальным примером в этом отношении является H_1 -антигистаминный препарат левоцетиризин (зарегистрирован в России под торговым названием "Ксизал"), представляющий собою фармакологически активный энантиомер цетиризина. Среди всех известных антигистаминных препаратов левоцетиризин, как и его предшественник цетиризин, имеет наименьший объем распределения (0,4–0,5 л/кг), в то время как, например, мизоластин — 1–1,2 л/кг, фексофенадин — 5,4–5,8 л/кг, а дезлоратадин — наивысшую величину этого показателя — 49 л/кг [30].

Зная концентрацию в плазме и процент связанного препарата с белками плазмы, можно рассчитать его свободную концентрацию, а затем с учетом аффинности — и степень занятости рецепторов в условиях *in vivo*.

Оказалось, что занятость H_1 -рецепторов через 4 и 24 ч после приема терапевтических доз составила для левоцетиризина 90 и 57 %, для фексофенадина — 95 и 24 %, а для дезлоратадина — только 71 и 43 %. Этим данным соответствовали и результаты определения торможения указанными препаратами волдырной и гиперемической реакций, оцениваемого через 4 и 24 ч после внутрикожного введения гистамина. Наибольшее тормозящее действие обнаруживалось у левоцетиризина [30, 31]. Таким образом, как и следовало ожидать, наивысшее противогистаминное (и соответственно ему противоаллергическое) действие проявляется у препарата (левоцетиризина), обеспечивающего наивысшую занятость H_1 -рецепторов.

Последние данные об обратном агонизме на H_1 -рецепторах, с одной стороны, и о степени занятости рецептора обратным агонистом как определяющем условии выраженности терапевтического действия, с другой, имеют важные последствия для обоснования новых перспектив клинического использования препаратов этого класса.

Дело в том, что перевод обратным агонистом рецептора в неактивное состояние должен погасить не только клинически выраженную симптоматику, но и субклинические процессы, поддерживающие

т. н. аллергическое воспаление и обуславливающие тем самым его хронизацию. Понятно, что достигнуть угнетения этих процессов легче, если использовать обратные агонисты, обеспечивающие высокий уровень занятости соответствующих рецепторов. Следовательно, длительное применение обратного агониста может оказать предупредительное действие на хронизацию аллергического процесса и на переход одной клинической формы аллергии в другую, более тяжелую, требующую более интенсивного лечения. К сказанному следует добавить, что к таким перспективным средствам должны предъявляться особые требования: они должны обладать высокой избирательностью действия, хорошим профилем безопасности, высокой воспроизводимостью антигистаминного эффекта. Всем этим требованиям (см. выше) отвечают цетиризин и его фармакологически активный энантиомер — левоцетиризин.

В хорошо известном исследовании [32] показано, что профилактическое длительное (в течение 18 мес.) применение цетиризина может предупредить формирование БА у детей с atopическим дерматитом, который, как известно, является этапом так называемого "аллергического марша". Можно допустить, что подобным, а, вероятно, и более выраженным профилактическим действием должен обладать левоцетиризин. Такие результаты, видимо, скоро появятся: недавно проведены испытания безопасности длительного применения левоцетиризина у детей с atopическим статусом (наличие atopического дерматита, повышенного уровня аллерген-специфического IgE к пыльце трав или клещу домашней пыли, положительного семейного анамнеза по atopии) [33]. Выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительного применения левоцетиризина (в течение 18 мес.) в дозе 0,125 мг на 1 кг массы тела в режиме 2-кратного приема в сутки, в котором участвовали 510 детей в возрасте 12–24 мес. Показан высокий уровень безопасности препарата при таких условиях его использования. Понятно, что приведенные сведения являются необходимой предпосылкой для определения выраженности профилактического действия нового перспективного обратного агониста H₁-рецепторов на естественный ход трансформации начальных atopических проявлений в последующие, более тяжелые и требующие серьезного терапевтического вмешательства.

Литература

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
2. Гущин И.С. Антагонисты H₁-рецепторов как противоаллергические лекарственные средства (обзор). Тер. арх. 1997; 10: 27–34.
3. Гущин И.С. Антигистаминные препараты как высвободители гистамина и ингибиторы его высвобождения. В кн.: Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1979. 118–131.
4. Гущин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г. и др. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток. Хим.-фарм. журн. 1987; 11: 1313–1317.
5. Simons F.E.R., ed. Histamine and H₁-receptor antagonists in allergic disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996.
6. Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G-protein-coupled receptors. Endocr. Rev. 2000; 21: 90–113.
7. Le Coniat M., Traifford E., Ruat M. et al. Chromosomal localization of the human histamine H₁-receptor gene. Hum. Genet. 1996; 94: 186–188.
8. Kuhn B., Schmid A., Harteneck C. et al. G proteins of the Gq family couple the H₂ histamine receptor to phospholipase C. Mol. Endocrinol. 1996; 10: 1697–1707.
9. Bakker R.A., Schoonus S.B.J., Smit M.J. et al. Histamine H₁-receptor activation of nuclear factor-κB: roles for G_{βγ}- and G_{αq/11}-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. Mol. Pharmacol. 2001; 60: 1133–1142.
10. Karin M. How NF-κB is activated: the role of the IκB kinase (IKK) complex. Oncogene 1999; 18: 6867–6874.
11. Hu O., Deshpande S., Irani K. et al. [Ca²⁺]_i oscillation frequency regulates agonist-stimulated NF-κB transcriptional activity. J. Biol. Chem. 1999; 274: 33995–33998.
12. Hart L.A., Krishnan V.L., Adcock I.M. et al. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-κB, in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1585–1592.
13. Desmet C., Gosset P., Pajak B. et al. Selective blockade of NF-κB activity in airway immune cells inhibits the effector phase of experimental asthma. J. Immunol. 2004; 173: 5766–5775.
14. Poynter M.E., Cloots R., Van Woerkom T. NF-κB activation in airways modulates allergic inflammation but not hyperresponsiveness. J. Immunol. 2004; 173: 7003–7009.
15. Catley M.C., Chivers J.E., Holden N.S. et al. Validation of IKK beta as therapeutic target in airway inflammatory disease by adenoviral-mediated delivery of dominant-negative IKK beta to pulmonary epithelial cells. Br. J. Pharmacol. 2005; 145: 114–122.
16. Bakkouri E.L., Wullaert A., Haegman M. et al. Adenoviral gene transfer of the NF-κB inhibitory protein ABIN-1 decreases allergic airway inflammation in a murine asthma model. J. Biol. Chem. 2005; 280: 17938–17944.
17. Na H.J., Moon P.D., Ko S.G. et al. Sargassum hemiphyllum inhibits atopical allergic reaction via the regulation of inflammatory mediators. J. Pharmacol. Sci. 2005; 97: 219–226.
18. Peng Y., Power M.R., Li B., Lin T.J. Inhibition of IKK down-regulates antigen + IgE-induced TNF production by mast cells: a role for the IKK-IκB-NF-κB pathway in IgE-dependent mast cell activation. J. Leukoc. Biol. 2005; 77: 975–983.
19. Caramori G., Adcock I.M., Ito K. Anti-inflammatory inhibitors of IκB kinase in asthma and COPD. Curr. Opin. Invest. Drugs 2004; 5: 1141–1147.
20. Buddenkotte J., Stroh C., Engels I.H. et al. Agonists of proteinase-activated receptor-2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-κB. J. Invest. Dermatol. 2005; 124: 38–45.
21. Asano K., Kanai K.I., Suzuki H. Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on metalloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. Clin. Exp. Allergy 2004; 34: 1890–1898.
22. Edwards M.R., Mukaida N., Johnson M., Johnston S.L. IL-1β induces IL-8 in bronchial cells via NF-κB and

- NF-IL6 transcription factors and can be suppressed by glucocorticoids. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 337–345.
23. Chowdhury B.A., Kaliner M.A. Molecular identification of the H₁-receptor in humans. In: Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-receptor antagonists in allergic disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996. 33–60.
 24. Bruyters M., Jongejan A., Gillard M. et al. Pharmacological differences between human and guinea pig histamine H₁ receptors: Asn84(2.61) as key residue within an additional binding pocket in the H₁ receptor. *Mol. Pharmacol.* 2005; 67: 1045–1052.
 25. Church M. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *J. Wld Allergy Org.* 2004; 16: 112–116.
 26. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 489–498.
 27. Bakker R.A., Wieland K., Timmerman H., Leurs R. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 387: R5–R7.
 28. Govoni M., Bakker R.A., van de Wetering I. et al. Synthesis and pharmacological identification of neutral histamine H₁-receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 5812–5824.
 29. Гушин И.С. Спонтанная ("конститутивная") активность и обратный агонизм на H₁-рецепторах. *Рос. аллергол. журн.* 2006; 2: 3–14.
 30. Gillard M., Strolin Benedetti M., Chatelain P., Baltes E. Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 367–369.
 31. del Cuvillo A., Millol J., Bartra J. et al. Comparative pharmacology of H₁ antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2006; 16 (suppl. 1): 3–12.
 32. Warner J.O., ETAC Study Group. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 929–937.
 33. Simons F.E.R. on behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18: 535–542.

Поступила 06.10.08
© Гушин И.С., 2008
УДК 615.218.2.015

Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT

ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва

I.E.Stepanyan

Effect of long-term treatment with tiotropium bromide on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (the UPLIFT trial)

Многолетнее изучение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) дало ответы на многие важные вопросы об этом массовом инвалидизирующем заболевании. Естественное течение ХОБЛ характеризуется неуклонно прогрессирующим снижением проходимости бронхов. Своевременность прекращения воздействия вредоносных причинных факторов (в первую очередь отказ от курения) и терапии позволяют замедлить прогрессирование ХОБЛ, что дало основание судить о возможности предупредить и лечить это заболевание [1]. Основными задачами лечения ХОБЛ являются: замедление снижения функции легких, уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение переносимости физической нагрузки и общего состояния здоровья пациентов, предотвращение и лечение обострений и осложнений, сокращение нежелательных эффектов лечения и снижение смертности среди пациентов.

В течение прошедшего 10-летия были проведены многочисленные исследования, результаты которых были учтены при подготовке обновленных версий руководства GOLD. Ведущими препаратами в терапии ХОБЛ являются бронхорасширяющие средства длительного действия – β_2 -адреноагонисты, антихолинергики и теофиллины, которые назначают регулярно, начиная со II стадии болезни. Предпочтение отдается ингаляционному введению лекарств, которое позволяет прицельно воздействовать на соответствующие рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей и избежать многих нежелательных эффектов, обусловленных системным действием препаратов.

Ингаляционных длительно действующих бронхорасширяющих средств всего 3: это β_2 -адреноагонисты сальметерол и формотерол и М-холинолитик тиотропия бромид. Регулярное длительное применение любого из них пациентами с ХОБЛ позволяет добиться уменьшения симптомов болезни, улучшения проходимости дыхательных путей и общего состояния здоровья, сокращения числа и тяжести обострений, отрицательно влияющих на течение болезни. Было установлено, что тиотропий обладает рядом преимуществ перед β_2 -адреноагонистами длительно

действия: отсутствием тахифилаксии, лучшим комплаенсом пациентов, обусловленным возможностью применения препарата 1 раз в сутки [2]. Комбинированное применение бронхорасширяющих средств длительного действия из различных фармакологических групп повышало эффективность лечения пациентов с ХОБЛ [3, 4].

Противовоспалительное лечение остается слабым местом в терапии ХОБЛ – заболевания, воспалительного по своей сути. Действительно эффективными являются прекращение курения и устранение других внешних факторов риска. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в силу особенностей механизмов воспаления при ХОБЛ значительно менее эффективно, чем при бронхиальной астме (БА), и до сих пор его целесообразность вызывает споры среди экспертов. Рекомендации GOLD ограничивают показания для применения иГКС при III–IV стадиях ХОБЛ, протекающей с ежегодными обострениями. Эффективность комбинаций иГКС и β_2 -адреноагонистов длительного действия, широко применяемых при БА, у пациентов с ХОБЛ была продемонстрирована во многих исследованиях, но до сих пор признается не всеми экспертами.

Продолжительность большинства исследований, в которых решались вопросы лечения ХОБЛ, составляла 6–12 мес., а количество пациентов, участвовавших в них, не превышало 1 000. Эти исследования отвечали требованиям доказательной медицины и позволили получить достоверные результаты. Тем не менее некоторые вопросы остались нерешенными, в частности проблема влияния длительной терапии ХОБЛ на естественное течение заболевания.

Утверждение о ежегодном сокращении объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на ≥ 50 мл у больных ХОБЛ, которое, согласно кривой Флетчера и Пето [5], достоверно превосходит этот показатель у здоровых лиц, справедливо только для больших популяций. При измерении $ОФВ_1$ у конкретного пациента индивидуальная вариабельность показателя зачастую превышает 50 мл, а определение тенденции его падения требует многолетнего мониторинга.

В последние годы были предприняты попытки более массовых и длительных исследований, в которых изучалось течение ХОБЛ под влиянием различных режимов лечения [6, 7].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) было проведено в центрах 42 стран с 2000 по 2005 гг. В нем участвовали 6 112 пациентов с ХОБЛ II–III стадий, которые были разделены на 4 группы и получали либо комбинацию сальметерола / флутиказона пропионата (50 и 500 мкг соответственно, 2 раза в день), либо оба препарата по отдельности в аналогичных дозах, либо плацебо. Основной целью работы была оценка влияния ингаляционной терапии на показатель смертности у наблюдаемых пациентов, дополнительными — динамика спирометрических показателей, частоты обострений ХОБЛ и состояния здоровья (по вопроснику Госпиталя Св. Георгия). Спирометрию повторяли каждые 24 нед. [8]. Анализ результатов обследования 5 343 пациентов был проведен после 3 лет наблюдения.

Показатель смертности от всех причин составил 12,6 % в группе комбинированного лечения, 15,2 % — в группе плацебо, 13,5 % — в результате использования сальметерола и 16 % — флутиказона пропионата. Различия между группами оказались ниже уровня достоверности ($p = 0,052$).

Средние темпы редукции ОФВ₁ в группе плацебо составили 55 мл в год, по 42 мл — у получавших сальметерол или флутиказона пропионат и 39 мл — комбинацию сальметерол / флутиказона пропионата. Показатели в группах пациентов, получавших любой вид лечения, достоверно отличались от плацебо ($p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). Более быстрое снижение ОФВ₁ было отмечено у пациентов, не отказавшихся от курения, имевших низкий индекс массы тела, а также при частом развитии обострений ХОБЛ. Комбинированная ингаляционная терапия, по сравнению с плацебо, достоверно уменьшала показатель среднегодовой частоты обострений (1,3 и 0,85 соответственно; $p < 0,001$) и давала лучший результат при определении состояния здоровья пациентов.

В ходе исследования было установлено, что у пациентов, длительно получавших флутиказона пропионат как в комбинации с сальметеролом, так и отдельно, по сравнению с плацебо, достоверно возрастал риск развития пневмонии (19,6; 18,3 и 12,3 % соответственно; $p < 0,001$).

Таким образом, исследование TORCH показало, что длительное применение как комбинации сальметерол / флутиказона пропионата, так и компонентов этой комбинации по отдельности, в сравнении с плацебо, достоверно тормозило темпы падения проходимости дыхательных путей, сокращало частоту обострений, улучшало показатель состояния здоровья, но не уменьшало уровень смертности среди пациентов с ХОБЛ [9–11].

Дополнительный анализ результатов TORCH и сопоставление их с итогами других исследований выявили ряд методологических упущений и дали основание подвергнуть сомнению роль иГКС в лечении

пациентов с ХОБЛ, а положительные эффекты комбинированной терапии отнести на счет безусловно эффективных бронхолитиков [12]. К схожим выводам пришли и авторы другого исследования, в котором у 1 186 пациентов с ХОБЛ II–III стадий на протяжении 6 мес. сравнивали динамику спирометрических показателей, выраженности одышки, частоты обострений и параметров респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия под влиянием терапии сальметеролом или тиотропием с добавлением иГКС или без них [13].

Исследование UPLIFT (*Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium* — изучение возможного долгосрочного воздействия тиотропия на функцию легких) было предпринято с целью исследовать воздействие длительного лечения тиотропием на скорость снижения функции легких, состояние здоровья больных ХОБЛ, частоту развития у них обострений болезни, а главное — на естественное течение ХОБЛ. Международное (с участием 37 стран) многоцентровое рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 4 года было начато в декабре 2002 г. В марте 2005 г. был завершен набор пациентов. В исследовании участвовали 5 993 человек (мужчины и женщины) старше 40 лет со стажем курения > 10 пачек / лет, у которых после применения бронходилататоров показатели ОФВ₁ и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не превышали 70 %. Все пациенты получали терапию, которая оставалась неизменной в течение 6 нед., предшествовавших их вовлечению в исследование. В UPLIFT не включали пациентов, перенесших инфекционные заболевания органов дыхания или обострение ХОБЛ в течение 4 нед. до скрининга, больных с сопутствующей БА, перенесших резекции легкого, нуждающихся в проведении оксигенотерапии > 12 ч в сутки и с наличием других тяжелых заболеваний, которые могли повлиять на результаты исследования или на способность пациентов полноценно участвовать в нем. Исключался прием антихолинергических средств. Наличие или отсутствие обратимой обструкции после применения бронходилататоров не являлось критерием включения в исследование. Отсутствовали какие-либо ограничения лечения обострений ХОБЛ у обследуемых пациентов. После рандомизации пациентов в соотношении 1 : 1 одной половине из них дополнительно назначали тиотропий по 18 мкг 1 раз в сутки, другой — плацебо.

В качестве критериев оценки результатов лечения были приняты:

- 1) степень снижения наименьшего и пикового показателей ОФВ₁ за год;
- 2) средний уровень снижения форсированной и медленной ЖЕЛ за год;
- 3) изменение качества жизни по данным респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия;
- 4) частота обострений ХОБЛ;
- 5) частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ;

б) смертность от болезней органов дыхания и от всех причин [14].

Многочисленные проведенные ранее клинические исследования тиотропия, в которых соблюдались требования доказательной медицины, длительностью от 6 мес. до 1 года продемонстрировали, что препарат достоверно уменьшал выраженность одышки и гиперинфляцию легких, повышал переносимость физических нагрузок, улучшал функцию дыхания и состояние здоровья, снижал частоту обострений [15–19]. Было показано статистически значимое замедление скорости снижения ОФВ₁ за год лечения тиотропием по сравнению с плацебо (12 и 58 мл соответственно), установлено модифицирующее влияние раннего назначения ингаляционной терапии тиотропием на течение ХОБЛ [20, 21]. Все вышеперечисленное позволило предположить возможность замедления снижения функции легких под действием тиотропия при терапии > 1 года.

Дизайн UPLIFT был разработан с учетом методологических проблем, с которыми сталкивались авторы других долгосрочных исследований, включая определение основных целей, контроль качества и вариабельности результатов спирометрии, досрочный выход пациентов из исследования.

В качестве показателя, характеризующего основной исход в UPLIFT, был избран ОФВ₁, который оценивали при минимальном влиянии бронхоторного тонуса. Спирометрию проводили в условиях максимальной бронходилатации, которой достигали в результате одновременного применения высоких доз β_2 -адреноагониста и антихолинергического препарата короткого действия. Время проведения спирометрии приходилось на пик действия обоих препаратов. Для предотвращения влияния тиотропия на результаты спирометрии 1-е измерение проводили через 30 дней после скрининга и отмены препарата, если он применялся до включения пациента в исследование, и последнее — через 30 дней после прекращения приема тиотропия, т. е. при полном его выведении из организма. Все 450 исследовательских центров были снабжены одинаковыми спирометрами, персонал прошел специальное обучение для строгого соблюдения методики исследования. Спирометрию проводили в одно и то же время суток.

Респираторный вопросник Госпиталя Св. Георгия был переведен на 27 языков, и все его версии были валидизированы.

Для предотвращения преждевременного выхода пациентов из исследования был разработан специальный стратегический план, поддерживающий интерес к исследованию у его участников на всех уровнях, включая персонал, исследователей и пациентов. Предполагаемая частота досрочного прекращения приема тиотропия в исследовании UPLIFT принята за 35 %. С учетом этого показателя определено число больных, необходимое для получения достоверных результатов.

Первые интересные результаты были получены задолго до окончания UPLIFT. У 5 756 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий проводили острую бронхоли-

тическую пробу. Средний возраст пациентов составил 64,5 года, 75 % из них были мужчинами. Исходный показатель ОФВ₁ равнялся 1,10 л (39,3 %_{дож.}), ФЖЕЛ — 2,63 л. Максимальной бронходилатации достигали ингаляционным применением 80 мкг ипратропиума бромидом, а затем, через 1 ч, — 400 мкг сальбутамола. Спирометрию проводили через 90 мин после применения ипратропиума. После бронхолитической пробы показатель ФЖЕЛ увеличился в среднем на 407 мл (20,1 %), а ОФВ₁ — на 229 мл (23,4 %), с 39,3 до 47,6 %, т. е. на 8,3 %_{дож.}. В результате оценки полученных данных по 3 различным критериям оказалось, что прирост ОФВ₁ ≥ 15 % был отмечен у 65,6 %, ≥ 12 % и ≥ 200 мл — у 53,9 % обследованных, абсолютное увеличение ОФВ₁ ≥ 10 %_{дож.} произошло в 38,6 % случаев. Доля пациентов, у которых после применения бронходилататоров повысилась ФЖЕЛ без прироста ОФВ₁, увеличивалась соответственно степени тяжести ХОБЛ. Таким образом, было установлено, что после максимальной бронходилатации у большинства пациентов с ХОБЛ II–IV стадий возможно значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания [22].

В октябре 2008 г. появилась 1-я публикация, посвященная результатам исследования UPLIFT [23]. Наблюдение за 5 993 больными ХОБЛ показало, что на протяжении 4-летнего периода у пациентов, получавших тиотропий, абсолютный прирост показателя ОФВ₁ составил от 87 до 103 мл до применения бронходилататора и от 47 до 65 мл — после и достоверно превысил аналогичные данные в группе плацебо ($p < 0,001$). Начиная с 30-го дня наблюдения, темпы снижения ОФВ₁ в обеих группах пациентов оказались примерно одинаковыми как до, так и после использования бронходилататора. Средний абсолютный общий показатель качества жизни, по данным респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия, на протяжении всего исследования оставался достоверно лучшим (на 2,3–3,3 единицы; $p < 0,001$) у пациентов, получавших тиотропий, по сравнению с группой плацебо. На протяжении 4 лет и 30 дней применение тиотропия на 14 % снижало риск развития обострений ХОБЛ ($p < 0,001$), связанных с ними госпитализаций ($p = 0,002$) и дыхательной недостаточности. При лечении тиотропием риск смертности сокращается на 16 % ($p < 0,016$). За 4 года подтвержден профиль безопасности тиотропия.

Заключение

Исследование UPLIFT показало, что 4-летнее применение тиотропия в лечении больных ХОБЛ положительно повлияло на клиническое течение заболевания, приводя к достоверному улучшению функции легких, качества жизни и сокращению обострений.

Литература

1. Celli B.R., MacNee W. 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.



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 фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



Рег. №: П 160332.01 от 14.06.2005
На правах рекламы

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**

2. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–251.
3. van Noord J. A., Aumann J. L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
4. Rabe K.F., Timmer W., Sagriotis A., Viel K. Comparison of a combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): 14s.
5. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645–1648.
6. Tashkin D.P. The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: how long-term studies contribute to our understanding. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 63–72.
7. Anzueto A. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 46–53.
8. Vestbo J., TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.
9. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
10. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
11. Rabe K. Treating COPD – the TORCH trial, P value and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 851–854.
12. Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., Aaron S.D. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 927–933.
13. Hodder R., Kesten S., Menjoge S., Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2007; 2: 157–167.
14. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *J. COPD* 2004; 1: 303–312.
15. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.A. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
16. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
17. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
18. O'Donnell D., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
19. Dussier D., Bravo M-L., Iacono P. on behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
20. Anzueto A., Menjoge S.S., Kesten S. Changes in FEV₁ over-time in one year clinical trials of tiotropium in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A280.
21. Anzueto A. Disease modification in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28: 609–616.
22. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. D. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 742–750.
23. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.

Поступила 14.10.2008
© Степанян И.Э., 2008
УДК 616.24-036.12-085.23

Н.А.Горбунов, В.Я.Лаптев

Комплексная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

N.A.Gorbunov, V.Ya.Laptev

Combined radiological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире. Ее распространенность постоянно растет. ХОБЛ занимает 4-е место по уровню смертности и является единственной болезнью, летальность от которой продолжает увеличиваться.

Смертность населения России за последние годы возросла в основном вследствие внешних причин (несчастные случаи, отравления, травмы, самоубийства и убийства) — 13,2 % и неинфекционных заболеваний: патологий системы кровообращения — 56,1 %, новообразований — 12,4 %, болезней органов дыхания — 4,1 %, болезней органов пищеварения — 4,0 %. Инфекционные заболевания привели к летальному исходу в 1,7 % случаев [1].

По данным исследования, проведенного Всемирной организацией здравоохранения и Всемирным банком, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности. Согласно документам Европейского респираторного общества (ERS), только 25 % случаев заболевания диагностируется своевременно. В России диагностика ХОБЛ находится на еще более низком уровне. По официальным данным Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, в стране насчитывается ~ 1 млн больных ХОБЛ, в то время как, согласно эпидемиологическим исследованиям, их должно быть > 11 млн. ХОБЛ — самостоятельная нозологическая форма с соответствующей стадийностью, причем для каждой из стадий характерна соответствующая динамика клинических, функциональных и морфологических характеристик [2].

Качество жизни и ее естественная продолжительность при ХОБЛ неуклонно снижаются [3].

ХОБЛ, вызывая временную и стойкую утрату трудоспособности, наносит значительный экономический ущерб. Согласно *Е.И.Шмелеву*, уровень заболеваемости ХОБЛ занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости населения, занятого в производственной деятельности [4].

Для России проблема ХОБЛ приобретает особое значение из-за последствий аварии на Чернобыльской АЭС, поскольку спустя 20 лет патология органов дыхания у ликвидаторов вышла на 1-е место в структуре заболеваемости [5].

ХОБЛ занимает значимое место в структуре заболеваемости лиц пожилого и старческого возраста, влияя на старческую полиморбидность, снижая качество жизни и являясь причиной летальности пожилых. По некоторым данным, симптоматика хронического бронхита наблюдается у 40 % мужчин и 20 % женщин старческого возраста. При патологоанатомических исследованиях у 1/4 умерших в возрасте ≥ 80 лет выявляются признаки обструктивной эмфиземы легких [6].

В опубликованных недавно рекомендациях ведущих экспертов ERS и Американского торакального общества подчеркивается, что развитие ХОБЛ можно предупредить в ходе ее лечения [7].

Результаты объективного исследования пациентов ХОБЛ зависят от степени выраженности бронхиальной обструкции и эмфиземы, но отражают тяжесть заболевания в полной мере, а отсутствие клинических симптомов не исключает наличие ХОБЛ у пациента [8].

Большое значение в диагностике ХОБЛ и объективной оценке степени тяжести заболевания имеет исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Благодаря хорошей воспроизводимости и простоте измерения объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в настоящее время является общепринятым показателем для оценки степени обструкции. С его учетом определяется и степень тяжести ХОБЛ: легкая — при ОФВ₁ > 70 % долж., средняя — 50–69 % долж., тяжелая — < 50 % долж.. Эта градация рекомендована ERS и принята за рабочую в России. При применении тестов с бронходилататорами прирост ОФВ₁ > 15 % от исходных показателей свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции [4].

Важным методом, позволяющим подтвердить диагноз ХОБЛ, является мониторинг ОФВ₁ — его многолетнее повторное измерение. В зрелом возрасте в норме регистрируется постоянное снижение ОФВ₁ в пределах 30 мл в год. Проведенные в разных странах крупные эпидемиологические исследования позволили установить, что для больных ХОБЛ характерно ежегодное снижение показателя ОФВ₁ более чем на 50 мл [8].

Основные тесты ФВД позволяют охарактеризовать проходимость верхних и нижних дыхательных

путей, состояние легочной паренхимы и дыхательных мышц. Использование простых показателей ФВД — пиковой скорости выдоха (ПСВ), ОФВ₁ может быть полезно для первичной оценки тяжести функциональных нарушений и динамического наблюдения за больными, оценки ответа на проводимую терапию, а также может иметь прогностическое значение [9].

Однако, поскольку функциональные тесты субъективны, необходима специальная подготовка врачей-операторов, способных следить за динамикой снижения ОФВ₁ (на 15 % (или 500 мл) в год или по 100 мл в год в течение 5 лет). При этом соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составляет $< 0,7$ [10–12].

Предпочтительным методом при первичном исследовании пациентов с ХОБЛ является стандартная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и правой боковой проекциях при вертикальном положении пациента. Цифровая рентгенография легких получает все более широкое распространение в последние годы. Ее преимуществом является стандартно высокое качество изображения, не зависящее от особенностей фотохимической обработки пленки. Цифровые изображения имеют значительно более широкий динамический диапазон, позволяющий одновременно анализировать как легочную ткань, так и плотные структуры средостения. Такие изображения можно дополнительно обрабатывать с помощью математических программ, что в ряде случаев позволяет выявить новые симптомы [2].

Лучевое исследование больного ХОБЛ начинается с рентгенографии или флюорографии органов грудной полости. При наличии клинических показаний или сомнительных результатах рентгенографии может быть проведена компьютерная томография (КТ) легких. Другие методы визуализации — ультразвуковое и радионуклидное исследования, магнитно-резонансная томография — в диагностике ХОБЛ применяются ограниченно [2].

Рентгенограмма грудной клетки у больных с обострением ХОБЛ обычно не отличается от картины легких при стабильном состоянии; чаще всего выявляют классические признаки эмфиземы легких (повышенная прозрачность легочных полей, уплотнение диафрагмы, расширение ретростерального пространства, уменьшение числа и калибра легочных сосудов в периферических зонах) и хронического бронхита (усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах). Однако при помощи рентгенографии можно выявить признаки пневмонии, ателектазов, застойных явлений в легких, которые не выявляются при физикальном обследовании [9].

Большинство авторов сходятся во мнении, что наряду с клиническими и функциональными показателями ключевым диагностическим тестом при отборе больных на хирургическую редукцию объема легких является последовательный анализ результатов 3 рентгенологических методов: рентгенографии грудной клетки в 3 проекциях, КТ высокого разре-

шения (КТВР) и перфузионной сцинтиграфии легких [13].

КТВР имеет достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность в диагностике ХОБЛ. Эмфизема легких не была распознана посредством КТВР у 18,6 % пациентов с ХОБЛ [14].

В отличие от ситуации с первичной эмфиземой, которая наблюдается у больных с недостаточностью α_1 -антитрипсина, эмфизема при ХОБЛ имеет, как правило, неравномерный характер. Чаше разрушаются периферические отделы легкого, т. н. "плащ", а зоны, расположенные ближе к корню, сохраняются малоизмененными, но оказываются сдавленными снаружи. В результате возникает вентиляционно-перфузионный дисбаланс, когда наиболее вентилируемые участки легких кровоснабжаются плохо и, наоборот, хорошо кровоснабжаемые зоны практически не вентилируются [13].

Показана хорошая корреляция между показателями плотности легочной ткани (ПЛТ) при ХОБЛ, полученными посредством КТВР со спирометрией и тестами ФВД. Значения ПЛТ составляют -910 НУ при 10 % жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и -950 НУ — при 90 % ЖЕЛ [15].

С помощью КТВР обычно уточняется локализация наиболее воздушных зон в легких. Денситометрическая плотность нормальной легочной ткани находится в пределах от -600 до -900 НУ. При эмфиземе этот показатель повышается до -900 ... $-1\,000$ НУ. Кроме того, сравнение денситометрических показателей смежных участков легкого на вдохе и выдохе помогает определить среди них не только перераздутые, но и плохо вентилируемые [13, 16].

КТВР гарантирует высокую информативность при обследовании пациентов с ХОБЛ, сочетая как функциональную инспираторно-экспираторную методику, так и оценку структурных изменений легочной ткани. Определенные морфологические признаки, в зависимости от их локализации коррелирующие со степенью обструктивных нарушений, позволяют установить наличие вентиляционных нарушений до их клинической манифестации. Сопоставление показателей среднего градиента плотности в правом и левом легких показало, что в каждом из них эти показатели связаны сильной обратной корреляционной связью со степенью обструктивных нарушений. Значения градиента плотности по правому и левому легким в группах больных с бронхообструкцией II и III степени значимо ниже, чем в группе пациентов без признаков обструктивных нарушений. Были установлены 4 типа изменений градиента плотности по легочным полям [17].

На КТВР при ХОБЛ отмечается некоторое утолщение бронхиальной стенки с центрилобулярными патологическими изменениями по типу "дерево с почками", специфические КТВР-признаки ХОБЛ обычно отсутствуют. Возможно наличие "воздушных ловушек" [18].

Патогномоничным симптомом ХОБЛ при КТ является саблевидная деформация трахеи, которая не встречается у пациентов без ХОБЛ. Одни авторы

объясняют такие изменения давлением эмфизематозных булл, но данные КТ-исследований опровергают эти утверждения; другие считают, что деформация обусловлена воспалением хрящей трахеи, но морфологических подтверждений этого нет [19].

Значительная разница между II и III стадиями ХОБЛ была выявлена при КТВР в верхних и нижних долях легких, а между II и IV стадиями — в нижних долях. Таким образом, КТВР позволяет дифференцировать степени тяжести ХОБЛ, но только не начальные проявления заболевания [20].

Инспираторно-экспираторная КТ служит источником важных диагностических данных и дает возможность количественной оценки эмфиземы. При вздутии легкого плотность ткани легких понижается. Не менее важно, что КТ позволяет судить о степени вздутия любого участка легкого. Изменения между вдохом и выдохом служат индексом региональной вентиляции. По серии срезов определяют состояние всех отделов бронхиального дерева, выявляют перибронхиальные инфильтраты, наличие бронхо- и бронхиолоэктазов, сужение сосудов в участках олигемии. Особенного внимания заслуживают периферические отделы легочных полей. При патологических изменениях мелких бронхов и переходе процесса на бронхиолы здесь обнаруживаются мелкие, идущие к плевре полоски и ветвящиеся структуры, тубулярные тени, мелкие очажки. В ряде случаев выявляется синдром экспираторной обтурации (т. н. "воздушные ловушки"), когда область вздутия легкого не исчезает и не уменьшает своей плотности при выдохе [21, 22].

Инспираторная КТВР в сочетании со спирометрией позволяет определить распространенность эмфиземы, в то время как экспираторная КТВР может отражать ограничение воздушного потока и гиперинфляцию легких [23].

Экспираторная КТВР позволяет точнее оценивать проводимость воздухоносных путей к участкам легкого, содержащим воздушные ловушки. Наиболее информативными для оценки ПЛТ являются участки легких на уровне бифуркации трахеи (95 %) и дуги аорты (93 %), в меньшей степени — в базальных отделах (83 %) [24].

Средняя ПЛТ при полном вдохе составляет -813 НУ, при полном выдохе — -736 НУ. Срезы, полученные при полном выдохе, более функционально информативны, чем выполненные при полном вдохе [25].

КТВР — ценный инструмент определения степени тяжести ХОБЛ, особенно в средних поясах обоих легких во время выдоха, и ее результаты хорошо коррелируют с тестами ФВД [26]. Кроме того, КТВР со спирометрией позволяет усовершенствовать стандартизацию КТ-показателей при ХОБЛ [27, 28].

Разработана методика определения толщины стенки воздухоносных путей с помощью тонкосрезовых КТ-изображений, которая позволяет дифференцировать здоровых лиц от курящих с ХОБЛ и курящих без ХОБЛ. Как правило, толщина бронхиальной стенки наиболее высокая у больных ХОБЛ курильщиков [29].

По данным *А.А.Силеверстова*, КТВР может служить неинвазивным методом выявления морфологических изменений легких еще на ранних стадиях ХОБЛ, позволяя своевременно назначить адекватное лечение и судить об эффективности проводимой терапии [30]. *А.М. Costantini et al.* применяли КТВР с целью подтвердить эффективность терапии ХОБЛ бронхолитиками [31].

Количественная КТ может быть альтернативной методикой перфузионной сцинтиграфии в оценке функционального состояния легких у пациентов, которым выполнена лобэктомия по поводу ХОБЛ [32].

При среднетяжелом и тяжелом течении ХОБЛ развивается панлобулярная эмфизема легких, которая характеризуется снижением ПЛТ < -930 НУ. При этом существует обратная корреляционная зависимость между ПЛТ и диаметром ствола легочной артерии [33].

КТВР с ингаляцией газовых смесей, содержащих кислород и гелий, при полном вдохе позволяет оценить нарушение распределения газа у пациентов с ХОБЛ [34].

Функциональная оценка бронхиальной проходимости, легочных объемов и диффузионной способности легких — наиболее распространенные рекомендованные методы диагностики и мониторингирования течения ХОБЛ. Результаты математической оценки эмфизематозных изменений у больных ХОБЛ методом количественной КТ (денситометрии) в большей степени отражают данные исследования диффузионной способности легких и в меньшей степени — определение легочных объемов. Наиболее точный порог для количественной оценки эмфиземы легких — -950 НУ [35].

Эмфизема приводит к развитию хронической дыхательной недостаточности с перестройкой периферической структуры легких и вызывает рост смертности во всем мире. Для выявления ранней стадии периферической перестройки легочной ткани в 3 патологических типа эмфиземы применяется синхротронная лучевая КТ (СЛКТ). СЛКТ позволяет получить 3-мерное изображение периферических легочных структур и оценить толщину альвеолярной стенки [36].

Традиционные методики исследования ФВД дают возможность выявлять заболевания легких, но не показывают, какие участки легких поражены. Для этих целей может использоваться недавно разработанная методика функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). В последнее время появилось несколько работ, свидетельствующих о возможности определения функции легких при хронических обструктивных заболеваниях с помощью МРТ с гиперполяризованными ядрами гелия [21, 37].

Для пациентов с эмфиземой легких было установлено среднее значение $T1$ $1\,034 \pm 71$ ms в инспираторной фазе, 991 ± 63 ms — в экспираторной фазе, а для пациентов с пневмофиброзом 996 ± 103 ms — в инспираторной и $1\,282 \pm 170$ ms — в экспираторной фазе. Исследование показало обратную фазовую зависимость показателя $T1$ у пациентов с эмфиземой

и пневмофиброзом. Более того, экспираторные показатели имеют большее различие между группами пациентов, чем инспираторные [38].

В плане контроля эффективности терапии и динамического наблюдения пациентов с заболеваниями легких альтернативой мультисрезовой КТВР может стать МРТ, которая обладает дополнительными возможностями функциональной оценки состояния легочной ткани при отсутствии воздействия ионизирующего излучения [39]. Однако в наших условиях широкое применение МРТ все еще ограничивается недостаточной доступностью метода и высокой стоимостью исследования.

Сцинтиграфическое исследование вентиляции легких проводится с целью определения локализации, характера и распространенности обструкционных поражений бронхиального дерева. Принцип вентилиционной сцинтиграфии основан на регистрации излучения радиоактивных инертных газов или меченых тонкодисперсных аэрозолей после ингаляции их пациентом. В качестве ингалируемых агентов наиболее приемлемы микросферы альбумина человеческой сыворотки крови или дитилен-триамин-пентаацетилловая кислота, меченные технецием ^{99m}Tc или индием (^{111m}In или ^{113m}In). При патологии бронхолегочной системы можно обнаружить зоны различной степени гипо- или гиперфиксации аэрозоля локального или диффузного характера, которые обуславливают неоднородность сцинтиграфического изображения легких вплоть до дефекта накопления радиофармацевтического препарата (РФП). Для частичной непроходимости бронхов характерна гиперфиксация аэрозоля в местах обструкции. Дистальнее этого участка на периферии обычно выявляется зона гипоперфиксации препарата. Необходимо подчеркнуть, что ХОБЛ с сужением и нарушением архитектоники воздухоносных путей, как правило, приводит к появлению фокальной аккумуляции РФП в данных областях, что указывает на анатомо-топографическое место локализации зоны стеноза или обструкции бронхиального дерева [40].

Уже при ХОБЛ легкой степени тяжести выявляются диффузные нарушения перфузии преимущественно в верхних и плащевых отделах легких. У изменений, обнаруженных посредством перфузионной сцинтиграфии, протяженность больше, чем у морфологических изменений, выявляемых при КТ (зоны эмфизематозной перестройки). А изменения микроциркуляции нарастают и носят необратимый характер [41].

Бронхологическое исследование при ХОБЛ является дополнительным и служит для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциального диагноза. В ряде случаев могут быть выявлены заболевания, являющиеся причиной хронической бронхиальной обструкции. Выполняют осмотр слизистой оболочки бронхов, культуральное исследование бронхиального содержимого, бронхоальвеолярный лаваж с определением клеточного состава для уточнения характера воспаления, биопсию слизистой оболочки бронхов [8].

Одной из важнейших задач современной медицинской визуализации является повышение информативности методов лучевой диагностики с помощью цифровых технологий и программного обеспечения. В настоящее время европейские исследователи изучают различные типы цифровых рентгенографических систем, оценивая их диагностические возможности в клинической практике и определяя эффективную дозу, получаемую пациентом при исследовании органов грудной клетки. Современные системы прямой цифровой рентгенографии позволяют снижать дозу до 50 % [42, 43].

Государственное реформирование здравоохранения поставило перед лечебными учреждениями принципиально новые задачи. Скорость и качество получения и обработки информации стали важнейшим условием повышения уровня оказываемой медицинской помощи. Эту задачу нельзя решить без внедрения новых информационных технологий. Основным приоритетом развития лучевой диагностики на сегодняшний день является внедрение в практику цифровых технологий [44].

В России уже сформировались предпосылки для решения проблемы оснащения здравоохранения современной малодозовой рентгеновской аппаратурой [45]. За последние несколько лет отечественные компании разработали и начали производить цифровые флюорографические аппараты, позволяющие получать изображения органов грудной клетки высокого качества при значительно меньших значениях лучевых нагрузок, что, несомненно, повысит эффективность профилактических исследований [46]. Переход к цифровому представлению медицинских изображений в службе лучевой диагностики способствует тому, чтобы цифровая флюорография легких заняла ведущее место в первичной диагностике легочной патологии и при скрининге, и в обычных клинических ситуациях [47].

Цифровая флюорография успешно применяется в скрининговых и диагностических исследованиях, снижает лучевое воздействие на пациента, экономит время и деньги. Экономия расходов при ее использовании за 9 мес. 2004 г. составила 70 067 р. Широкое внедрение этого метода в практику позволит улучшить раннее выявление заболеваний легких [48].

Для преодоления недостатков традиционной пленочной флюорографии необходим скорейший переход на цифровые технологии получения, анализа и протоколирования рентгеновских изображений органов грудной полости [49]. Постепенно совершенствуются методы лечения ХОБЛ. Они включают консервативные воздействия (муколитики, бронхолитическая небулайзерная терапия с ипратромиумом бромидом / фенотеролом, β_2 -агонисты, противоинфекционные средства при обострении процесса) и хирургические вмешательства (буллэктомия, редукция легочных объемов, трансплантация легкого). Естественно, что указанные лечебные воздействия должны проводиться под динамическим лучевым контролем.

В настоящее время наиболее информативными и широкодоступными методиками диагностики,

а также динамического контроля эффективности терапии ХОБЛ являются функциональная малодозная цифровая рентгенография (МЦРГ), спирометрия и КТВР. Для динамического наблюдения и своевременного выявления прогрессирования заболевания, определения его прогноза предпочтительна МЦРГ. Кроме того, низкая лучевая нагрузка, по сравнению с КТВР, делает МЦРГ лучшим методом оценки эффективности консервативной терапии ХОБЛ. Показания к скинтиграфии, бронхоскопии и МРТ ограничены.

Литература

1. Демографические показатели и показатели здоровья населения России / Стародубов В.И., Хальфин Р.А., Баранов А.А. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2003.
3. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк. Тер. арх. 2000; 72 (3): 75–77.
4. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Тер. арх. 1999; 12: 74–78.
5. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии. Рус. мед. журн. 2000; 8 (17): 727–729.
6. Дворецкий Л.И. Пожилой больной ХОБЛ. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ. Рус. мед. журн. 2005; 13 (4): 190–195.
7. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2005; 13 (4): 183–189.
8. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
9. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор). Тер. арх. 2004; 11: 43–50.
10. Fishwick D., Naylor S. COPD and the workplace. Is it really possible to detect early cases? Occup. Med. 2007; 57 (2): 82–84.
11. Halpin D.M.G., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. The disease and its burden to society. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 619–623.
12. National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 12: London; 2004.
13. Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А. Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких. Пульмонология 2006; 3: 86–92.
14. Kurashima K., Takavanagi N., Sato N. et al. High resolution CT and bronchial reversibility test for diagnosing COPD. Respirology 2005; 10 (3): 316–322.
15. Moroni C., Mascalchi M., Bartolucci M. et al. High resolution and spirometric synchronization computerized tomography in chronic obstructive bronchopneumopathy. Radiol. Med. (Torino) 2001; 101 (1–2): 25–30.
16. Miniati M., Filippi E., Falaschi F. et al. Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest radiography versus high resolution computed tomography. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151 (5): 1359–1367.
17. Завадовская В.Д., Родионова О.В. КТВР в ранней диагностике ХОБЛ. В кн.: Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике: Материалы IV региональной конф. Томск; 2006. 161–165.
18. Richard W.W., Muller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. 3rd ed.; Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000: 286–315.
19. Юдин А., Афанасьева Н., Хрупенкова-Пивень М. и др. Современная лучевая диагностика хронической обструктивной болезни легких. Врач 2004; 5: 42–44.
20. Allona M., Torres I., Rodriguez-Vigil B. et al. Correlation between lung attenuation with high resolution computed tomography and COPD severity grading systems. Eur. Radiol. 2006; 16 (2, suppl. 1): 170.
21. Линденбрауен Л.Д. Хронический обструктивный бронхит: лучевая диагностика. Радиология – практика 2000; 2: 5–9.
22. Arakawa H., Kurihara K., Fujikawa M. et al. Expiratory high-resolution CT diagnostic value in various diffuse lung diseases. Radiology 1999; 213 (suppl.): 562.
23. Camiciottoli G., Bartolucci M., Maluccio N.M. et al. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. Chest 2006; 129 (3): 558–564.
24. Nishino M., Boiselle P.M., Copeland J.F. et al. Value of volumetric data acquisition in expiratory high-resolution computed tomography of the lung. J. Comput. Assist. Tomogr. 2004; 28 (2): 209–214.
25. Kauczor H.U., Hast J., Heussel C.P. et al. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. Eur. Radiol. 2002; 12 (11): 2757–2763.
26. Spiropoulos K., Trakada G., Kalamboka D. et al. Can high resolution computed tomography predict lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Lung 2003; 181 (4): 169–181.
27. Moroni C., Mascalchi M., Camiciottoli G. et al. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD. J. Comput. Assist. Tomogr. 2003; 27 (3): 375–379.
28. Orlandi I., Moroni Ch., Camiciottoli G. et al. Spirometric-gated computed tomography quantitative evaluation of lung emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of 3 techniques. J. Comput. Assist. Tomogr. 2004; 28 (4): 437–442.
29. Berger P., Perot V., Desbarats P. et al. Airway wall thickness in cigarette smokers: quantitative thin-section CT assessment. Radiology 2005; 235 (3): 1055–1064.
30. Силевверстов А.А. Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике хронической обструктивной болезни легких на ранних стадиях. В кн.: Невский радиологический форум "Новые горизонты": Сборник научных трудов. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2007. 294–295.
31. Costantini A.M., Sallustio G., Misciasci T. et al. CT and functional respiratory tests. Evaluation of efficacy of bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Radiol. Med. (Torino) 2004; 108 (1–2): 17–27.
32. Sverzellati N., Chetta A., Calabro E. et al. Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy. J. Comput. Assist. Tomogr. 2005; 29 (6): 819–824.
33. Шойхет Я.Н., Беднаржевская Т.В. Метод компьютерной томографии и исследование функции внешнего дыхания в диагностике осложнений хронической

- обструктивной болезни легких. Клин. мед. 2004; 7: 65–68.
34. Yamaguchi K., Soejima K., Koda E. et al. Inhaling gas with different CT densities allows detection of abnormalities in the lung periphery of patients with smoking-induced COPD. *Chest* 2001; 120 (6): 1907–1916.
 35. Поливанов Г.Э., Поливанова А.Э., Черняк А.В. и др. Количественная оценка эмфиземы легких у больных ХОБЛ. В кн.: Невский радиологический форум "Новые горизонты": Сборник научных трудов. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. 290–291.
 36. Ikura H., Shimizu K., Ebara H. et al. Analysis of three pathohistologic types of emphysema using ultra-high-resolution CT. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (2, suppl. 1): 359.
 37. De Lange E.E., Trubitz J.D., Christopher J.M. et al. MR imaging with hyperpolarized helium-3 gas: correlation with pulmonary function testing in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Radiology* 1999; 213 (suppl.): 343.
 38. Stadler A., Jakob P.M., Barth M. et al. T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis: influence of respiratory phase and correlation with lung functional tests. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (2, suppl. 1): 170–171.
 39. Puderbach M., Eichenger M., Gahr J. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. *Eur. Radiol.* 2007; 17 (3): 716–724.
 40. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.). Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: SST; 2004.
 41. Лукина О.В., Золотницкая В.П., Литвинов А.П. Лучевая диагностика и контроль за динамикой начальных признаков ХОБЛ. В кн.: Невский радиологический форум "Новые горизонты": Сборник научных трудов. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2007. 281–282.
 42. Gruber M., Uffmann M., Weber M. et al. Direct detector radiography versus dual reading computed radiography: feasibility of dose reduction in chest radiography. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (7): 1544–1550.
 43. Veldkamp W.J.H., Kroft L.J.M., Boot M.V. et al. Contrast-detail evaluation and dose assessment of eight digital chest radiography systems in clinical practice. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (2): 333–341.
 44. Косова И.А., Кармазановский Г.Г. Стандартизация протоколов исследования и оценки данных как один из факторов эффективности в телерадиологии. В кн.: Материалы Всероссийского научного форума "Радиология 2005". М.; 2005. 197–198.
 45. Бердяков Г.И., Зеликман М.И., Ртищева Г.М. Оборудование для цифровой флюорографии: состояние и перспективы развития. *Радиология – практика* 2000; 1: 24–28.
 46. Зарипов Р.А., Бондарев А.В., Воробьева Г.Н. и др. Программная среда с графическим интерфейсом для анализа и автоматизированного формализованного протоколирования цифровых флюорограмм органов грудной клетки. В кн.: Материалы Всероссийского науч. форума "Радиология 2005". М.; 2005. 136–137.
 47. Фадиев А.В. Некоторые дополнения в организационно-методическую схему применения цифровой флюорографии в практическом здравоохранении РФ. В кн.: Материалы Всероссийского науч. форума "Радиология 2005". М.; 2005. 477–479.
 48. Хорошилов Ю.Р., Рукин В.Л. Опыт применения цифровой флюорографии в условиях поликлиники. В кн.: Материалы II Международного конгресса "Невский радиологический форум – 2005". СПб.; 2005. 331–332.
 49. Зарипов Р.А. Повышение эффективности массовой проверочной флюорографии органов грудной полости при переходе на цифровые технологии. В кн.: Невский радиологический форум "Новые горизонты": Сборник научных трудов. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2007. 269–271.

Поступила 26.06.08
© Горбунов Н.А., Лаптев В.Я., 2008
УДК 616.24-036.12-073.75

З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова, О.Ю.Стулова

Эффекты фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов при хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Z.R.Aisanov, E.N.Kalmanova, O.Yu.Stulova

Effects of fixed combinations of inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists in chronic obstructive pulmonary disease

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Так, в 2005 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ стала причиной > 3 млн летальных исходов (около 5 % всех смертей). Прогнозируется, что в течение следующих 10 лет этот показатель увеличится более чем на 30 % [1].

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих, что ХОБЛ — мультикомпонентное заболевание, включающее в себя элементы бронхоконстрикции, воспаления дыхательных путей и системного воспаления, структурные изменения (ремоделирование дыхательных путей, эмфизема), а также мукоцилиарную дисфункцию. Воспаление рассматривается как основной компонент заболевания, поражающий как легкие, так и другие органы [2–7].

Согласно GOLD, основными терапевтическими задачами являются уменьшение симптоматики, предотвращение прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, профилактика и лечение осложнений и обострений, а также снижение уровня смертности. При этом нежелательные явления, вызванные лечением, должны быть минимальны [8]. Традиционная терапия ХОБЛ основана на контроле симптоматики, ее цель — уменьшить клинические проявления, связанные с ограничением воздушного потока и снижением легочной функции. Поскольку симптомы ХОБЛ во многом обусловлены сложной природой заболевания, современные терапевтические подходы должны быть направлены как на симптомы, так и на воспаление, лежащее в основе прогрессирования патологии.

Лечение ХОБЛ в настоящее время включает в себя нефармакологические и фармакологические виды вмешательств в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и планируется, исходя из тяжести заболевания, классифицируемой по постбронходилатационному объему форсированно-

го выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [8]. Из фармакотерапевтических методов на сегодняшний день рекомендуются главным образом бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [8, 9]. Бронходилататоры длительного действия (сальметерол, формотерол, тиотропия бромид) существенно изменяют легочную функцию, снижают выраженность симптомов, потребность в экстренных бронхолитиках, повышают качество жизни и периоды между обострениями и в основном применяются для постоянной терапии прогрессирующего ухудшения симптомов [8, 9].

В настоящее время иГКС применяются в лечении пациентов ХОБЛ III–IV стадий в соответствии с классификацией GOLD [8]. Результаты крупномасштабных исследований показали, что иГКС (флутиказона пропионат, будесонид, триамсинолон) улучшают показатели постбронходилатационного ОФВ₁ и бронхиальную реактивность при стабильной ХОБЛ [10–12], сокращают частоту обострений, улучшают качество жизни у пациентов с тяжелым течением заболевания [10]. До последнего времени не было однозначных данных о том, может ли длительное лечение иГКС (> 6 мес.) замедлить скорость падения легочной функции у больных ХОБЛ [13, 14].

Использование фиксированной комбинации иГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в одном ингаляторе оказывает значимое положительное влияние на легочную функцию, а также симптоматику и показатели обострения ХОБЛ [15–22], при сравнении с монотерапией каждым из компонентов. Системный обзор 10 исследований, в которых сравнивались эффекты фиксированной комбинации ДДБА / иГКС с плацебо и каждым компонентом в отдельности, показал противоречивые результаты по вышеперечисленным конечным точкам [23] и свидетельствует о том, что влияние комбинированной терапии может быть разным по отношению к различным параметрам у пациентов с ХОБЛ.

Актуальные вопросы применения фиксированных комбинаций при ХОБЛ

В настоящее время в мире широко используются 2 комбинированных препарата, включающие в себя иГКС и ДДБА:

- комбинация сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид®) в форме порошкового ингалятора Мультидиск® (максимальная рекомендуемая доза при ХОБЛ — 1 ингаляция (50 мкг сальметерола + 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки) и в форме дозированного аэрозольного ингалятора (максимальная рекомендуемая доза при ХОБЛ — 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки;
- 4,5 мкг формотерола + 160 мкг будесонида и 9,0 мкг формотерола + 320 мкг будесонида (Симбикорт®) в форме порошкового ингалятора.

Предпосылки использования фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА при ХОБЛ

Учитывая сложную природу ХОБЛ, очевидно, что использование комбинации ДДБА и иГКС может воздействовать на легочную функцию и внелегочные показатели, подавляя как воспаления дыхательных путей, так и системные проявления. Исследования *in vitro* показали, что рассматриваемые классы препаратов могут действовать синергично: иГКС стимулируют экспрессию β_2 -адренорецепторов, а ДДБА усиливают противовоспалительный эффект иГКС, повышая активность глюкокортикоидных рецепторов [24–26]. Терапия комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат была гораздо эффективнее, чем монотерапия, в отношении ингибирования риновирусоиндуцированной экспрессии нейтрофильной и лимфоцитарной продукции хемокинов в культуре клеток бронхиального эпителия [27]. Противовоспалительные эффекты комбинации ДДБА и иГКС подтверждены недавними исследованиями с использованием бронхиальной биопсии и проб мокроты, полученных у активных и бывших курильщиков со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ. Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с плацебо, продемонстрировала ряд противовоспалительных эффектов, включая существенное снижение в биоптатах количества CD8⁺-, CD4⁺-, CD45⁺-клеток и клеток, осуществляющих экспрессию генов для фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ , а также нейтрофилов в мокроте [28]. Другое исследование, в котором сравнивали эффективность комбинации сальметерол / флутиказона пропионат, флутиказона пропионата и плацебо, показало, что в группах активной терапии достоверно снижались показатели воспаления по сравнению с плацебо, однако противовоспалительный эффект комбинированного препарата был более выраженным [29].

Эффективность фиксированных комбинаций ДДБА и иГКС в отношении некоторых конечных точек

Эффективность фиксированных комбинаций ДДБА и иГКС при ХОБЛ в отношении различных исходов

(критериев эффективности) продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований.

Влияние на легочную функцию

В ряде работ показано, что после использования сальметерола / флутиказона пропионата, по сравнению с монотерапией, показатель ОФВ₁ существенно повышался от исходного уровня в течение лечебного периода 12–52 нед. [15–17, 30, 31]. В 2 крупных исследованиях у 1 465 [15] и 691 [16] пациентов соответственно со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ сальметерол / флутиказона пропионат (50 / 500 мкг) достоверно повышал преддозовый показатель ОФВ₁, по сравнению с сальметеролом (50 мкг) и флутиказона пропионатом (500 мкг) по 2 раза в день. В дальнейшем отмена флутиказона пропионата на 1 год после 3-месячной комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 500 мкг) приводила к устойчивому снижению ОФВ₁ ($p < 0,001$) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,002$) [32]. Эти результаты убедительно доказывают преимущество комбинированного препарата над сальметеролом.

Ускорение падения ОФВ₁ — важный маркер прогрессирования ХОБЛ и одна из основных целей фармакологического воздействия. Результаты TORCH — проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого параллельно-группового исследования с участием 6 112 больных ХОБЛ показали, что сальметерол / флутиказона пропионат (50 / 500 мкг) оказывает положительное воздействие на легочную функцию в среднесрочной перспективе [33].

Нормальный показатель снижения ОФВ₁ у здоровых лиц — ~ 30 мл в год [34, 35], а скорость падения постбронходилатационного ОФВ₁ у пациентов в группе плацебо в исследовании TORCH составляла 55 мл в год. Эта цифра близка к значениям, полученным в других крупных исследованиях: *Lung Health Study 1* (–52 мл / год) [36], *Lung Health Study 2* [12] (–47 мл / год), BRONCUS [37] (–54 мл / год), ISOLDE [10] (–59 мл / год), и несколько меньше, чем в исследовании EUROSCOP [11] (–69 мл / год). В группах активной терапии зарегистрирована достоверно более низкая скорость снижения ОФВ₁ (на 13–16 мл в год). Механизмы, которые могут отвечать за эти физиологические изменения (поддержание просвета дыхательных путей и снижение гипервоздушности, улучшение мукоцилиарного клиренса или спад воспаления в дыхательных путях), до конца не ясны, а их изучение не было целью исследования [28, 38, 39].

Влияние на обострения

Обострения — интегральный компонент заболеваемости ХОБЛ и важнейший фактор прогрессирования патологии, связанный с ускорением падения легочной функции и качества жизни [40, 41]. Они приводят к госпитализациям, смертности, а также влекут за собой более активное использование ресурсов здравоохранения [8].

Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат оказалась эффективной в отношении обостре-

ния ХОБЛ. Это подтверждается результатами нескольких исследований, даже несмотря на некоторые различия в дизайне и популяции пациентов и в определении самого понятия "обострение" [15, 18–22].

В одном из недавних исследований, разработанном для изучения изменений годовых обострений у ~ 1 000 пациентов с ХОБЛ, терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 500 мкг 2 раза в день) в течение 44 нед. была эффективнее, чем применение сальметерола (50 мкг 2 раза в день), позволяя снизить общее количество обострений и число тяжелых обострений за год [18].

По результатам TORCH, комбинация сальметерол / флутиказона пропионат значительно эффективнее плацебо и монотерапии в отношении снижения числа среднетяжелых и тяжелых обострений [20]. В течение 3-летнего лечебного периода у больных, получавших комбинированный препарат, количество среднетяжелых и тяжелых обострений снижалось на 25 % в год по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), на 12 % – по сравнению с сальметеролом ($p = 0,02$) и на 9 % – по сравнению с флутиказона пропионатом ($p = 0,024$).

Применение сальметерола / флутиказона пропионата способствовало снижению годового числа обострений, приводящих к госпитализации, на 17 %, в сравнении с плацебо ($p < 0,03$). Показатель количества пациентов, которых необходимо лечить комбинированным препаратом в течение 1 года для предотвращения 1 обострения или 1 госпитализации, в сравнении с плацебо составил 4 и 32 соответственно.

Целью другого крупного исследования – INSPiRE (*Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations*) с участием 1 323 больных ХОБЛ было прямое сравнение влияния комбинации сальметерол / флутиказона пропионат с тиотропием на частоту среднетяжелых или тяжелых обострений за 2-годовалый период, а также некоторых вторичных конечных точек, которые могли иметь отношение к обострениям ХОБЛ [42].

В течение 2-летнего периода у 62 % пациентов в группе сальметерола / флутиказона пропионата и 59 % – в группе тиотропия регистрировалось как минимум 1 обострение, потребовавшее терапевтического вмешательства. Совокупная частота обострений составила 1,28 в год в группе комбинированной терапии и 1,32 в год – в группе тиотропия (отношение шансов – 0,967; 95%-ный доверительный интервал – 0,836–1,119), что указывает на отсутствие различия между показателями ($p = 0,656$). Обострения, потребовавшие назначения антибиотиков, встречались чаще в группе сальметерола / флутиказона пропионата (0,97 в год, по сравнению с 0,82 в год при использовании тиотропия; $p = 0,028$), но количество пациентов, которым потребовались системные кортикостероиды, в группе комбинированной терапии было меньше (0,69 в год), чем в группе тиотропия (0,85 в год; $p = 0,039$) [42].

Таким образом, показатели общей частоты обострений не различались между группами. При использовании сальметерола / флутиказона пропионата ко-

личество обострений, потребовавших назначения системных кортикостероидов, было меньше в сравнении с применением тиотропия, но в группе комбинированной терапии больше пациентов получали антибактериальные средства. Это косвенно доказывает, что прием сальметерола / флутиказона пропионата по-разному воздействует на пациентов, что влияет и на клиническую оценку.

Влияние на качество жизни

Качество жизни (КЖ) все чаще служит важным критерием эффективности терапии при ХОБЛ. Влияние иГКС [43] и ДДБА [44] на КЖ при ХОБЛ подробно описано в нескольких работах. Исследования, показывающие эффективность регулярной терапии комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат [15, 18, 20] в лечении обострений, продемонстрировали и благотворное влияние этого препарата на состояние здоровья или КЖ. Это объяснимо, поскольку тяжелые симптомы и обострения тесно связаны со снижением КЖ [45].

Для оценки КЖ в этих исследованиях использовались респираторный опросник Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) или опросник хронических респираторных болезней (CRDQ). Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат и монотерапия каждым из компонентов достоверно улучшали КЖ к концу лечебного периода, по сравнению с плацебо. Причем изменение суммарного балла SGRQ при приеме сальметерола / флутиказона пропионата было достоверно выше, по сравнению с флутиказона пропионатом [15].

В TORCH [33] в течение всего периода исследования среднее улучшение суммарного балла SGRQ в группе получавших комбинированный препарат составило: –3,1 балла в сравнении с плацебо ($p < 0,001$); –2,2 балла в сравнении с сальметеролом ($p < 0,001$); –1,2 балла в сравнении с флутиказона пропионатом ($p = 0,017$). Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат была значительно эффективнее, в сравнении с плацебо и монотерапией. К окончанию 3-летнего лечебного периода в группе сальметерола / флутиказона пропионата значение SGRQ не повысилось до исходного уровня. За все 3 года терапии клинически значимое улучшение SGRQ (на 4 балла) не было достигнуто ни в одной группе. Однако после 1 года терапии у пациентов, использовавших сальметерол / флутиказона пропионат, сумма баллов SGRQ составила 4. Это единственная группа, в которой такое изменение подтверждено. Данный парадокс объясняется тем, что до окончания лечебного периода в группе плацебо оставались только пациенты с исходно лучшим КЖ, что, несомненно, сгладило выраженность различий между группами сальметерола / флутиказона пропионата и плацебо.

Результаты TORCH в группе сальметерола / флутиказона пропионата, в которой значение SGRQ не повысилось до исходного показателя через 3 года терапии (и было значительно меньше в сравнении со всеми другими фармакотерапевтическими группами), очень важны, т. к. ХОБЛ является прогрессирующим

заболеванием, которое характеризуется ухудшением качества жизни с течением времени.

Анализ индивидуальных доменов в работе *P.Kardos et al.* показал, что индексы оценки симптомов и физической активности значительно улучшались у пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с сальметеролом [18].

В исследовании INSPIRE [42] общий показатель SGRQ был значительно ниже в группе сальметерола / флутиказона пропионата, по сравнению с группой тиотропия, на 32, 56, 80 и 104-й нед., хотя это различие не было минимально клинически значимым. Однако доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения показателя SGRQ через 2 года, была больше в группе комбинированной терапии (32 %), чем в группе тиотропия (27 %).

За 2-недельный период интенсификации терапии у пациентов повышался общий показатель SGRQ. У больных, получавших тиотропий, сохранялся достигнутый начальный уровень улучшения; в группе сальметерола / флутиказона пропионата отмечалось статистически значимое улучшение на 2 балла во время лечения. Однако традиционно в качестве минимального клинически значимого различия служило изменение показателя SGRQ, равное 4 баллам [46]. Чтобы прояснить клиническую значимость этого факта, был проведен анализ частоты ответов на терапию, по результатам которого у значительно большего количества пациентов, получающих сальметерол / флутиказона пропионат, отмечалось изменение > 4 баллов (по сравнению с исходной оценкой), чем в группе тиотропия [42].

Влияние на диспноэ

Диспноэ — одна из основных связанных с ХОБЛ причин нетрудоспособности, а также обращения за медицинской помощью. Больные неосознанно снижают повседневную активность, пытаются уменьшить дискомфорт, вызванный диспноэ в ответ на физическое усилие [47]. Этот параметр служил критерием эффективности в нескольких клинических исследованиях [15–18]. Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат, по сравнению с монотерапией, значительно активнее снижала выраженность одышки [15, 16, 18].

Влияние на смертность

Влияние на продолжительность жизни пациентов ХОБЛ — самая важная цель терапии, поскольку ХОБЛ является единственной из наиболее распространенных болезней, смертность от которой продолжает возрастать.

Данные по летальности вследствие ХОБЛ содержатся в различных метаанализах, а также ретроспективных и фармакоэкономических исследованиях, в которых изучалось влияние применения иГКС отдельно или в сочетании с ДДБА [48–59]. Результаты некоторых работ позволяют предположить, что использование иГКС изолированно или в комбинации с ДДБА снижает уровень летальности среди пациентов с ХОБЛ [50, 52].

Возможное долгосрочное влияние иГКС и ДДБА на смертность больных изучалось в нескольких недавно проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях. Анализ крупной базы данных лечения больных ХОБЛ пожилого возраста, проведенный в Канаде [50], показал, что состояние пациентов значительно улучшается при назначении иГКС вскоре после госпитализации по поводу ХОБЛ. По результатам ретроспективного 3-годичного исследования когорты пациентов, выполненного на материале базы данных общей практики Великобритании за 1990–1999 гг., регулярное использование флутиказона пропионата (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом) связано со значительным снижением уровня смертности [52].

Приведенные данные свидетельствуют, что выживаемость у пациентов с ХОБЛ может быть значительно выше при регулярной терапии иГКС, при этом эффект становится более выраженным при комбинированном использовании иГКС и ДДБА. На основании этих результатов была выдвинута гипотеза, для проверки которой было проведено исследование TORCH.

В TORCH смертность от всех причин была выбрана в качестве основной конечной точки, поскольку ХОБЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией и пациенты могут умирать от рака, болезней сердца, инсультов [61]. Известно, что уровень летальности от одной причины может снижаться, в то время как от другой — повышаться, следовательно, летальность от любых причин является унифицированным показателем (рис. 1).

При ХОБЛ причиной смерти могут стать многие заболевания, что отчасти связано с тесной зависимостью этой патологии от курения. В TORCH 35 % смертельных исходов были связаны с состоянием дыхательной системы, 27 % — с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 21 % — с раком. 10 % случаев были отнесены к другим причинам, при этом в 7 % основная причина смерти не была установлена.

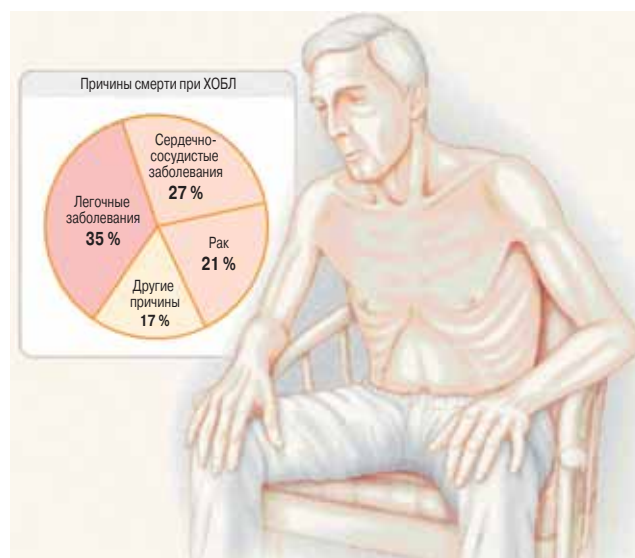


Рис. 1. Причины смерти у пациентов с ХОБЛ

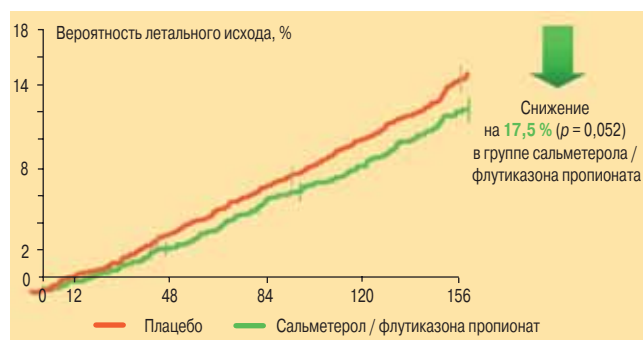


Рис. 2. Применение сальметерола / флутиказона пропионата и снижение вероятности летального исхода от любых причин

В данном исследовании преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло заранее определенного уровня статистической значимости (рис. 2). Значение p при оценке различий в смертности от любых причин между группами комбинированной терапии и плацебо составило 0,052, что незначительно превысило заранее определенное значение — 0,050.

Однако необходимо учитывать, что пороговая величина $p \leq 0,05$ выбрана произвольно, и ведущие специалисты в области статистики сходятся во мнении, что не совсем корректно по-разному интерпретировать результаты, например при $p = 0,045$ или $p = 0,055$ [62–64].

Несмотря на то, что в TORCH преимущество сальметерола / флутиказона пропионата перед плацебо в снижении уровня смертности не достигло формально определенного уровня статистической значимости, выраженность действия комбинированного препарата (показатель риска смерти от любой причины в любое время в течение 3 лет уменьшился на 17,5 %) клинически значима и сопоставима с результатами, на основании которых делалось заключение о доказанной эффективности статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях и отказа от курения при ХОБЛ [65–67].

Кроме того, в силу особенностей дизайна исследования частота исключения в группе плацебо была значительно выше, чем при использовании активных препаратов. Поскольку такие средства могут

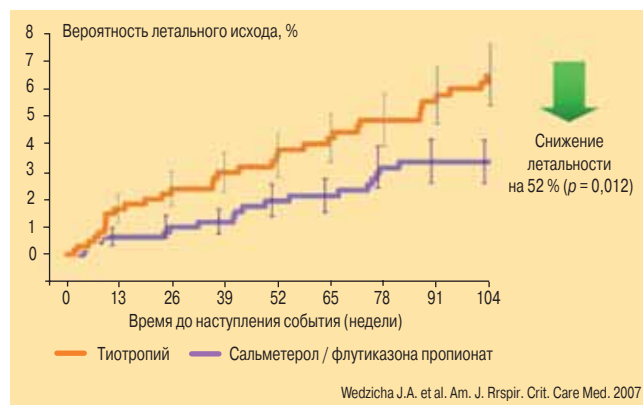


Рис. 3. Снижение летальности при использовании сальметерола / флутиказона пропионата в сравнении с тиотропием в течение 2 лет

ослаблять симптомы и проявления обострений (следовательно, способствовать дальнейшему участию больных в исследовании), т. н. "разбавление" эффекта из-за различной частоты исключения пациентов представляется вполне реальным.

При сравнении показателей смертности в исследовании INSPIRE между пациентами, получавшими сальметерол / флутиказона пропионат и тиотропий, было показано, что показатель смертности от всех причин был значительно ниже в группе комбинированного препарата — 21 (3 %) пациент, в то время как в группе тиотропия он составлял 38 (6 %) ($p = 0,032$). Вероятность летального исхода при этом была на 52 % ниже в группе комбинированного препарата ($p = 0,012$), чем в группе монотерапии (рис. 3). Эта разница существовала, несмотря на одинаковую частоту обострений в обеих группах.

По числу зарегистрированных фатальных случаев различие между группами было наибольшим в отношении эпизодов, связанных с сердечно-сосудистой системой. По данным метаанализа, обобщившего результаты исследования 8 002 пациентов, тиотропий не оказывает ни положительного, ни отрицательного влияния на показатель смертности, независимо от ее причин, по сравнению с плацебо [68].

Заключение

Поскольку ХОБЛ — это мультикомпонентное заболевание, которое характеризуется воспалением дыхательных путей и системными нарушениями, сочетание симптоматической и противовоспалительной терапии представляется наиболее рациональным терапевтическим подходом. Результаты крупных исследований свидетельствуют, что применение фиксированных комбинаций имеет существенные преимущества перед монотерапией существующими препаратами.

Литература

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) data fact sheet no. 315. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html.
2. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
3. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
4. Turato G., Zuin R., Miniati M. et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 105–110.
5. Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M., Barnes P.J. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
6. Agusti A.G. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir. Med.* 2005; 99: 670–682.
7. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127S–130S.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated December 2007. Available from: www.goldcopd.com.

9. Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS 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: 932–946.
10. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
11. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. *et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
12. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
13. Sutherland E.R., Allmers H., Ayas N.T. *et al.* Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003; 58: 937–941.
14. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. *et al.* A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682–689.
15. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. *et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
16. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. *et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
17. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. *et al.* The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (250 mg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834–843.
18. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
19. Vogelmeier C.F., Wencker M., Glaab T., Kardos P. Number needed to treat (NNT) to reduce exacerbations in severe COPD comparing salmeterol / fluticasone propionate (SFC) with salmeterol (SAL) treatment. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: A110.
20. Celli B., Calverley P.M.A., Anderson J.A., Ferguson G.T. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol / fluticasone propionate (SFC) improves health status, reduces exacerbations and improves lung function over three years (abstract). *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 34s.
21. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. *et al.* Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
22. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. *et al.* Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
23. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: Art No CD003794.pub2.
24. Sin D.D., Man S.F. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 28–35.
25. Adcock I.M., Maneechotesuwan K., Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: S261–S268.
26. Roth M., Johnson P.R., Rudiger J.J. *et al.* Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002; 360: 1293–1299.
27. Edwards M.R., Johnson M.W., Johnston S.L. Combination therapy: synergistic suppression of virus induced chemokines in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34: 616–624.
28. Barnes N.C., Qiu Y.S., Pavord I.D. *et al.* Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
29. Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F. *et al.* Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2007; 63: 938–943.
30. Stockley R.A., Chopra N., Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61: 122–128.
31. O'Donnell D.E., Sciurba F., Celli B. *et al.* Effect of fluticasone propionate / salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647–656.
32. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. *et al.* Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
33. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
34. James A.L., Palmer L.J., Kicic E. *et al.* Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 109–114.
35. Lange P., Parner J., Vestbo J. *et al.* A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194–1200.
36. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. *et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
37. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
38. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258–270.
39. Calverley P. Are inhaled corticosteroids systemic therapy for chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 721–722.
40. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik R., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
41. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. *et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.

42. Wedzicha J.A., Calverley P. M. A., Seemungal T.A. et al. for the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
43. Man S.F., Sin D.D. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a clinical benefit? *Drugs* 2005; 65: 579–591.
44. Appleton S., Poole P., Smith B. et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001104.
45. Niewoehner D.E. The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 38–45.
46. Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880–887.
47. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 32–37.
48. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
49. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
50. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
51. Sin D.D., Man S.F. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 260–266.
52. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
53. Soriano J.B., Kiri V.A., Pride N.B., Vestbo J. Inhaled corticosteroids with / without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2: 67–74.
54. Kiri V.A., Bettoncelli G., Testi R., Viegi G. Inhaled corticosteroids are more effective in COPD patients when used with LABA than with SABA. *Respir. Med.* 2005; 99: 1115–1124.
55. Mapel D.W., Hurley J.S., Roblin D. et al. Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists. *Respir. Med.* 2006; 100: 595–609.
56. Rascati K.L., Stanford R.H., Borker R. A comparison of the risk of hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease in medicare patients with various medication regimens, including ipratropium, inhaled corticosteroids, salmeterol, or their combination. *Clin. Ther.* 2005; 27: 346–354.
57. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 49–53.
58. Fan V.S., Bryson C.L., Curtis J.R. et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1488–1494.
59. Kiri V.A., Pride N.B., Soriano J.B., Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 460–464.
60. Waterhouse J.C., Fishwick D., Anderson J.A., et al. What caused death in the ISOLDE study? *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl. 30): 387s.
61. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257.
62. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
63. Pocock S.J. Clinical trials. London: John Wiley and Sons; 1984.
64. Shakespeare T.P., Gebski V.J., Veness M.J., Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349–1353.
65. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
66. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–1581.
67. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
68. 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.

Поступила 29.10.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085

В.Л.Коваленко¹, С.И.Швец¹, В.П.Янчук¹, Е.А.Коган²

Клинико-морфогенетические особенности 14-летнего наблюдения бронхиолоальвеолярного рака легкого

1 – Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск;

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

V.L. Kovalenko, S.I. Shvets, V.P. Yanchuk, E.A. Kogan

Clinical and morphological features of 14-year follow-up of bronchioloalveolar lung carcinoma

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) — форма рака легкого, характеризующаяся ростом опухолевых клеток вдоль стенок бронхиол и альвеол без повреждения межальвеолярных перегородок. Частота БАР среди случаев рака легкого составляет 3–6 % и имеет тенденцию к постоянному росту. У большинства больных клиническое течение БАР мало отличается от других типов железистого рака легкого, но у ряда пациентов происходит длительный рост опухоли в течение многих месяцев и даже лет. Так, *Ch.Hill* [1] наблюдал пациента с БАР в течение 15 лет; в отечественной литературе зафиксировано 11-летнее наблюдение больного с такой опухолью [2]. Морфогенетические свойства БАР, особенно с медленным темпом роста, остаются малоизученными [3, 4].

Приводим собственное наблюдение больного с ростом опухоли в течение 14 лет.

Больной С. 59 лет поступил в торакальное отделение онкологического диспансера 20.05.02 по поводу шаровидной тени в верхней доле левого легкого. Последняя была впервые выявлена при флюорографии легких в феврале 1988 г. и до марта 2002 г. расценивалась как доброкачественная.

На рентгенограммах органов грудной клетки от 25.04.02 (рис. 1) в S4 верхней доли левого легкого определяется средней интенсивности, однородной структуры, округлое образование размером 45 × 30 мм с неровными, волнистыми, четкими контурами. Кроме того, видна слабо выраженная дорожка к корню; легочный рисунок усилен и обогащен, корень уплотнен, хотя структурен, си-



Рис. 1. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Округлое образование S4 верхней доли левого легкого размером 45 × 30 мм



Рис. 2. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Слабоинтенсивная тень — в S4 верхней доли левого легкого размером 12 × 13 мм

нусы свободны. Средостение не расширено. Заключение — периферический рак верхней доли (S4) левого легкого.

При ретроспективном анализе рентген-архива установлено, что на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции от 10.02.88 (рис. 2) на фоне неоднородного затемнения легочной ткани в S4 левого легкого, несколько ниже переднего отрезка 5-го ребра, определяется округлой формы, слабой интенсивности, с ровными и четкими контурами тень размером 12 × 13 мм. На флюорограмме от 01.11.88 — округлая тень в S4 слева без динамики.

На контрольной рентгенограмме от 06.09.90 (рис. 3) — тень в S4 слева размером 16 × 15 мм; интенсивность ее стала средней, более четко обозначились контуры. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции от 25.04.02, по сравнению с 10.02.88, тень увеличилась в размерах в 3 раза.



Рис. 3. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. В S4 верхней доли левого легкого — средней интенсивности тень размером 45 × 30 мм

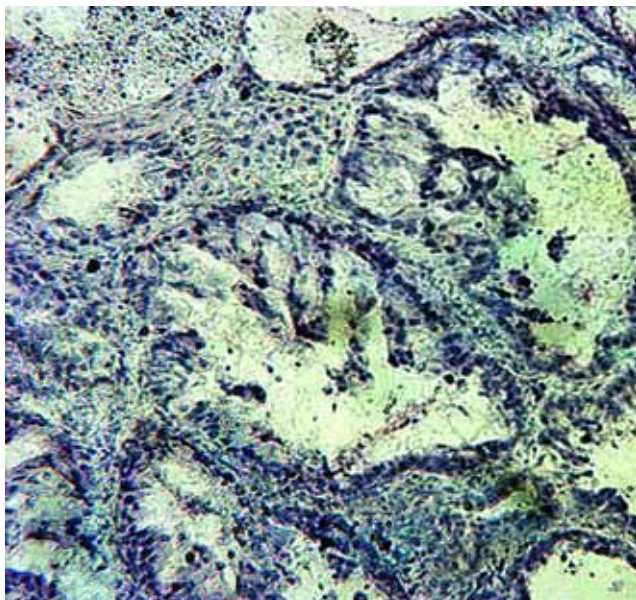


Рис. 4. БАР. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

28.05.02 проведена операция — торакотомия слева. При ревизии в S4 обнаружена опухоль размером 30 мм с втяжением висцеральной плевры над ней и множественными просовидными высыпаниями по обоим плевральным листкам; регионарные лимфатические узлы не увеличены. Выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого с удалением опухоли и биопсией участка медиастинальной плевры. Гистологическое заключение — бронхиолоальвеолярный рак с диссеминацией по плевре (рис. 4). Течение послеоперационного периода без осложнений.

В первичной опухоли с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов исследованы некоторые морфогенетические свойства: уровень пролиферативной активности (Ki67), маркеры апоптоза (p53 и CAS), межклеточной адгезии (Е-кадгерин) и микрососудов (CD34). ИГХ-окрашивание проводили на серийных криостатных срезах толщиной 7 мкм с использованием первичных моноклональных антител и вторичной системы детекции фирмы Novocastra (Великобритания). В качестве первичных использовались следующие моноклональные антитела: Ki67 (clone NCL-MM1), p53 (clone BP53-12), CD34 (clone QBEnd/10); CAS (clone 30F12), Е-кадгерин (clone

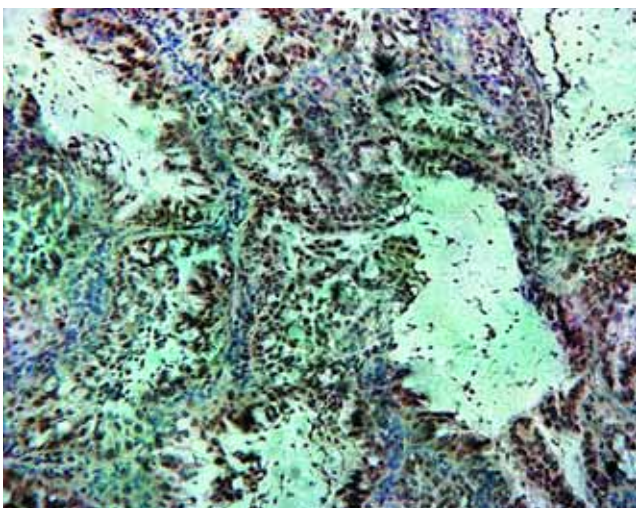


Рис. 5. БАР. Окраска гематоксилином — МКAT p53; $\times 400$

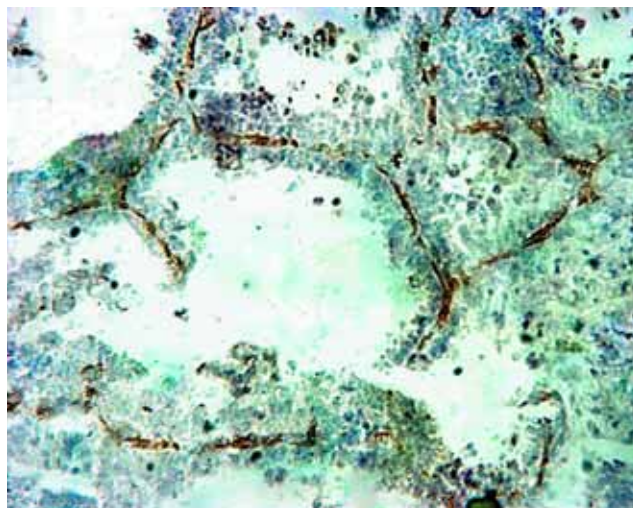


Рис. 6. БАР. Окраска гематоксилином — МКAT CD 34 (микрососуды); $\times 400$

36B5). В качестве вторичных антител использовали мышинные биотилированные иммуноглобулины. Проявление осуществлялось с использованием авидин-стрептовидиновой метки и диаминобензида (ABC kit vector, CA, DAB kit, "DAKO"). В качестве фонового красителя использовали гематоксин. Ставили контрольные реакции: позитивный контроль — случаи рака легкого с известной положительной экспрессией моноклональных антител; негативный контроль — без первичных маркеров.

Пролиферативную активность (реакция с антителами к белку Ki67) и маркеры апоптоза (p53 и CAS) оценивали методом определения соотношения окрашенных диаминобензидом ядер и неокрашенных (из расчета на 1 000 ядер опухолевых клеток в 10 полях зрения) и выражали в процентах. Оценку экспрессии Е-кадгерина проводили путем определения процента окрашенных диаминобензидом мембран и / или цитоплазмы опухолевых клеток. Опухоли с окрашиванием $< 5\%$ клеток считали Е-кадгерин-негативными. Определение плотности микрососудов производили визуально в "горячих точках", определяемых как наиболее богатые сосудами области опухоли при малом увеличении. Подсчет сосудов производили в десяти полях зрения при увеличении $\times 400$ и затем рассчитывали средний показатель в поле зрения.

Получены следующие результаты ИГХ-реакций: уровень пролиферативной активности опухоли составил 15,7 %, апоптотические маркеры, p53 (рис. 5) и CAS, — 40,3 и 61,0 % соответственно, средний показатель плотности микрососудов — 19,9 % (рис. 6), а маркер межклеточной адгезии Е-кадгерин — $< 5\%$.

Наш опыт ИГХ-диагностики у 18 больных резектабельным БАР показывает, что эта опухоль характеризуется следующими молекулярно-генетическими показателями: индексом пролиферации 17,2 % при уровне экспрессии маркеров апоптоза p53 и CAS 12,5 и 19,9 % соответственно. При этом маркер межклеточной адгезии Е-кадгерин выявлялся у большинства (77,8 %) больных, а среднее количество сосудов в БАР составляло 19,3 в поле зрения.

Следовательно, характерным свойством БАР является преобладание процессов апоптоза над клеточным делением при высокой межклеточной адгезии.

Сравнительный анализ молекулярно-генетических свойств опухоли больного С. позволяет предположить, что 14-летний период ее роста обусловлен высоким уровнем апоптоза при относительно низком уровне процессов пролиферации.

Литература

1. Hill Ch. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. Radiology 1984; 150 (1): 15–20.
2. Гуревич Л.А., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак (клинико-лучевая и морфологическая диагностика). *Вопр. онкол.* 2002; 48 (1): 74–77.
3. Швец С.И., Коваленко В.Л., Камалов Н.И. Маркеры пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии в бронхиолоальвеолярном раке легкого. В кн.: VIII Российский онкологический конгресс. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2004. 241.
4. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). *Арх. пат.* 2004; 66 (6): 33–39.

Поступила 30.07.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-006.6-091

Уважаемые читатели!

В 5-м номере журнала за 2008 г., на с. 126, в статье "О чем надо знать врачу, выбирая между разными подходами к лечению тяжелой бронхиальной астмы", в 1-м предложении была допущена опечатка: по техническим причинам в нем появилось слово "рефрактерная". Следует читать: "Тяжелая бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, обусловленное различными механизмами и факторами риска".

Приносим свои извинения читателям и автору публикации О.Б.Миленину.

Несахарный диабет как проявление саркоидоза

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

О.А.Tsvetkova, А.И.Knyazev, О.Е.Buyanova

Diabetes insipidus as a manifestation of sarcoidosis

Саркоидоз — заболевание, относящееся к системным гранулематозам, главным признаком которого является формирование неказеифицирующихся иммунных гранул в вовлеченных органах [1, 2]. Он распространен повсеместно, частота его варьируется в достаточно широких пределах (в зависимости от возраста, пола, географического региона обитания, расовой принадлежности) [3] и в среднем составляет 16,5 на 100 000 населения у мужчин, и 19 на 100 000 населения у женщин [4]. Саркоидоз не является изолированным легочным поражением — правда, стоит отметить, что частота возникновения экстралегочных саркоидных гранул отлична в различных органах. В 1992 г. Национальным институтом здоровья США (*National Institutes of Health*) было инициировано мультицентровое исследование, посвященное установлению возможных этиологических факторов саркоидоза, объединившее 10 клинических центров и получившее название ACCESS (*A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*). В числе прочего в данном исследовании наиболее точно установлена частота вовлечения различных органов и систем в патологический процесс при саркоидозе [5]. Чаще всего поражаются легкие, кожа и лимфатические узлы [5]. В работе *M.D.Rossman* и *M.E.Kreider* приводятся данные о том, что неврологические проявления саркоидоза, включая несахарный диабет, встречаются в 4,6 % случаев [6]. Среди всех случаев поражения центральной нервной системы несахарный диабет центрального генеза составляет 25 % [7].

В данной работе приводится описание клинического случая манифестации саркоидоза под видом несахарного диабета центрального генеза.

Пациентка Д. 54 лет поступила в пульмонологическое отделение Госпитальной терапевтической клиники ММА им. И.М.Сеченова с жалобами на приступы затрудненного дыхания, возникающие и в ночные часы (3–4 раза в неделю), одышку при физической нагрузке (подъем на один лестничный пролет), эпизоды сердцебиения, ощущение перебоев в работе сердца.

Из анамнеза заболевания. В 1980–1981 гг. появились жажда, полиурия. Диагностирован несахарный диабет. Больная принимала хлорпропамид, затем адиуретин. Несколько лет подряд проводилось рентгеновское исследование турецкого седла, патологические изменения не определялись (со слов больной). С 1994 г. острые респираторные вирусные инфекции протекали с кашлем (периоды кашля до 4 раз в год). Зимой 2000 г. отмечала появление одышки при небольшой физической нагрузке. В августе 2003 г. (на фоне стрессовой ситуации) резко повысилась температура тела до 39,8 °C (сохранялась в течение 1 нед.), беспокоили слабость, ломота в теле. Пациентка самостоятельно принимала жаропонижающие, Ципролет. При рентгеновском исследовании органов грудной клетки выявлены диссеминированные изменения в легких.

Больная была госпитализирована в НИИ грудной хирургии ММА им. И.М.Сеченова. При компьютерной томографии (КТ) с обеих сторон определялись множественные участки пониженной воздушности типа "матового стекла", изменения в меньшей степени были выражены в базальных отделах; в средостении — многочисленные лимфатические узлы (картина интерстициального поражения легких). При исследовании функции внешнего дыхания — умеренное снижение скорости потока на уровне дистальных отделов бронхиального дерева. При бодиплетизмографии структура легочных объемов в пределах нормы, общее бронхиальное сопротивление незначительно увеличено. Для верификации диагноза проведена видеоторакоскопия. При ревизии в плевральной полости спайки не обнаружены, ткань правого легкого уплотнена, в верхних отделах — серо-белые очаги до 8 мм, в корне легкого и области аортального окна — лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре. С помощью аппарата *Endodjia* (Tyko, США) выполнена резекция верхушечного сегмента правого легкого, в области верхней полой вены выделен и удален лимфатический узел диаметром до 1,5 см. В ходе планового гистологического исследования в легочной ткани обнаружены множественные гранулемы с четкими контурами, содержащие гигантские многоядерные эпителиоидные клетки типа клеток Пирогова–Лангханса, интерстициальный фиброз, в лимфатическом узле — саркоидные гранулемы. Таким образом, данные гистологического исследования позволили поставить диагноз саркоидоз легких и лимфатических узлов. Больная была переведена в клинику профболезней, начата терапия преднизолоном в дозе 15 мг в сутки. Выписана с диагнозом саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, несахарный диабет средней степени тяжести, субкомпенсированный. По результатам ежегодно проводимой КТ органов грудной клетки картина — без существенной динамики. С 2005 г. появились приступы затрудненного свистящего дыхания (в т. ч. и в ночные часы). В течение года пациентка принимала Беродуал, затем фликсотид 1 000 мкг в сутки, беклазон 1 000 мкг в сутки, благодаря чему приступы удушья возникали реже. В 2005 г. выявлялись незначительные вентилиационные нарушения по обструктивному типу, в 2006 г. — умеренное снижение скорости потока на уровне дистальных бронхов. Летом 2007 г. больная самостоятельно отменила прием преднизолона. В августе появилась ломота в теле, пациентка отмечала увеличение температуры тела до 38,2 °C (измеряла 1-кратно). Самостоятельно принимала Сумамед с положительным эффектом. С осени 2007 г. эпизоды затрудненного дыхания стали возникать 3–4 раза в неделю, чаще ночью. С конца ноября на фоне ингаляций Симбикорта состояние улучшилось.

Вредные привычки. Больная курила с 1989 г. по 2002 г. по 2–3 сигареты в день, в 2003 г. — по 1 пачке сигарет в день. С 2003 г. по настоящее время не курит.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые, множественные пигментные пятна. Тип дыхания — смешанный, с частотой 17 мин⁻¹. Голосовое дрожание ослаблено в нижних отделах. Перкуторно — легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно — дыхание везикулярное, ослабленное, при форсированном выдохе выслушиваются единичные сухие рассеянные свистящие хрипы. Пиковая скорость выдоха — 430 л/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены во всех точках аускультации, акцент II тона над аортой. Артериальное давление симметрично на обеих руках и составляет 170 / 100 мм рт. ст. Диагностировано варикозное расширение сосудов нижних конечностей. Печень у края реберной дуги, не увеличена. Селезенка не увеличена. Мо-

чеиспускание свободное, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Обнаружено диффузное увеличение щитовидной железы.

Общий анализ крови. Гемоглобин — 142,3 г/л; эритроциты — 4,326 млн; цветовой показатель — 0,98; тромбоциты — 304,2 тыс.; лейкоциты — 8,69 тыс.; нейтрофилы — 55,44 %; эозинофилы — 4,93 %; базофилы — 0,30 %; лимфоциты — 33,31 %; моноциты — 6,02 %, СОЭ — 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови. Общий белок — 70,7 г/л (57–82 г/л); альбумин — 43 г/л (32–48 г/л); креатинин — 1,01 мг/дл (0,7–1,4 мг/дл); глюкоза — 92 мг/дл (60–100 мг/дл); азот мочевины — 4,1 ммоль/л (3,2–8,2 ммоль/л); мочевая кислота — 322,1 мг/дл (148,75–416,5 мг/дл); билирубин общий — 20,4 мкмоль/л (5,0–21,0 мкмоль/л); Na — 146 мэкв/л (135–145 мэкв/л); K — 4,3 мэкв/л (3,5–5,0 мэкв/л); Ca — 9,7 мг/дл (8,5–10,5 мг/дл). Щелочная фосфатаза — 128 ед./л (0–115 ед./л); γ -глутамилтрансфераза — 23 ед./л (0–55 ед./л); аспартатаминотрансфераза — 18 ед./л (0–40 ед./л); аланинаминотрансфераза — 25 ед./л (0–40 ед./л). Белковые фракции: альбумины — 54,5 % (54,7–68,7 %); α_1 — 3,2 % (3,7–7,8 %); α_2 — 9,8 % (5,2–10,7 %); β — 16,5 % (8,6–13,7 %); γ — 16,0 % (10,7–19,3 %). Общий холестерин — 242 мг/дл (150–250 мг/дл); триглицериды — 83 мг/дл (50–150 мг/дл); холестерин липопротеидов очень низкой плотности — 16,6 мг/дл (10–30 мг/дл).

Иммунологические исследования. Иммуноглобулин А (IgA) — 350 мг/дл (50–300 мг/дл); IgM — 195 мг/дл (40–200 мг/дл); IgG — 1100 мг/дл (600–2000 мг/дл); IgE — 22,04 МЕ/мл (0–100 МЕ/мл). С-реактивный белок обнаружен, антистрептолизин-0 > 125 МЕ/мл (0–125 МЕ/мл); реакции HBsAg, HCV Ab и RW отрицательные. Комплемент — 31,2 гем. ед. (20–40 гем. ед.).

Коагулограмма. Нормализованное отношение — 1,05 (0,75–1,25); протромбиновый индекс — 112 % (86–110 %); фибриноген — 2,87 г/л (1,8–4,0 г/л).

Общий анализ мочи. Цвет бледно-желтый; pH = 5,0; удельный вес — 1005; прозрачность полная; белка, глюкозы, ацетона нет. Микроскопия осадка: эпителий плоский — немного; лейкоциты — 0–1 в поле зрения; слизи, бактерий немного. Суточная экскреция Ca — в пределах нормы.

Результаты гормональных исследований представлены в таблице.

Функция внешнего дыхания. Выявлены умеренные вентиляционные нарушения по обструктивному типу. При анализе кривой поток–объем отмечено значительное снижение скоростных показателей выдоха, характеризующих дистальную бронхиальную проходимость. Проба с Беродуалом положительна, что свидетельствует об обратимости обструкции.

Рентгенологическое исследование органов грудной полости. Обнаружены эмфизема легких, диффузная деформация легочного рисунка за счет интерстициального и перибронхиального пневмофиброза. На фоне измененного легочного рисунка определяется множество мелких очаговоподобных теней (изменения легочного рисунка наиболее выражены в прикорневых зонах). В проекции головки корня правого легкого — металлический шов после пункции лимфатического узла.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. Печень не увеличена, контуры ровные. Паренхима однородной структу-

ры, повышенной эхогенности. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь правильной формы, стенки не изменены, конкрементов в просвете нет. Общий желчный проток — 4,7 мм. Воротная вена — 9 мм. Поджелудочная железа повышенной эхогенности, умеренно неоднородной структуры. Главный панкреатический проток не расширен. Селезенка не увеличена, не изменена. Брюшной отдел аорты не расширен. Почки не увеличены, контуры ровные. Паренхима — 19 мм. Синусы не расширены. Конкременты не выявлены. Области надпочечников не изменены. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

УЗИ щитовидной железы. Железа умеренно увеличена за счет правой доли и перешейка, контуры неровные. Ткань диффузная, умеренно неоднородной структуры, с мелкими коллоидными кистами до 3,0 мм в обеих долях. Васкуляризация ткани железы умеренно повышена.

Эхокардиографическое исследование. Левый желудочек — 4,7 см (норма — до 5,5 см). Конечнодиастолический объем — 74 мл, конечно-систолический объем — 32 мл (по Симпсону). Толщина стенок: межжелудочковая перегородка — 0,9 см (норма — до 1 см), задняя стенка — 0,9 см (норма — до 1,1 см), правый желудочек — 0,37 см (норма — до 0,5 см). Характер движения стенок

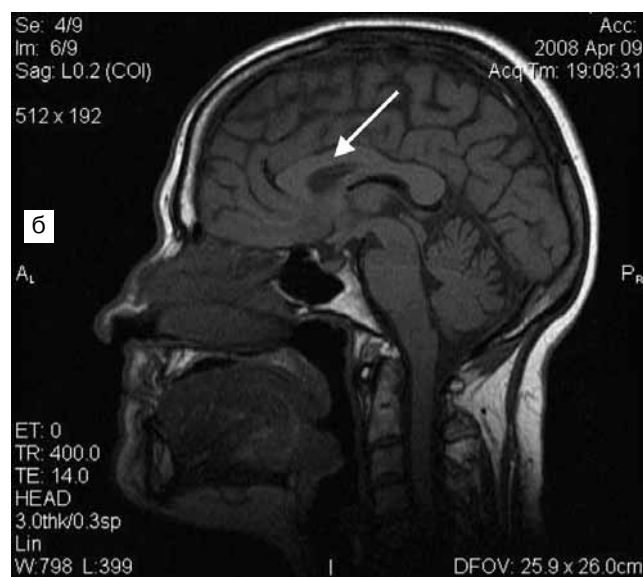
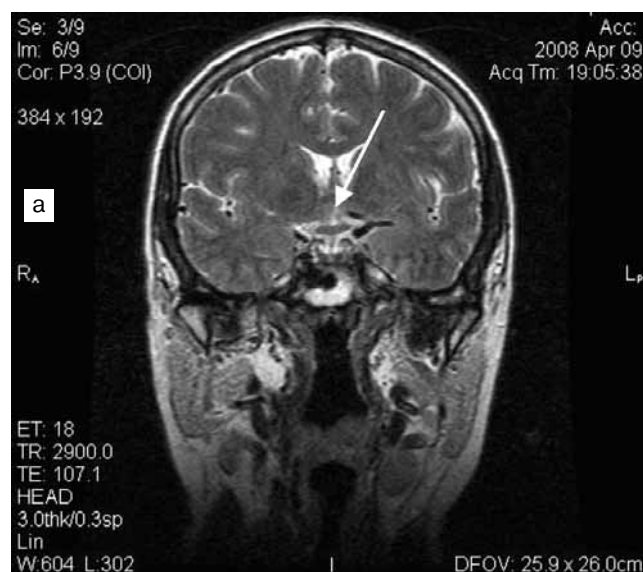


Рисунок. МРТ гипофиза с контрастным усилением: а — фронтальная плоскость; б — сагиттальная плоскость. Размер и конфигурация турецкого седла нормальные, стенки не изменены. Гипофиз размерами 12 × 9 × 4,5 мм, однородной структуры, верхняя поверхность вогнутая, ножка не отклонена, супраселлярная цистерна не расширена

Таблица
Результаты гормональных исследований

Показатель	Результат	Нормальные величины
Гормоны щитовидной железы		
T ₃ (суммарный), нмоль/л	2,18	1,0–3,0
T ₄ (свободный), пмоль/л	18,1	10,0–25,0
ТТГ, МЕ/л	1,26	0,3–4,0
антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	31,0	0,0–30,0
Половые гормоны		
пролактин, мкЕ/мл	54,9	40–670
кортизол, нмоль/л	402,9	260–720
Гормоны задней доли гипофиза		
АКТГ, пг/мл	44,6	10–60

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон.

не изменен. Общая сократительная функция не нарушена, фракция изгнания — 57 % (норма — от 55 %). Диастолическая функция не изменена, соотношение пиковых скоростей раннего и позднего трансмитральных кровотоков — 1,0. Полость правого желудочка — 1,9 см (до 2,6 см), толщина свободной стенки правого желудочка — 0,4 см (до 0,5 см). Характер движения стенок не изменен. Левое предсердие — 38 мл, правое предсердие — 32 мл (по Симпсону). Нижняя полая вена — 1,5 см, коллабирует после глубокого вдоха более чем на 50 %. Митральный клапан не изменен. Аортальный клапан не изменен. Клапан легочной артерии не изменен. Трикуспидальный клапан не изменен, трикуспидальная регургитация 0—I степени. Систолическое давление в легочной артерии — 26 мм рт. ст. Стенки аорты уплотнены. Диаметр ствола легочной артерии — 1,9 см, диаметр корня аорты — 3,5 см. По результатам УЗИ сердца можно судить о наличии атеросклеротического поражения аорты.

При аллергологическом обследовании атопия не подтверждена.

Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и гипофиза с контрастным усилением (Омнискан) (рисунок).

На основании анамнестических данных и результатов клинического и лабораторного исследований нами был выставлен диагноз: саркоидоз III степени, хронического течения. Внелегочные проявления (поражение гипофиза). Несахарный диабет, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Бронхиальная астма, персистирующая, средней тяжести течения, обострение. Эмфизема легких. Вентиляционные нарушения II степени по обструктивному типу. Аллергическая риносинусопатия (отечная форма). Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия III степени, риск 3 (высокий). Диффузное увеличение щитовидной железы.

В госпитальную терапевтическую клинику им. А.А.Остроумова пациентка поступила с уже верифицированным морфологически диагнозом саркоидоза. В качестве важнейших сопутствующих заболеваний отмечался несахарный диабет. Сразу же возник вопрос о возможной взаимосвязи саркоидоза с несахарным диабетом.

Вовлечение центральной нервной системы в течение саркоидоза в настоящее время хорошо известно, несмотря на то, что случаи нейросаркоидоза в виде поражений гипоталамуса и гипофиза достаточно редки. Как уже упоминалось, несахарный диабет центрального генеза наблюдается лишь в 25 % случаев нарушения центральной нервной системы при саркоидозе [7].

Полиурия и полидипсия — часто наблюдаемые клинические признаки повреждения гипоталамуса при саркоидозе, хотя при этом могут иметься и такие синдромы, как, например, синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона [8, 9].

Первые предположения о проявлении саркоидоза в виде несахарного диабета были сделаны еще в 70-е гг. прошлого века. *R.L.Hybels* и *D.H.Rice* [10] указывают, что при наличии несахарного диабета требуется исключить диагноз саркоидоза. В работе *M.H.Jawadi et al.* [11] описаны уже 4 случая нейросаркоидоза, из которых 2 протекали с поражением гипофиза в виде несахарного диабета. Во всех 4 случаях при рентгенографическом исследовании не удалось выявить патологию турецкого седла.

Как известно, несахарный диабет — это состояние, обусловленное абсолютной (снижение или полное отсутствие секреции гипоталамусом) или относительной недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина). Недостаточность АДГ в свою очередь вызывает снижение реабсорбции во-

ды в дистальных отделах нефронов и выделение большого количества неконцентрированной мочи. Полиурия приводит к общей дегидратации; развивается гиперосмолярность плазмы, раздражаются осморорецепторы гипоталамуса, и, как следствие, возникает жажда. Особенно интересной представляется вышедшая еще в 1980 г. публикация *C.A.Stuart et al.* [8], в которой исследован водный метаболизм у 11 пациентов с гипоталамо-гипофизарным саркоидозом. Как показали авторы, недостаточность АДГ той или иной степени тяжести была лишь у 3 пациентов. Полиурия и полидипсия, наблюдавшиеся у 5 пациентов, только лишь у 2 из них соответствовали "истинному" диабету, в то время как у оставшихся 3 человек отмечалась лишь первичная органическая полидипсия с адекватным уровнем АДГ. Исследователи предположили, что такая первичная полидипсия с "адекватным" уровнем АДГ является более распространенным нарушением, чем "истинный" несахарный диабет с недостаточностью АДГ. Подобные факты можно найти также в работах *N.H.Bell* [12] и *J.C.Luciani et al.* [13].

Кроме того, при саркоидозе описаны поражения передней доли гипофиза. Согласно имеющимся данным [12], они могут проявляться клиническими признаками гипотиреозидизма, гипогонадизма, нарушением роста. У нашей пациентки подобные признаки обнаружены не были, что подтверждают и результаты исследования уровня гормонов передней доли гипофиза — АКТГ, пролактина и кортизола (таблица). Это позволяет сделать вывод, что передняя доля гипофиза у больной не затронута патологическим процессом.

Очевидно, что наиболее точным подтверждением диагноза стало бы гистологическое исследование задней доли гипофиза. Однако провести такую диагностику достаточно трудно. Поэтому сейчас чаще всего рекомендуются неинвазивные методы исследования, особое место среди которых занимает МРТ. С развитием техники неинвазивного исследования головного мозга и его придатков стала возможной и визуализация гипоталамуса с гипофизом. Саркоидоз вызывает равномерное утолщение ножки гипофиза с непостоянным вовлечением смежных областей гипоталамуса и гипофиза, однако при этом изменения гипоталамо-гипофизарной области могут отсутствовать [14].

Как видно из протокола МРТ-исследования (рисунок), у нашей пациентки не отмечены каких-либо изменений гипоталамо-гипофизарной области: отсутствуют объемные процессы, не выявлена патология турецкого седла. На основании этого с высокой степенью вероятности можно утверждать, что поражение гипофиза было спровоцировано именно инфильтрацией задней доли гипофиза, которая не сопровождалась формированием саркоидной гранулемы и не вызвала деструктивных процессов в нейрогипофизе.

Говоря о нейроэндокринной дисфункции при саркоидозе, также необходимо указать на другие возможные клинические проявления гипоталамо-

гипофизарного саркоидоза. Среди них выделяются (приводится по *N.Porter et al.* [15] с изменениями):

- нарушения регуляции температуры тела;
- бессонница;
- изменения личности;
- гиперпролактинемия;
- гипотиреоз;
- дефицит гормона роста;
- недостаточность функции надпочечников.

При обследовании пациентки мы не выявили каких-либо признаков нарушения регуляции температуры тела. Также отсутствовали бессонница и изменения личности. Нейроэндокринная дисфункция при саркоидозе часто включает в себя гиперпролактинемия, которая нормализуется после проведения лечебных мероприятий, и наблюдается у ~ 3–32 % пациентов с нейросаркоидозом [16]. Как видно из таблицы, уровень пролактина находился в пределах нормальных значений, что можно объяснить проведенными лечебными мероприятиями.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного обследования пациентки, учитывая ее анамнестические данные, мы можем говорить о том, что 1-й манифестацией саркоидоза у нее явился несахарный диабет. Вовлеченность передней доли гипофиза в патологический процесс не была выявлена. Вместе с тем посредством МРТ не удалось обнаружить какие-либо патологические образования в задней доле гипофиза. Основываясь на данных литературы, мы полагаем, что развитие несахарного диабета было спровоцировано инфильтрацией задней доли гипофиза при развитии саркоидозного процесса. Конечно, можно дискутировать, почему процесс, протекавший столь длительно, не вызвал более значимых проявлений со стороны задней доли гипофиза. Но в то же время результаты цитируемых исследований свидетельствуют и о том, что вовлечение в процесс того или иного органа далеко не всегда приводит к развитию грубых нарушений его функций.

Литература

1. *Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.* Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361 (9363): 1111–1118.
2. *Newman I.S., Rose C.S., Maier L.A.* Medical progress: sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1224–1234.
3. *Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, pt. 1): 1885–1889.
4. *Hillerdal G., Niou E., Osterman K., Schmekel B.* Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (1): 29–32.
5. *Judson M.A., Baughman R.P., Tierstein A.S. et al.* Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 75–86.
6. *Rossmann M.D., Kreider M.E.* Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (5): 453–456.
7. *Oksanen V.* Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol. Scand.* 1986; 73 (3): 283–290.
8. *Stuart C.A., Neelon F.A., Lebovitz H.E.* Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303 (19): 1078–1082.
9. *Brunning P.F., Koster H.G., Hekster R.E.M., Luyendijk W.* Sarcoidosis presenting with diabetes insipidus followed up by acute cranial nerve syndrome. *Acta Medica Scandinavia* 1979; 205 (5): 441–444.
10. *Hybels R.L., Rice D.H.* Neuro-otologic manifestations of sarcoidosis. *Laryngoscope* 1976; 86 (12): 1873–1878.
11. *Jawardi M.H., Hanson T.J. et al.* Hypothalamic sarcoidosis and hypopituitarism. *Horm. Res.* 1980; 12 (1): 1–9.
12. *Bell N.H.* Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 1991; 20 (3): 645–654.
13. *Luciani J.C., Conte-Devolx B., Fourcade J.C., Barjon P.* Chronic hypernatraemia, hypovolaemia and partial hypopituitarism in sarcoidosis: a case report. *Clin. Nephrol.* 1980; 13: 242–247.
14. *Shin J.H. et al.* MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J. Radiol.* 2001; 2 (4): 222–230.
15. *Porter N., Beynon H.L., Randeva H.S.* Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM*: 2003; 96 (8): 553–561.
16. *Turkington R.W., Macindoe J.H.* Hyperprolactinaemia in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76 (4): 545–549.

Поступила 03.10.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616. 24-002.28-07:616.631.11-07

Н.Е.Чернеховская¹, А.С.Свистунова¹, Б.Д.Свистунов², А.В.Поваляев³, В.Г.Андреев¹, И.Ю.Коржева⁴, Г.В.Макарова¹

Применение оксида азота в бронхоскопии

1 – Российская медицинская академия последипломного образования;

2 – Туберкулезная клиническая больница им. проф. Г.А.Захарьина;

3 – ГКБ № 52;

4 – ГКБ им. С.П.Боткина, Москва

N.E. Chernekhovskaya, A.S. Svistunova, B.D. Svistunov, A.V. Povalyaev, V.G. Andreev, I. Yu. Korzheva, G.V. Makarova

Application of nitric oxide in bronchoscopy

Крупнейшим событием биологии и медицины конца XX в. явилось открытие эндогенного оксида азота (NO), а именно того факта, что эта молекула непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтазы (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. В качестве субстрата NOS выступает аминокислота – L-аргинин. Окисление аминокислоты в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту – цитрулин [1]. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т. д.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток. В 1998 г. Нобелевская премия по медицине и биологии была присуждена R.F.Furchgott, L.J.Ignarro, F.Murad за работу "Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе".

Как сигнальная молекула NO участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов [2]. Экспериментальные исследования показали, что NO, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов, стимулирует регенерацию тканей [3, 4]. Установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможности воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах органов и тканей [5].

Пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения в практической медицине, как исследования биологической роли NO. Внедрение их результатов в ме-

дицину сопряжено с разработкой фармакологических средств, способных влиять на метаболизм NO и его уровень в клетках и тканях.

На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований можно предположить следующие основные механизмы или пути влияния NO-терапии на патологические процессы:

- 1) прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
- 2) индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- 3) ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
- 4) нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен;
- 5) улучшение нервной проводимости;
- 6) регуляция иммунных нарушений;
- 7) секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактирующего пептида и других биологически активных факторов, регулирующих раневую и воспалительные процессы;
- 8) усиление или регуляция синтеза коллагена;
- 9) регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- 10) воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта.

Таким образом, NO-терапия может применяться в лечении самых различных заболеваний. Это связано с многообразием функций NO в норме и при патологии и с определяющей ролью таких общепатологических процессов, как воспаление, регенерация и фиброз, при всех этих заболеваниях.

Начиная с 1990-х гг. [6–8] NO начали применять ингаляционно для лечения первичной легочной гипертензии, респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких и при трансплантации легких и сердца. Работы, посвященные исследованию уровня метаболитов NO в крови больных туберкулезом легких, единичны. Есть данные,

что уровень метаболитов NO в крови больных туберкулезом снижается параллельно тяжести процесса [9]. Авторы установили, что при инфильтративном туберкулезе с распадом положительная динамика через 3–5 мес. лечения была минимальной. Это позволило сделать вывод, что при туберкулезе легких закономерно снижается генерация NO, оказывающего бактерицидное действие на инфекционные возбудители. Вывод представляется логичным, поскольку в более ранних работах некоторыми авторами было установлено, что *in vitro* генерируемый альвеолярными макрофагами NO подавляет рост микобактерий туберкулеза (МБТ). Обнаружено также, что антимикобактериальная активность человеческих макрофагов *in vitro* взаимосвязана с экспрессией ими iNOS в условиях одновременного воздействия на контактирующие с МБТ макрофаги лимфоцитов периферической крови и интерферон- γ .

М.А.Пальцев и соавт. [10] высказали предположение, что активные формы азота действуют в основном на внутриклеточно расположенные бактерии. Кроме того, установлено, что множественная лекарственная устойчивость МБТ связана с их резистентностью к действию NO.

В 1997 г. группой специалистов ММА им. И.М.Сеченова, МГТУ им. Н.Э.Баумана и МНИИОИ им. П.А.Герцена был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран, особенно длительно не заживающих, периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата, разработанного в МГТУ им. Н.Э.Баумана для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на ткани. Совокупность имеющихся данных позволила выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли NO в обнаруженном эффекте биостимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии острых и хронических воспалительных процессов. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон" (рис. 1) оказался уникальным генератором NO из воздуха [11]. Он сертифицирован Госстандартом РФ.

Возможность направлять NO-содержащие газовые потоки через эндоскопические приборы и пунк-

ционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии в лечении язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, вероятно, опухолевых процессов в желудке, кишечнике, легких, плевральной и брюшной полостях и т. д.

Как правило, распространенные формы туберкулеза у впервые выявленных больных осложнены еще и туберкулезом бронхов, что значительно осложняет лечение и удлиняет его сроки, при этом даже после выздоровления у таких пациентов формируются выраженные стенозы бронхов. Известно, что туберкулез легких, особенно распространенные его формы, сопровождается вторичным иммунодефицитом, требующим коррекции [12]. Из сочетанных с туберкулезом заболеваний наибольшее значение имеет хронический бронхит. Присущее ему резкое угнетение защитно-очистительной функции респираторного тракта провоцирует развитию тяжелых, угрожающих жизни осложнений у больных туберкулезом [13, 14].

Все это позволило нам предположить, что использование NO может иметь определенные перспективы в лечении больных лекарственно-резистентными и осложненными формами туберкулеза легких [15].

В настоящее время комплексная терапия большинства воспалительных заболеваний органов дыхания как специфической, так и неспецифической этиологии не может считаться полноценной без применения эндоскопических способов лечения.

Цель данной работы — улучшение результатов лечения больных неспецифическим и специфическим бронхитом при инфильтративном туберкулезе легких за счет применения санационных бронхоскопий и NO.

Под нашим наблюдением находились 97 больных активным туберкулезом легких в возрасте от 34 до 67 лет. Поражение бронхов у них было как специфическим, так и неспецифическим. При неспецифическом бронхите диагностирована II или III степень интенсивности воспаления слизистой оболочки. У 8 больных была специфическая эмпиема плевры. В группу сравнения вошли 53 больных, рандомизированных по полу, возрасту и характеру патологии, которые не получали NO-терапии. Всем пациентам с туберкулезом лечебные бронхоскопии проводили на фоне специфической комплексной химиотерапии.

Санационные бронхоскопии выполняли 2 раза в неделю, используя 0,2%-ный раствор диоксида на 2%-ном растворе соды в количестве 60–80 мл на 1 санацию. С целью повышения эффективности лечебных бронхоскопий в конце санации выполняли инсuffляцию NO от аппарата "Плазон" в минимальном режиме с содержанием NO в газовом потоке 2 500 ppm. NO подавали через биопсийный канал эндоскопа в течение 1–2 мин или через дренажную трубку в плевральную полость. NO-терапию подключали не ранее чем через 2 нед. с начала специфической комплексной химиотерапии и выполняли 2 раза в неделю по 1–2 мин за сеанс — всего 8–10 сеансов на курс лечения. Всем больным до начала

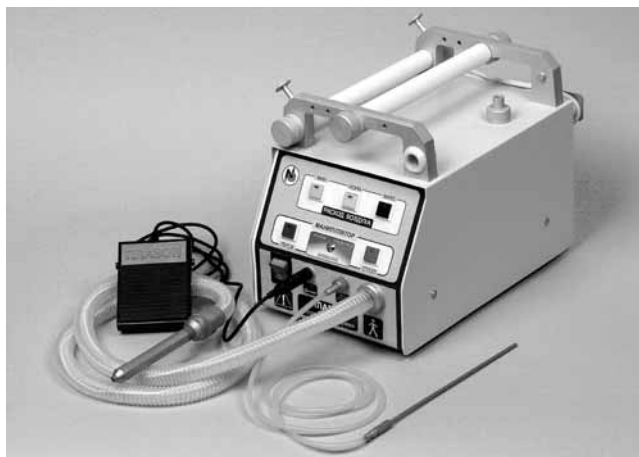


Рис. 1. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон"

НО-терапии, в процессе и в конце курса, а больным группы сравнения — через 2 мес. от начала лечения выполняли цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки бронха.

В основной группе наблюдался положительный клинико-рентгенологический эффект: значительно быстрее исчезали симптомы интоксикации, нормализовались показатели крови, прекращалось бактериовыделение.

Особенно эффективной оказалась НО-терапия у больных со специфическим инфильтративным поражением бронхов. Уже через 2–3 сеанса прекращалось бактериовыделение, рассасывались инфильтраты на слизистой оболочке бронхов, при этом лишь у 2 пациентов сформировался нежный рубцовый

стеноз бронха. У всех больных, получавших НО-терапию, как специфическое, так и неспецифическое воспаление бронхов разрешилось на $18,0 \pm 0,3$ сут. раньше, чем в группе сравнения. Каверны за это время уменьшились в размерах в несколько раз.

В качестве иллюстрации вышеизложенного приводим 2 наблюдения.

Больной С. 33 лет поступил с диагнозом инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада (БК+). При бронхоскопии выявлены бронхит III степени интенсивности воспаления и стеноз правого верхнедолевого бронха II степени.

На фоне противотуберкулезной терапии проводились лечебные бронхоскопии, в конце каждой инсuffлировали NO в минимальном режиме в течение 1–2 мин. Через 5 нед. наступило полное очищение бронхиального дерева от гнойного секрета, прекратилось бактериовыделение, рентгенологически полость каверны уменьшилась в 4–5 раз (рис. 2).



Рис. 2. Больной С. 33 лет. Диагноз — инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+: а — до лечения с применением NO; б — после лечения полость каверны уменьшилась в 4–5 раз

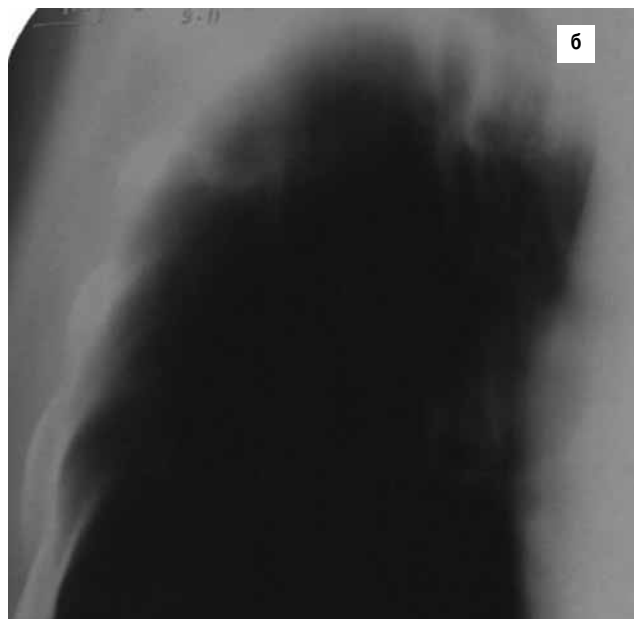


Рис. 3. Больной Л. 46 лет. Диагноз инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+: а — до лечения с применением NO; б — после лечения полость каверны уменьшилась в 3 раза

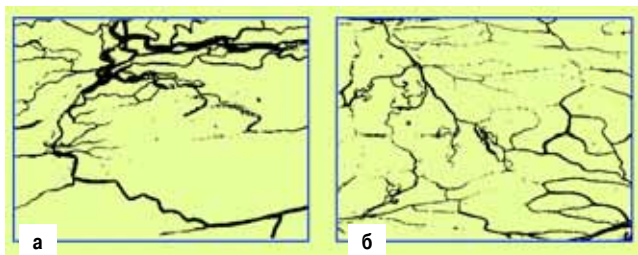


Рис. 4. Микроциркуляторное русло плевры больного туберкулезом: а — до лечения отмечается почти полное отсутствие сосудистых сетей над зоной патологического процесса, отдельные капиллярные петли разомкнуты; б — выраженное новообразование сосудистых петель, которые полностью заполнили бессосудистые зоны, после лечения NO; артериоловеноулярные шунты

Больной Л. 46 лет поступил с диагнозом инфильтративный туберкулез правого легкого, БК+. Во время бронхоскопии диагностирован бронхит III степени интенсивности воспаления слизистой оболочки бронха. Проведен курс из 8 лечебных бронхоскопий (4 нед.) с введением NO. В результате прекратилось бактериовыделение, исчез гнойный секрет. Выраженная положительная динамика подтверждалась рентгенографией: полость уменьшилась в 3 раза (рис. 3).

Использование воздушно-плазменных потоков, направляемых через дренажную трубку, при туберкулезных эмпиемах позволило быстрее санировать полость эмпиемы, сократить сроки дренирования, а также добиться полной эпителизации бронхиального свища у 1 пациента.

Для изучения микроциркуляторного русла плевры больных туберкулезом и оценки влияния на нее NO в ходе операции брали участки плевры над локусом патологического процесса у больных, получавших и не получавших NO-терапии.

Исследование кровеносных микрососудов у пациентов, получавших традиционную терапию, показало практически полное отсутствие сосудистых сетей над зоной патологического процесса. Отдельные капиллярные петли были разомкнуты, наблюдалось выраженное полнокровие веноулярного отдела гемомикроциркуляторного русла (рис. 4а). Артериолы с гофрированными стенками, артериоловеноулярные шунты отсутствовали. Процесса васкулогенеза не было ни у одного пациента.

На фоне NO-терапии (рис. 4б) наблюдалось выраженное новообразование сосудистых петель, которые фактически полностью заполняли бессосудистые зоны. Появлялись артериоловеноулярные шунты.

Заключение

1. NO-терапия, проводимая во время бронхоскопии, является перспективным и малоинвазивным методом лечения специфического и неспецифического поражения бронхов при туберкулезе, не дает осложнений и способствует сокращению сроков лечения больных на $18,0 \pm 1,3$ сут.

2. Включение NO в комплексную терапию больных фиброзно-кавернозным туберкулезом позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку и добиться в сроки от 3 до 8 нед. уменьшения размера каверн в несколько раз.
3. NO оказывает направленное биологическое действие на процессы ангиогенеза.

Литература

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота. М.: Вузовская книга; 2004.
2. Шехтер А.Б., Грачев С.В. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы. В кн. Сборник науч. трудов "NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине". М., 2001. 27–35.
3. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика-М; 2004.
4. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. М.: ООО "АРТ-ОМЕГА"; 2003.
5. Северин Е.С., Муйжнек Е.Л., Северин С.Е. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. М.: Димитриа График Групп; 2005.
6. Adatia I., Wessel D.L. Therapeutic use of inhaled nitric oxide. Curr. Opin. Pediatr. 1994; (5): 583–590.
7. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung. Respir. Physiol. 1995; 101 (2): 109–120.
8. Higenbottam T. Lung disease and pulmonary endothelial nitric oxide. Exp. Physiol. 1995; 80 (5): 855–864.
9. Бубочкин Б.П., Потапов И.В. Иммуномодулирующая терапия в коррекции недостаточности нитроксидергической системы при туберкулезе легких. В кн. Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.; 2003.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 2003.
11. Ефименко Н.А. (ред.) Руководство по применению аппарата "Плазон" в хирургической клинике. М.: ФГПУ "Щербинская типография"; 2003.
12. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Аветисян А.О. и др. Спектр иммунологических нарушений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В кн. Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.; 2003.
13. Мамедбеков Э.Н. Лечение деструктивного туберкулеза легких, протекающего в сочетании с туберкулезным поражением бронхов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
14. Свистунова А.С., Чернеховская Н.Е. (ред.). Туберкулез и внутренние болезни. М.: Академия; 2005.
15. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. М.: Экономика и информатика; 2004.

Поступила 06.06.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233-072.1

Я.В.Марченко

Особенности работы отделения лучевой диагностики Университетской клиники Гроссхадерн в Мюнхене

(Германия, Университет Людвиг Максимилиана)

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Ya.V. Marchenkov

Work process in a radiological diagnostic department of the Ludwig Maximilian University Grosshadern clinic, Munich, Germany

Университетская клиника Гроссхадерн в Мюнхене (Университет Людвиг Максимилиана) является сегодня одной из крупнейших в Германии (рис. 1). Это многопрофильный стационар, введенный в эксплуатацию в 1973 г., насчитывающий 1 500 коек и способный решать множество клинических задач — от оказания неотложной помощи до высокосложных оперативных вмешательств кардиохирургического профиля. Однако основное направление клиники — онкология. Здесь проводятся диагностика и различные виды лечения пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. В стационар поступают пациенты из всех районов Германии, а также из прилегающих к Баварии районов Австрии. В клинике работает молодой врачебный и средний медицинский персонал, средний возраст сотрудников — 35–40 лет.

Диагностическое отделение лучевой диагностики — одно из основных в клинике. Оно состоит из 2 секторов — А и Б. В секторе А размещается блок магнитно-резонансной (МРТ), а в секторе Б — компьютерной томографии (КТ). Отделение располагает 3 компьютерными томографами (многосрезовый спиральный томограф *Siemens Somatom Sensation 64*, компьютерный томограф с 2 источниками рентгеновского излучения *Siemens Somatom Definition* и адаптивный КТ-сканер со 128-срезовой спиральной технологией).

Через отделение проходят пациенты с первичными и вторичными онкологическими процессами различных локализаций (первичные и метастатические образования в легких, гепатоцеллюлярные и холангиоцеллюлярные карциномы, опухоли почек, новообразования мужской репродуктивной системы и малого таза). 64-срезовый спиральный аппарат используется в основном для рутинных клинических исследований. 128-срезовый адаптивный КТ-сканер с расширенной апертурой сканирующей системы позволяет удобно и эффективно проводить широкий спектр интервенционных мероприятий, в т. ч. пункции объемных образований для последующей гистологической верификации. Компьютерный томограф с 2 источниками рентгеновского излучения предназ-



Рис. 1. Клиника Гроссхадерн (Мюнхен, Германия)

начен для исследования коронарных сосудов при ишемической болезни сердца, особенно при наличии высокой частоты ритма сердечных сокращений, когда другие методы КТ оказываются неэффективными. В целом работа 3 компьютерных томографов позволяет справиться с любой клинической задачей. Важно отметить, что интерпретация диагностических изображений проводится с экранов мониторов, в основном без использования распечатанных снимков. Все изображения, полученные в ходе КТ- и МРТ-сканирования, впоследствии размещаются на сервере клиники, а рабочие станции врачей позволяют просматривать их из любого отделения.

Интервенционная радиология на аппарате Siemens Somatom Definition AS

Данный аппарат имеет увеличенный диаметр апертуры сканирующей системы, что позволяет использовать его в интервенционной радиологии (рис. 2).

Перед каждым интервенционным мероприятием врач, который будет проводить операцию, подробно рассказывает больному, что именно он собирается выполнить, какими могут быть осложнения и в чем польза этого вмешательства. Затем пациент самостоятельно подписывает информированное согласие, которое подшивается в историю болезни.

Ниже представлены интервенционные процедуры, которые позволяет выполнять аппарат.



Рис. 2. Компьютерный томограф Siemens Somatom Definition AS

- Пункция опухолей печени и легких под контролем КТ для гистологической верификации при подборе химиотерапии. При исследовании гистологической структуры изучают, в частности, рецепторный статус опухоли, чтобы оценить ее чувствительность к препаратам и корректно подобрать химио- и гормонотерапию. Часть опухолей (например, молочной железы) способны менять свой рецепторный статус в ходе лечения, что отражается на его эффективности. Поэтому необходимо проводить мониторинг рецепторного статуса в процессе лечения. Пациентам, участвующим в клинических испытаниях химиотерапевтических препаратов, необходима строгая гистологическая верификация опухоли (рис. 3).
- Радиочастотная термоабляция опухолей печени зонтикообразной радиочастотной иглой (*umbrella-like needle*). Воздействие оказывается колебаниями радиочастотной иглы с частотой 560 кГц. Выделение тепла происходит из-за смены направления движения ионов под действием высокочастотного тока. Ткань при этом может нагреваться до 90 °С. Воздействие распространяется в направлении назад от "зонтика" иглы (рис. 4).
- Пункция метастатических очагов в позвоночнике, главным образом из молочной железы.
- Вертебропластика (использование костного биоцемента *Biomet Bone Cement V*) используется в основном при метастатическом поражении позвоночника (метастазы опухоли молочной железы в позвоночник), миеломной болезни и остеохондрозе. Осуществляют пункцию позвонка под контролем КТ и вводят биоцемент через шприц, нагретый до 90 °С. При этом выполняются 2 действия: во-первых, разогретый биоцемент сам по



Рис. 3. Пункция опухолей печени и легких под контролем КТ

себе разрушает метастатический очаг, во-вторых, застывая, он укрепляет пораженный позвонок. После проведения вертебропластики ослабляется болевой синдром.

- Пункция метастатического поражения плевры.
- Перфузионные исследования для анализа сосудистой сети. Используется режим челночного сканирования *shuttle mode of scanning*. Выбирается область (например, печень), в вену вводится контраст и производится сканирование. Достигается анализ всех фаз контрастирования. При этом произвольно можно задать интервал сканирования в сантиметрах, и компьютер сам определит интервалы и скорость движения стола. Пациент может спокойно дышать: это не вызывает артефактов движения в этом режиме, т. к. компьютер их устраняет. Ширины детекторного поля недостаточно, чтобы одновременно захватить необходимый объем исследуемого органа, а "челночный" режим сканирования позволяет достигнуть полного покрытия. Единственным недостатком является высокая доза облучения при исследовании печени, в отличие от исследования головы и конечностей. Существуют 3 основных показания для этого исследова-



Рис. 4. Термоабляция опухолей печени зонтикообразной иглой

ния: опухоль почки (первичная или метастазы); гастроинтестинальная стромальная опухоль; конечная стадия гепатоцеллюлярной карциномы. Оно применяется, например, для мониторинга терапии, подавляющей ангиогенез в опухолях или метастазах.

Визуализация сердца

Компьютерный томограф *Somatom Definition AS* разработан для визуализации сердца при нормальной или сниженной частоте сердечного ритма, в то время как при тахикардии или аритмиях исследования проводятся на *Somatom Definition Dual Source* (компьютерный томограф с 2 источниками рентгеновского излучения). На томографе *Definition AS* исследование сердца является низкодозовым.

Виртуальные эндоскопические методы

- Виртуальная бронхоскопия применяется ограниченно, т. к. невозможно утверждать, чем вызвана обструкция бронха при ее обнаружении. Основную информацию можно получить, используя 2 основных типа изображений: на аксиальных срезах и на фронтальной реформации. Исходя из 2-мерных изображений, можно судить о характере ткани, вызывающей сужение. Виртуальная бронхоскопия служит в качестве навигации для фиброоптической бронхоскопии под КТ-контролем и для наглядности представления изображений.
- Виртуальная колоноскопия применяется чаще и более полезна, т. к. эта методика дает информацию о наличии полипов в толстой кишке.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) на аппарате Siemens Biograph 64

- При скрининговом выявлении очаговых образований в печени проводят ПЭТ-КТ для точной их локализации и оценки количества (анатомическая и метаболическая информация), затем для верификации диагноза и планирования химиотерапии проводят пункцию под контролем КТ с последующим гистологическим анализом и, если необходимо, термоабляцию очага.
- При нейроэндокринных опухолях применяют радиофармпрепарат, который фиксируется на рецепторах к соматостатину. Это существенно увеличивает чувствительность метода, т. к. обычный радиофармпрепарат даст ложноотрицательный результат.
- ПЭТ-КТ рекомендуется при обнаружении одичных метастазов в печени для поиска первичного очага.

Магнитно-резонансная терапия (МРТ)

Соотношение исследований различных областей посредством МРТ в отделении лучевой диагностики

клиники Гроссхадерн является следующим: 40 % – патологии брюшной полости, 30 % – опорно-двигательного аппарата, 20 % – сердца, 10 % – остальное.

Методы лечения в современной онкологии

Кибернож (Cyberknife) – радиохирургическое лечение

Радиохирургическое лечение применяется при всех формах опухолей, когда пациенту не показаны классическая лучевая терапия и хирургическое вмешательство. При экстракраниальных опухолях интегрируется специальный маркер, который размечает радиохирургическое воздействие и позволяет более точно определить область поражения. Маркер для разметки радиохирургического лечения интегрируется под контролем КТ на аппарате *Siemens Somatom Definition AS*.

Интраартериальная химиоэмболизация – метод химиотерапии

Интраартериальная химиоэмболизация применяется для лечения опухолей печени путем интратуморального введения химиотерапевтического препарата. Осуществляется пункция бедренной артерии, проводник размещается у печеночной артерии, как можно ближе к опухоли, затем через артерию вводят смесь липоида и доксорубина. Назначение липоида – доставить доксорубин к опухоли и, закрыв собой сосуды, уменьшить отток химиопрепарата из зоны опухоли и тем самым увеличить время его действия.

Данный метод используют при сохранности кровотока в воротной вене. При прорастании или сдавлении воротной вены опухолью он неприменим, т. к. во время эмболизации необходимо, чтобы кровоток в воротной вене обязательно сохранялся для кровоснабжения печени.

При наличии нескольких очагов в печени возможно сочетание интраартериальной химиоэмболизации и радиочастотной термоабляции оставшегося очага под контролем КТ.

Заключение

Таким образом, Университетская клиника Гроссхадерн в Мюнхене является современным медицинским центром, в котором оказывают помощь пациентам с широким спектром заболеваний различных органов и систем. Опыт использования новейших технологий, который она предлагает, может быть применен с целью эффективного формирования диагностического и лечебного процесса.

Материал подготовлен по результатам стажировки заведующего лабораторией лучевой диагностики ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России Я.В.Марченкова в Университетской клинике Гроссхадерн Университета Людвига Максимилиана (Германия, Мюнхен).

Поступила 30.06.08
© Марченков Я.В., 2008
УДК 616-073.75:614.2

Памяти Мирсаида Мирхамидовича Миррахимова

In memory of M.M.Mirrahimov



3 октября 2008 г. на 81-м году жизни скончался выдающийся ученый-кардиолог, клинический физиолог, основоположник и создатель нового направления в науке — высокогорной медицины и кардиологии, академик РАМН и НАН Кыргызской Республики Мирсаид Мирхамидович Миррахимов.

Его имя, прежде всего, связано с фундаментальными научными исследованиями в области высокогорной физиологии и медицины. Понимая необходимость масштабного изучения процессов адаптации человека к экстремальным условиям высокогорья, М.М.Миррахимов еще в 1967 г. основал при руководимой им кафедре медицинского института проблемную лабораторию "Физиология и патология организма человека в условиях высокогорья", организовал научно-практические экспедиции в высокогорье Памира и Тянь-Шаня, выступил инициатором создания уникальной научно-практической базы на перевале Туя-Ашу (3 200 м над уровнем моря).

О высоком уровне научных разработок М.М.Миррахимова свидетельствует тот факт, что многие его исследования выполнены в рамках международных программ (многоцелевая международная программа "Адаптация человека", межгосударственная советско-американская программа "Метаболизм легких" и др.) совместно с такими

известными научными центрами, как Институт медико-биологических проблем МЗ СССР, Национальный институт сердца, легких и крови США, Кембриджский университет в Великобритании и др. Мышление клинициста, глубокие теоретические знания в области фундаментальных наук позволили М.М.Миррахимову сформулировать ряд положений, которые стали классическими и подняли науку об адаптации человека к экстремальным факторам среды на принципиально новый уровень.

Как физиолог, он определил фазы процесса индивидуальной адаптации к высокогорной гипоксии (начальная, переходная, стабильная) и его критерии, сформулировал представление о контурах функционирования физиологических систем организма в процессе приспособления к высокогорной гипоксии и о формировании "биологической памяти", разработал классификацию вертикальной поясности гор, установил границы экстремальных регионов (местности, выше которых выявляются первые признаки вовлечения в механизм адаптации правого желудочка сердца как органа-мишени), подчеркнул роль индивидуальных (конституциональных) особенностей человека в реакции на природную гипоксию.

Как ученый-клиницист и врач, М.М.Миррахимов впервые описал клинику, лечение и меры профилактики т. н. дизадаптационных болезней (острая горная болезнь, высокогорный отек легких, острое утомление миокарда, высотная легочная гипертензия и др.), изучил модифицирующее влияние горного климата на течение обычных внутренних заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический бронхит и др.), разработал принципы использования высокогорной адаптации в терапевтических целях.

Результаты его разноплановых исследований, проведенных в т. ч. на генетическом и молекулярно-клеточном уровнях, широко применяются на практике. В частности, на основе сформулированных им критериев производится отбор людей для проживания и работы в горных условиях, по его рекомендации адаптация к высотной гипоксии применяется для лечения ряда внутренних болезней (гипо- и апластические формы анемии, бронхиальная астма (БА) и др.), а также для повышения выносливости организма к воздействию экстремальных нагрузок (в подготовке космонавтов, спортсменов).

М.М.Миррахимов — инициатор создания и совершенствования кардиологической службы в Кыргызской Республике (организация сети кардиологических отделений, кабинетов, реабилитационных центров, открытие в 1977 г. НИИ кардиологии, внедрение новых технологий диагностики, лечения и профилак-

тики основных болезней сердца), повлиявших на снижение в 1980-х гг. смертности населения от патологии сердца на 15 %. НИИ кардиологии, ныне Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ), основанный и возглавляемый им до последних дней жизни, за короткое время стал настоящим оплотом республиканской медицинской науки. Сегодня это оснащенный современным оборудованием научный центр международного уровня и авторитета, высшее научно-лечебно-учебно-производственное медицинское учреждение Кыргызской Республики в области кардиологии, внутренней и горной медицины, сердечно-сосудистой хирургии и молекулярной биологии, в котором работают высококвалифицированные специалисты. В НЦКТ расширилась деятельность не только кардиологических, но и таких подразделений, как пульмонология, нефрология, ревматология, гастроэнтерология, эндокринология.

С самого начала своей более чем полувековой исследовательской деятельности М.М.Миррахимов большое внимание уделял проблемам клинической физиологии дыхания и респираторной медицины. Он по праву считается основоположником научной и клинической пульмонологии в Кыргызстане. В 1974 г. по его инициативе было создано специализированное пульмонологическое отделение, где применялись новые лечебные и диагностические технологии. Широкую известность получили работы по исследованию реологических свойств мокроты, влияния их изменения на функцию дыхания, а также оптимизации подходов к муколитической терапии. Особое значение имеют исследования, связанные с изучением сурфактантной системы легких, механизмов развития гиперреактивности бронхов, генетических предикторов БА, разработкой новых подходов лечения БА с использованием общей гипертермии. М.М.Миррахимов инициировал разработку и внедрение обучающих программ для больных БА и хронической обструктивной болезнью легких, имеющих большое практическое значение.

Академик М.М.Миррахимов внес значительный вклад в развитие медицинского образования и подготовку медицинских кадров. Возглавляемые им кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии и терапевтических дисциплин Кыргызско-российского славянского университета являются одними из лучших в СНГ. Его лекции всегда отличались блестящей формой изложения, новизной и многоплановостью материала. Он подготовил более 100 докторов и кандидатов наук, создал школу кардиологов и пульмологов, включая специалистов по горной медицине. М.М.Миррахимов – автор более 700 научных трудов (среди них 30 монографий) и 19 изобретений.

Многоплановой и широкомасштабной была общественная деятельность М.М.Миррахимова. Он был первым президентом Ассоциации кардиологов Центральной Азии, с 1995 г. – элект-президентом Ассоциации кардиологов СНГ, председателем Ассо-

циации врачей внутренней медицины Кыргызской Республики, почетным президентом Кыргызского торакального общества, членом правления Ассоциации пульмологов Центральной Азии, Евро-Азиатского респираторного общества, президентом Ассоциации специализированных медицинских обществ Кыргызстана, членом президиума ряда российских медицинских обществ, членом редколлегий и редакционных советов 10 ведущих медицинских журналов, в т. ч. международных, главным редактором "Центрально-Азиатского медицинского журнала", заместителем главного редактора журнала "Кардиология СНГ", руководителем движения "Врачи за предотвращение ядерной войны". Неоднократно избирался депутатом Фрунзенского городского совета и Верховных Советов Кыргызской Республики и СССР. М.М.Миррахимову присвоено звание почетного профессора Государственной медицинской академии Астаны, Карагандинской государственной медицинской академии и Андижанского медицинского института. Он был членом международных ассоциаций "Биология человека", "Хеморецепторы", "Горная медицина", а также президиума Ассоциации народов Кыргызстана и активным сторонником сближения наций и народов.

Родина и международное сообщество высоко оценили подвижнический труд М.М.Миррахимова. За заслуги в развитии здравоохранения и науки, подготовку научных и медицинских кадров он награжден Золотой Звездой Героя Социалистического Труда, 2 орденами Ленина, 2 орденами "Знак Почета", орденами Октябрьской революции, орденом "Манаса" I и III степеней, многочисленными медалями и грамотами, в т. ч. почетной золотой медалью Президента Кыргызской Республики "За выдающиеся научные достижения в XX столетии", золотой медалью им. Е.И.Чазова "За выдающийся вклад в кардиологию" и золотой медалью "За защиту мира". Он удостоен почетных званий заслуженного врача Кыргызской Республики (1962) и заслуженного деятеля науки Кыргызской Республики (1972), являлся лауреатом Государственных премий Кыргызской Республики (1978, 1984) и СССР (1981) в области науки и техники.

М.М.Миррахимова отличали высокая внутренняя культура, широкая эрудиция, активная жизненная позиция, чувство постоянной ответственности за судьбы людей и эталонная любовь к науке.

Светлая память о прекрасном и добром человеке, дорогом учителе навсегда сохранится в наших сердцах.

Сотрудники Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М.Миррахимова, кафедр факультетской терапии и внутренних болезней Кыргызской государственной медицинской академии, кафедры терапевтических дисциплин Кыргызско-Российского Славянского университета и редколлегия журнала "Пульмонология" выражают глубокие соболезнования семье и близким М.М.Миррахимова.

Информация для авторов

Information for authors

Уважаемые авторы!

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки России от 14 октября 2008 г. был введен новый порядок формирования Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Редакция журнала "Пульмонология" просит вас внимательно ознакомиться с правилами оформления статей, представляемых для публикации. Обращаем ваше внимание на то, что строгое соблюдение данных правил существенно сокращает подготовительный этап и ускоряет срок публикации материала.

Плата с авторов за публикацию рукописей в журнале "Пульмонология" не взимается. В случае невозможности публикации или необходимости доработки авторам направляется рецензия со списком замечаний к работе.

Общие правила

Статья (2 экз.) может быть передана или выслана в редакцию по почте (адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, корп. 4, НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, редакция журнала "Пульмонология").

На титульной странице обязательно следует указать:

- 1) инициалы и фамилии авторов;
- 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 3) полное название отдела (кафедры, лаборатории и др.) и научного учреждения, в котором работает автор. Если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, следует обозначить их принадлежность с помощью нумерации;
- 4) фамилию, имя и отчество авторов полностью, должность и контактную информацию каждого из них (точный почтовый адрес, телефон / факс с указанием кода города и адрес электронной почты).

К статье должны быть приложены завизированное руководителем и заверенное круглой печатью официальное направление из учреждения, на базе которого выполнена работа, и экспертное заключение. Кроме того, в редакцию следует передать электронную версию статьи на любом электронном носителе либо переслать на e-mail-адрес: pulmo@pulmonology.ru. Электронная версия должна содержать полный текст статьи, включая титульную страницу, резюме, таблицы, рисунки и список литературы. Текст должен быть сохранен в формате текстового редактора Word for Windows.

Правила оформления статьи

Текст статьи должен быть напечатан с одной стороны белой бумаги формата А4 и набран 14-м размером шрифта Times New Roman с полуторным интер-

валом — не более 30 строк на страницу. Размеры полей: левое — 30 мм, правое — не менее 10 мм, верхнее и нижнее — не менее 20 мм.

Предоставляемые для публикации материалы должны соответствовать "Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (*International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 36–47). Объем оригинального исследования не должен превышать 10 страниц, казуистического сообщения — 4, рецензии — 5, обзора литературы — 12 страниц. Рецензия книги не должна иметь характер аннотации, в ней необходимо раскрыть сущность работы, указывая на ее достоинства и недостатки. При подготовке материала следует использовать современную русскоязычную научную терминологию. Статья должна быть написана грамотно, текст и остальной материал — тщательно выверены.

На полях статьи необходимо пояснить все неоднозначные элементы: латинские и греческие буквы, индексы (надстрочные и подстрочные), прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О — буква и 0 — цифра).

Библиографический список

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в списке литературы.

В библиографию следует включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7 лет. Ссылки на более ранние публикации допускаются только в случае необходимости.

В оригинальной статье допускается цитирование не более 15, в обзоре — не более 60 источников. В список литературы не могут быть включены неопубликованные работы и монографии.

Список литературы (с указанием авторов, названия статьи и контактной информации) должен быть напечатан на отдельном листе, все библиографические ссылки — пронумерованы. Сноски в тексте статьи следует оформлять в квадратных скобках, в точном соответствии с той нумерацией, которая приводится в библиографическом списке. Список литературы составляется строго в порядке цитирования (не в алфавитном!). Работы иностранных авторов чередуются (в порядке упоминания) с работами отечественных. В список литературы не следует включать источники, ссылки на которые отсутствуют в тексте статьи.

В статьях, имеющих до трех или трех авторов, следует указывать фамилии каждого из них; если авторский коллектив более трех человек, необходимо отметить первых трех, а далее вставить "и др.". Инициалы авторов следуют за фамилией.

В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие необходимо указывать язык, с которого сделан перевод (например: Пер. с англ.).

Редакторы отечественных и иностранных книг приводятся перед заглавием книги, причем после фамилии редактора русскоязычного издания в скобках пишется (ред.), а после фамилии редактора иностранного издания через запятую — "ed." ("Hrsg." для изданий на немецком языке).

В заглавиях иностранных журналов все слова пишут с прописной буквы, в заглавиях иностранных книг — со строчной, за исключением названий на немецком языке (существительные — с прописной буквы).

При ссылках на книги необходимо указывать место издания (город), после двоеточия — издательство, после точки с запятой — год издания. Если у книги два места издания, приводят оба, отделяя их друг от друга точкой с запятой.

При описании библиографических источников выходные данные указывают в следующем порядке с соблюдением определенной орфографии:

- **Статьи из журналов и продолжающиеся издания:** фамилия или фамилии авторов, инициалы; название статьи, точка; название журнала (после названия точка не ставится); год; том; номер выпуска в круглых скобках; двоеточие; страницы (от и до через тире).

Пример: Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113: 1542–1548.

- **Монографии:** фамилия или фамилии авторов, инициалы; название монографии (полностью раскрывая все слова), точка; номер повторного издания, точка; место издания (город), двоеточие; издательство, точка с запятой; год издания.

Пример: Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика: Руководство для врачей. Смоленск: Русич; 1999.

- **Статьи из сборников:** фамилия или фамилии авторов, инициалы; название статьи, точка; далее — "В кн.:"; название сборника, точка; место издания, двоеточие; издательство, точка с запятой; год издания, точка; страницы (от и до через тире).

Пример: Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.; Агар.1997: 400–423.

- **Авторефераты:** фамилия или фамилии авторов, инициалы; полное название автореферата (без сокращений), двоеточие; с заглавной буквы — на соискание какой степени и в какой области наук защищена диссертация (обратите внимание на особенности оформления в примере), точка; место издания, точка с запятой; год издания.

Пример: Браженко О.Н. Значение адаптации и реактивности организма в клинике туберкулезного и парапневмонического плевритов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2002.

- **Авторские свидетельства и патенты:** сокращенное указание авторского свидетельства или патента

("А. с." или "Пат."), номер, страна, название, через косую черту — фамилия автора, инициалы, источник опубликования.

Таблицы

Все таблицы выполняются в формате *Word for Windows*, нумеруются арабскими цифрами согласно первому упоминанию в тексте и должны иметь заголовки. Дублирование материала таблицы в виде рисунка не допускается.

Информацию в однотипных таблицах следует оформлять единообразно. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок, соответствующий его содержанию. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, необходимо размещать в примечаниях.

Количество знаков в строке таблицы не должно превышать 100 (включая пробелы). Если таблица содержит большее число знаков в строке, ее необходимо перестроить.

В тексте статьи следует обязательно привести ссылки на таблицы или иллюстрации. Таблицы размещаются непосредственно в тексте, после ссылок на них, а иллюстрации — на отдельном листе.

Химические формулы

Химические формулы (кроме простейших типа HCl, H₂SO₄) и схемы реакций нумеруют арабскими цифрами в скобках и помещают после конца абзаца со ссылкой в тексте на них. Порядковые номера одиночных формул и схем помещают с правого края страницы.

Иллюстрации

Объем иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, графики, схемы) должен быть минимальным. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру и масштабу.

Диаграммы и графики, построенные в программах *Word* и *Excel*, могут быть вставлены в текст статьи. Остальные иллюстрации в электронном виде следует представить в виде отдельных файлов.

Полутонные иллюстрации (фотографии, рентгенограммы) должны быть оформлены в виде отдельных файлов в формате TIFF (при этом размер снимка по ширине — не менее 80 мм, а разрешение — 300 точек на дюйм) или JPEG с самым высоким качеством, которое возможно в используемом цифровом фотоаппарате.

При отсутствии электронной версии полутонные иллюстрации (фотографии, рентгено- и томограммы и т. п.) следует предоставлять на гладкой бумаге размером 9 × 12 см. Фотографические снимки должны быть четкими и контрастными. Распечатки на принтере или ксерокопии недопустимы. На фотоснимках не должно быть пятен, загибов, следов продавливания, изломов, царапин и других механических повреждений. При необходимости все пометки должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На обороте каждого изображения простым мягким

карандашом без нажима необходимо указать его номер, фамилию автора и название статьи, а также обозначить верх и низ. Все иллюстрации следует пронумеровать арабскими цифрами в соответствии с первым упоминанием в тексте и снабдить подписями. Подписи к рисункам предоставляются на отдельном листе с указанием названия статьи и фамилии автора. Сначала приводится общая подпись к рисунку, а затем раскрываются все цифровые или буквенные обозначения. В пояснениях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение (например: окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$).

Резюме

Статьи, описывающие оригинальные исследования, обязательно должны сопровождаться кратким резюме на русском и английском языках (объемом не более 1 страницы), начинающимся с инициалов и фамилий авторов и названия статьи. Резюме в сжатой форме должно отражать материалы и методы исследования, содержание работы и выводы. На его основании читатель должен составить представление о предмете и результатах исследования. Все сокращения в резюме должны быть развернуты.

Ключевые слова

Обязательным элементом оформления статьи является список ключевых слов, следующий за резюме.

Сопроводительные материалы

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава РФ.

Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для публикации в другие журналы, не допускается!

Статьи, оформление которых не соответствует указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редакционной коллегией.

О том, на каком этапе редакционной работы находится в данный момент представленная к публикации работа, вы можете узнать, посетив страницу нашего сайта www.pulmonology.ru, на которой размещена база данных.



Большое внимание учеными ERS уделяется совершенствованию методов механической вентиляции легких, особенно при острой и хронической дыхательной недостаточности, сопровождающейся развитием респираторного дистресс-синдрома, отека легких и целого ряда других патологических процессов. ERS продолжает стимулировать исследования и клиническую практику врачей торакальной медицины и других специальностей, которые направлены на помощь больным, нуждающимся в респираторной поддержке. В связи с этим достигнут большой прогресс в области респираторной физиологии: подробно описаны нарушения газообменной функции легких, а также изменения в легких, касающиеся функции альвеол и близлежащих капилляров.

Пациентам с дыхательной недостаточностью, как правило, требуется адаптация параметров искусственной вентиляции легких, и на сегодняшний день принято несколько программ, позволяющих обеспечить достаточно высокий уровень контроля над состоянием таких больных. В зависимости от показаний рекомендовано использование различных режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — принудительного, интермиттирующего и адаптационного, или ассистирующего. Проведение механической вентиляции легких дает возможность повысить выживаемость больных, имеющих достаточно плохой прогноз не только в связи с дыхательной недостаточностью, но и часто присоединяющимися инфекциями дыхательных путей.

В рамках последнего конгресса ERS был реализован мощный образовательный проект: проведены несколько образовательных семинаров и школ, посвященных как методам неинвазивной вентиляции легких, так и параметрам ИВЛ. Кроме того, разработаны программы, помогающие решить одну из самых сложных проблем ИВЛ — ее отмены у больных, которым механическая вентиляция выполняется или непосредственно через интубационную трубку, или через наложенную трахеостому.

Патологические процессы, связанные с дыхательной недостаточностью, могут затрагивать не только дыхательную, но и другие системы организма. В частности, респираторный дистресс-синдром может развиваться на фоне множественной травмы. Нестабильная гемодинамика и дыхательная недостаточность характерны для больных с инсультами, среди которых летальные исходы чаще всего обусловлены именно дыхательной недостаточностью и сопровождающей ее аспирационной пневмонией. Необходимо отметить, что ИВЛ показана и большой группе кардиологических больных, в частности при тромбоэмболии легочной артерии. Контроль функции дыхания необходим и в случаях острых отравлений.

Методы респираторной поддержки применяются уже более 100 лет, они постоянно совершенствуются, и современное поколение систем ИВЛ позволяет максимально адаптировать этот процесс к индивидуальным особенностям больных.

Проводятся успешные исследования в области применения при ИВЛ инертных газов, в частности гелия. В России изучается использование ксенона. Особенно перспективной представляется механическая вентиляция легких смесью кислорода и гелия, т. к. при этом резко повышается биодоступность лекарственных средств и, соответственно, возрастает эффективность медикаментозной терапии.