



Алуган

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Вышел очередной, 2-й номер журнала за 2005 год, посвященный актуальным вопросам пульмонологии. Статья проф. *Б.Л.Медникова* привлекает внимание к одной из наиболее важных проблем — множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Несмотря на то, что в эпидемиологии туберкулеза высокий процент приходится на множественную лекарственную устойчивость, к сожалению, до сих пор отсутствуют данные анализа первичной и приобретенной резистентности микобактерий туберкулеза. И эта проблема актуальна не только для российского здравоохранения — она носит глобальный характер, и потому мировая медицинская общественность с настороженностью следит за эпидемиологической ситуацией по туберкулезу в России.

Следует отметить, что до сих пор сохраняется очень высокий уровень летальности пациентов с легочной патологией. За прошедший 2004 год от туберкулеза в России умерли около 40 тыс. человек, от пневмонии — чуть больше 40 тыс. Эти цифры свидетельствуют о высокой распространенности пневмонии, тяжести состояния больных с ее особой интерстициальной формой. Увеличивается число больных казеозной пневмонией, протекающей по типу септического шока с полиорганной недостаточностью. Изучение этой проблемы также является очень важным.

Мы продолжаем публиковать материалы, посвященные одышке. В новом выпуске журнала читатели могут ознакомиться с консенсусом американского торакального общества "Одышка: механизмы, оценка, лечение". Особо хочется привлечь внимание российских врачей к вопросам, касающимся языка одышки, оценки степени ее тяжести. Хотелось бы, чтобы эта статья стала своего рода методическим пособием, позволяющим качественно проводить обследование больных с одышкой. С этой темой созвучен целый ряд работ, посвященных ранней диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; экспертизе, которую необходимо проводить у лиц призывного возраста, и др.

Современная респираторная медицина большое внимание уделяет проблеме ранней диагностики первичным звеном здравоохранения заболеваний органов дыхания и принятию решений по улучшению качества лечения пациентов с легочной патологией. В связи с этим представляет интерес целый ряд оригинальных работ, где отмечается достаточно высокий научный потенциал российских исследователей. В частности, работа, связанная с изучением клинических маркеров при респираторном оксалозе, — один из методов, который позволяет увеличить наши знания в области нереспираторной функции легких.

У нас в стране было проведено большое исследование больных ХОБЛ, страдающих хронической дыхательной недостаточностью. В это исследование были вовлечены целый ряд ведущих российских пульмонологических центров, а работа осуществлялась группой признанных специалистов. Финансовую поддержку российским ученым оказала компания "Сервье", выделившая для этих целей грант.

Обсуждаются новые технологии в оценке функции трахеи. Совместное исследование проводится Институтом пульмонологии и Кардиологическим центром. Работа, о которой докладывалось в рамках европейских обществ имидж-диагностики и респираторной медицины.

Заканчивается выпуск обзора литературы по идиопатической интерстициальной пневмонии у взрослых и детей. Надо сказать, что эта тема для нас является предельно сложной, и в дальнейшем мы неоднократно будем к ней возвращаться. В следующем номере журнала планируется публикация отечественных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике нозокомиальной пневмонии у взрослых.

*Главный редактор журнала "Пульмонология"
академик РАМН профессор А.Г.Чучалин*

Шмелев Е.И., Хмелькова М.А., Гринева З.О.

Результаты длительного лечения бронходилататорами короткого действия
больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)
и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой101

Черняк Б.А., Носуля Е.В., Секретарева Л.Б., Ким И.А.

Влияние продолжительности терапии назальными кортикостероидами
на ее эффективность при полипозном риносинусите107

**Светлаков В.И., Карабиненко А.А., Широхова Н.М., Ганиева И.И.,
Соколов А.С., Павлов В.М.**

Бенакорт™ — первый отечественный ингаляционный глюкокортикостероид
для ингаляций через небулайзер113

Обзоры

Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В.

Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей
(обзор литературы)119

Юбилейные даты

К 70-летию профессора Генриха Маттиса127

Новости ERS

.....128

Contents

Editorial

В.А. Mednikov

Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis5

Clinical guidelines

Dyspnea
Mechanisms, Assessment and Management:
A Consensus Statement of the American Thoracic Society9

Original studies

Tretiakov A. Yu.

Peculiarities of bronchial asthma (BA) course depending on the phenomenon
of overcoming the disease37

Skorlyakov A.V., Shapovalova T.G., Kirillov M.M., Arzhnikov V.V.

A comparative efficacy of Russian bronchodilating drugs in therapy of asthma
with regards to pathological agents42

Maliavin A.G.

Physiotherapeutic methods in treatment and rehabilitation of the patients with asthma ..47

Shalnova O.A., Kirillov M.M., Orlova M.M., Kirillov S.M., Chumakova E.S.

Lung diseases in called-up aged patients57

Karakina M.L.

Efficacy of management programme for asthma patients in military servicemen
with regards to international guidelines63

Sereda V.P., Svistov A.S.

Efficacy of nebulized budesonide suspension in acute severe asthma: a controlled trial ...66

**Rubanik T.V., Kroshkina I.Yu., Shaporova N.L., Trophimov V.I., Sergeeva G.R.,
Krasnosheikova O.I., Aleshina O.A.**

Analysis of efficiency of outpatient antibiotic therapy of respiratory diseases73

Редакционная коллегия журнала

А.Г. Чучалин – главный редактор

Н.А. Дидковский – зам. главного редактора

Д.Г. Солдатов – ответственный секретарь

**О.С. Васильева, Б.Т. Величковский, Н.А. Геппе,
И.С. Гушин, И.Г. Даниляк, М.Н. Зубков,
В.В. Игнатов, М.М. Илькович, С.Ю. Каганов,
А.Н. Кокосов, П.М. Котляров, Б.Л. Медников,
С.И. Овчаренко, А.А. Овчинников,
М.И. Перельман, Г.З. Пискунов,
А.А. Приймак, П.В. Стручков, Г.Б. Федовсеев,
Н.Е. Чернеховская, А.Л. Черняев, Е.И. Шмелев**

Редакционный совет

**Абросимов В.Н. (Рязань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Мавраев Д.Э. (Махачкала),
Путов Н.В. (Санкт-Петербург),
Романова Л.К. (Москва),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Усенко Ю.Д. (Киев),
Хадарцев А.А. (Тула),
Шнипас П.А. (Каунас),
Яннус Л.Э. (Таллинн),
Voisin C. (Франция),
Dieckersman R. (Германия)**

Журнал выпускается при поддержке
фармацевтических компаний:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH
(Австрия)
GLAXOSMITHKLINE
(Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61
НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ,
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

Ответственный редактор **Т.В. Пархоменко**

Научный редактор **С.Н. Авдеев**
Корректор **Т.В. Карпеченко**
Перевод **С.Ю. Чикина**
Компьютерная верстка **В.И. Рохлин**
Художественный редактор **П.П. Ефремов**

Подписано в печать 14.06.2005. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 (1-й завод 1 – 1 100). Заказ № 384
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2005

<i>Vostrikova E.A., Osipov A.G., Bagrova L.O., Vetlugaeva I.T., Kusnetsova O.V., Tikhonova A.V., Strelis A.K.</i> The smoking status of an organized population at an industrial centre	78
<i>Cherniak A.V., Amelina E.L.</i> Application of impulse oscillometry in cystic fibrosis patients	84
<i>Sukhova E.V., Sukhov V.M.</i> Analysis of causes of late diagnosis of lung tuberculosis	89
<i>Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Bezlepko A.V., Dobrich V.A., Ignatiev V.A., Leshenko I.V., Martinenko T.I., Mesheriakova N.N., Soutchnikova O.A., Shmelev E.I., Tsoi A.N., Cherniak B.A., Cherniak A.V.</i> Almitrine bismesylate treatment in patient with chronic obstructive pulmonary disease and moderate chronic respiratory failure. Open prospective multicentre trial	92
<i>Shmelev E.I., Khmelkova M.A., Grineva Z.O.</i> Results of long-term treatment with short-acting broncho-dilators of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD combined with asthma	101
<i>Chernyak B.A., Nosulya E.V., Sekretareva L.B., Kim I.A.</i> Influence of nasal corticosteroid therapy duration on its efficiency at nasal polyposis	107
<i>Svetlakov V.I., Karabinenko A.A., Shirokhova N.M., Ganieva I.I., Sokolov A.S., Pavlov V.M.</i> Benacort is the first Russian inhaled nebulised steroid	113
Review	
<i>Tereshchenko Yu.A., Tereshchenko S.Yu., Vlasova M.V.</i> Idiopathic interstitial pneumonia in adults and children (review)	119
Anniversaries	
By the 70-th anniversary of Prof. G.Mattys	127
ERS new	128



Читайте в следующем номере:

Диагностические ошибки в пульмонологии
Черняев А.Л.

Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации
Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт.

Состояние системы противовоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких
Цветкова О.А., Воронкова О.О.



Б.Л.Медников

Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

B.L. Mednikov

Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Терапия противотуберкулезными препаратами и развитие к ним устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* — процессы противоположной направленности. Их регулирование требует знания механизмов развития лекарственной устойчивости (ЛУ), совершенствования методов ее диагностики, мониторинга, оптимизации противотуберкулезной терапии.

ЛУ — одно из проявлений изменчивости возбудителя, а лекарственноустойчивый туберкулез — это случай туберкулеза легких (ТЛ) с выделением *M. tuberculosis*, устойчивых к одному и более противотуберкулезным препаратам [1]. ЛУ у больных, не получавших противотуберкулезных препаратов (первичная) и лечившихся более 1 мес. (приобретенная), является комбинированной. Термин "начальная" ЛУ используется, если невозможно установить факт применения противотуберкулезных препаратов. *M. tuberculosis* могут обладать различной степенью ЛУ, иметь прямой и перекрестный характер. Истинная ЛУ — когда все *M. tuberculosis* устойчивы к тем или иным препаратам, смешанная — когда одни устойчивы к одному, другие — к другому препарату и т. д. Использовать эти понятия в реальной практике весьма трудно из-за большой степени неопределенности событий.

ЛУ возникает в результате точечных мутаций в геноме возбудителя [2]. Устойчивость к рифамицинам в большинстве случаев связана с мутациями в небольшом участке β -субъединицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы (ген *rpoB*). При мутациях в кодонах 526 и 531 наблюдается высокий, а в кодонах 511, 516, 518, 522 — низкий уровень устойчивости к рифамицину. Весьма редко устойчивость к рифамицину обусловлена мутациями в других участках гена *rpoB*. У половины устойчивых к изониазиду штаммов выявляются мутации в гене *katG*, снижающие активность каталазы-пероксидазы. К устойчивости к изониазиду приводит также повышенная продукция белков-мишеней, участвующих в транспорте предшественников миколовой кислоты и в ее биосинтезе (гены *inhA*, *ahpC*, *kasA*). У $2/3$ штаммов, устойчивых к стрептомицину, выявляются мутации нуклеотидной последовательности гена *rrsL*, кодирующего белок малой рибосомной субъединицы S12. Петли молеку-

лы 16S рибосомной РНК (*rrs* — 16Sp РНК), взаимодействуя с белком S12, образуют сайты вторичных мутаций. У остальной $1/3$ — механизмы, приводящие к ЛУ, остаются невыясненными. С изменениями рибосомальных структур возбудителя связывают перекрестную ЛУ к другим аминогликозидам. Устойчивость к этамбутолу, который подавляет биосинтез компонентов клеточной стенки арабиногалактана и липоарабиноманнана, связана с мутациями в гене *embB* [3, 4]. Мутации в гене *rpsA*, кодирующем пиразинамидазу [5], вызывают устойчивость к пиразинамиду. Потенциальной мишенью для пиразинамида могут быть также метаболические пути с участием никотинамидаденин динуклеотида. Перекрестная устойчивость к производным изоникотиновой кислоты и изониазиду развивается при мутациях в гене *inhA*. Механизмы устойчивости возбудителя к циклосерину и ПАСК не изучены. В формировании ЛУ к фторхинолонам участвуют ДНК-гираза (миссенс-мутация гена *gyrA*, кодирующего А-субъединицу ДНК-гиразы) и белки клеточной мембраны [6–8], регулирующие поступление и выведение препарата из клетки (мутации в гене *lfrA*).

Нарушение баланса в пользу спонтанных мутантов происходит в процессе лечения противотуберкулезными препаратами, как правило, при нерациональном их применении и (или) нарушениях режима терапии [9]. Наряду с мутациями в генах, кодирующих мишени для противотуберкулезных препаратов [10, 11], происходят "компенсаторные мутации", в результате которых скорость роста ЛУ *M. tuberculosis* и их вирулентность могут достигать скорости роста и вирулентности чувствительных штаммов.

ЛУ определяют бактериологическими и молекулярно-генетическими методами. Выявление ЛУ с предварительным культивированием *M. tuberculosis* на твердых и (или) на жидких средах (непрямой метод) оправдано при проведении скрининга и мониторинга ЛУ. Непосредственный посев материала на среды, содержащие химиопрепараты (прямой метод) используется для того, чтобы получить информацию наиболее быстро. Целесообразно вначале определять ЛУ к критическим концентрациям рифампицина, изониазида, стрептомицина, этамбутола прямым

методом на автоматизированных системах (*BACTER* 960, МВ / ВаСт). Если ЛУ не выявляется, то дальнейшее исследование не проводится. При выявлении ЛУ может быть продолжено тестирование устойчивости штаммов к высоким концентрациям этих препаратов. При необходимости определяется устойчивость к другим препаратам [12]. В настоящее время все большее внимание уделяется молекулярно-генетическим методам определения ЛУ: конформационный полиморфизм одноцепочечных фрагментов (*SSCP — Single Strand Conformation Polymorphism*); гетеродуплексный анализ (*Heteroduplex analysis*); дидезоксифингерпринтинг (*ddF-метод*); обратная гибридизация с олигонуклеотидными зондами; полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (*PCR-RELF*) и др. [13]. Перспективным считается метод биологических микрочипов [12]. Следует отметить необходимость дальнейшей конкретизации клинической, эпидемиологической информативности, экономической целесообразности использования тех или иных методов определения ЛУ [14].

ЛУ обычно выражают вероятностью, или отношением числа больных с ЛУ *M. tuberculosis* к численности больных ТЛ, среди которых она выявляется. В зависимости от постановки вопроса изучаются те или иные ее показатели. При диагностике и скрининге определяется доля больных с ЛУ *M. tuberculosis* в определенный момент времени (распространенность) для прогнозирования событий — частота выявленных больных с ЛУ *M. tuberculosis* в течение установленного срока. Приводимые данные о ЛУ, как правило, получены в "смешенных" [15] выборках относительно всей популяции больных ТЛ [16–18]. При хорошо организованном процессе диагностики и лечения ТЛ первичная ЛУ, как минимум к рифампицину и изониазиду, составляет < 1 %, при плохо организованном — > 7,5 % [19]. В России (в период с 1994 по 1997 гг.) предполагаемая распространенность комбинированной ЛУ к этим препаратам составляла > 15 % [19]. Пересматривается [20] представление о том, что первичная ЛУ является менее тяжелой, по сравнению с приобретенной [19]. Данные о ЛУ среди 358 впервые выявленных больных ТЛ,

лечившихся в противотуберкулезных учреждениях Москвы в 1998–1999 гг., представлены в табл. 1. По отбору больных и методам оценки выборка была максимально приближена к популяции впервые выявленных больных ТЛ в Москве в этот период.

ЛУ чаще встречалась при кавернозном ТЛ, затем — при казеозной пневмонии и при диссеминированном туберкулезе (табл. 2). При очаговом и инфильтративном ТЛ ЛУ выявлялась в основном в процессе лечения противотуберкулезными препаратами.

Наиболее информативные данные в отношении многолетней динамики ЛУ получены в США [9]. В период с 1968 по 1996 гг. отмечен рост первичной ЛУ к изониазиду (с 1,8 % до 7,8 %), стрептомицину (с 2,3 % до 6,1 %), рифампицину (до 2,7 %), этамбутолу (с 0,6 % до 2,7 %), пиразинамиду (с 0,5 % до 2,9 %), как минимум к рифампицину и изониазиду (до 3,5 % — в 1991 г., с последующим снижением до 1,9 % к 1996 г.). Приобретенная ЛУ повышалась к рифампицину (до 8,6 %), этамбутолу (до 4,5 %), пиразинамиду (с 1,6 % до 54,6 %), как минимум к рифампицину и изониазиду (до 6,9 %), и снижалась — к изониазиду (с 36,6 % до 17 %), стрептомицину (с 19,2 % до 8,7 %). В наблюдении за динамикой ЛУ все большее значение приобретает генетическое маркирование штаммов возбудителя. Особого внимания заслуживает ЛУ штамма W [21, 22] из генетического семейства *Beijing* [23, 24].

Успех химиотерапии ТЛ во многом зависит от правильного выбора препаратов и их комбинаций. При отсутствии ЛУ рифамицины (рифампицин, рифабутин), препараты гидразида изоникотиновой кислоты, фторхинолоны — высокоэффективны; пиразинамид, этамбутол, аминокликозиды — эффективны, аминосалициловая кислота, производные изоникотиновой кислоты, циклосерин — недостаточно эффективны; макролиды, ампициллины относятся к препаратам, которые пытаются использовать в качестве противотуберкулезных средств. Представителем нового класса (*oxazolidinon*) противотуберкулезных средств является *Linezolid* [25]. В отношении быстро размножающейся популяции активность наиболее часто используемых препара-

Таблица 1
Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у впервые выявленных 358 больных ТЛ в Москве

Препараты	Лекарственная устойчивость, % (95%-ный доверительный интервал)			
	Первичная		Приобретенная	
	от общего количества больных ТЛ	от количества больных с положительными результатами бактериологических исследований	от общего количества больных ТЛ	от количества больных с положительными результатами бактериологических исследований
Как минимум к рифампицину и изониазиду	1,2–4,8	2–8,8	2,2–6,8	4,1–12,3
Как минимум к рифампицину	2,4–7	4,5–12,5	5,9–12,3	11,1–22,1
Как минимум к изониазиду	1,9–6,3	3,5–11,5	5,2–11,2	9,8–20,3
К стрептомицину	6,5–13,1	12,2–23,6	10,3–17,9	19,1–32,1
К канамицину	2,5–6,3	4,7–13,1	3,3–9,9	7,9–17,9
К этамбутолу	1,9–6,3	3,5–11,5	3,5–8,9	6,5–16,1

Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* при различных формах ТЛ

Формы ТЛ	Больные ТЛ с положительным результатом бактериологического исследования, % (95%-ный доверительный интервал)					
	Первичная устойчивость			Приобретенная устойчивость		
	как минимум к рифампицину и изониазиду	как минимум к рифампицину	как минимум к изониазиду	как минимум к рифампицину и изониазиду	как минимум к рифампицину	как минимум к изониазиду
Очаговый	не выявлено	не выявлено	не выявлено	0,2–0,6	0,2–0,6	0,6–1,2
Инfiltrативный	0,13–1,2	4,5–7,5	3,7–6,5	2,1–4,3	13,1–17,9	9,9–14,1
Диссеминированный	1,6–6,4	9,4–17,8	5,3–12,2	4,6–11,4	15–25	13,3–22,7
Казеозная пневмония	12,5–29,5	5,4–14,4	11,2–21,8	15,7–29,9	11,7–18,7	18,3–32,4
Кавернозный	20–32,6	12,5–22,5	9–18,3	21,1–35,5	13–28	17–31,7

тов располагается в следующей последовательности: изониазид, стрептомицин, рифампицин, этамбутол; медленно размножающихся — пиразинамид, рифампицин, изониазид; спорадически размножающихся — рифампицин, изониазид. Считается, что элиминация популяций *M. tuberculosis* достигается соответственно через 2; 1,5; 6 мес. лечения [9], в связи с чем определены относительно фиксированные периоды этиотропной терапии: 1-й период — подавление быстро и медленно размножающихся *M. tuberculosis*, 2-й — уничтожение спорадически размножающихся штаммов. ТЛ часто развивается на фоне или осложняется процессом, вызванным другими возбудителями. В этих случаях комбинированное применение антибактериальных препаратов должно предусматривать воздействие на несколько возбудителей.

Количество препаратов, входящих в ту или иную комбинацию, в 1-м периоде лечения, колеблется в основном от 3 до 5, составляя в среднем 4 препарата, во 2-м — от 2 до 3. Их уменьшение ведет к снижению активности в отношении *M. tuberculosis*, а увеличение — повышает риск нежелательных явлений. Число комбинаций (Pk, n) по количеству не упорядоченных друг относительно друга лекарственных препаратов ($n = 11$) и по количеству (k) используемых препаратов в комбинациях весьма велико (табл. 3).

Имеющихся данных недостаточно, чтобы судить о сравнительной эффективности различных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [26]. Выбор той или иной комбинации из такого их количества препаратов основывается чаще всего на изучении серии случаев и когортных исследованиях. Опти-

мальные условия могут быть достигнуты при помощи структурирования комбинаций по эффективности, взаимодействию, токсичности, переносимости, ЛУ, способам, длительности применения препаратов, возможности их использования при различных сопутствующих процессах в зависимости от функционального состояния органов и систем организма. Весьма важной является стратификация больных по клиническим формам ТЛ и вероятности ЛУ к тем или иным препаратам (табл. 2). Так, у больных очаговым и инfiltrативным (нераспространенным) ТЛ (встречаемость в Москве — 60,8–64,3 % от всех впервые выявленных больных) вероятность ЛУ относительно низкая. В связи с этим в 1-й период (2–3 мес.) наиболее оптимальна комбинация рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола, во 2-й (4–6 мес.) — рифампицина, изониазида. Препараты принимают отдельно или в комбинированной форме с фиксированными дозами. При наличии информации или предположения об устойчивости возбудителя к рифампицину или изониазиду целесообразно использовать канамицин или амикацин в 1-м периоде и соответственно изониазид с этамбутолом, рифампицин с этамбутолом — во 2-м. Лечение проводится, в среднем, в течение года. У больных с распространенным инfiltrативным и диссеминированным ТЛ (встречаемость среди впервые выявленных больных в Москве — 30,5–34,5 %, $P < 0,05$) наиболее часто встречается приобретенная устойчивость к рифампицину. В связи с этим целесообразно с самого начала лечения (исключение — терапия беременных) использовать рифабутин, учитывая его преимущества

Число комбинаций противотуберкулезных препаратов, не упорядоченных друг относительно друга

Устойчивость <i>M. tuberculosis</i>	n	Число комбинаций (Pk, n) для k препаратов				
		2	3	4	5	Всего
Отсутствует	11	55	165	330	462	1012
К 1 препарату	10	45	120	210	252	627
К 2 препаратам	9	36	84	126	126	372
К 3 препаратам	8	28	56	70	56	210
К 4 препаратам	7	21	35	35	21	112
К 5 препаратам	6	15	20	15	6	56
К 6 препаратам	5	10	10	5	1	26

перед рифампицином [27]. При казеозной пневмонии и тяжелом диссеминированном ТЛ (встречаемость — 2,8–4,2 %, $P < 0,05$) может быть применена комбинация рифабутина, изониазида (парентерально в течение 2–3 нед., затем — внутрь), капреомицина, пипразинамида — в течение 4–6 мес., затем — рифабутин и изониазида (4–6 мес.). При устойчивости возбудителя к рифабутину или изониазиду целесообразно назначить в 1-й период лечения фторхинолон, а во 2-й период — соответственно изониазид с этамбутолом или рифабутин с этамбутолом. При устойчивости к рифабутину и изониазиду лечение проводится в течение 4–6 мес. фторхинолоном, капреомицином и 2 препаратами из следующего списка: этамбутол, пипразинамид, циклосерин, протинамид, аминосалициловая кислота. Во 2-м периоде применяют 3 препарата (6–9 мес.) с учетом ЛУ. Установленная ЛУ к другим препаратам требует их замены. У больных с рецидивом, хроническим ТЛ, а также в случаях "неудачи лечения" возможности формализации вариантов этиотропной терапии весьма ограничены. Выбор комбинации препаратов и длительность лечения основываются на предыдущих событиях. Необходимо использовать, по меньшей мере, 3 препарата, к которым чувствителен возбудитель.

Представленная информация призвана способствовать формированию целенаправленной деятельности для контроля ЛУ в интересах совершенствования лечебно-профилактических мероприятий у больных ТЛ.

Литература

- Global tuberculosis programme. Treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 1997. WHO/TB/97.220.
- Степаншин Ю.Г., Степаншина В.Н., Шемякин И.Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам. Антибиотики и химиотер. 1999; 4: 39–43.
- Belanger A.E., Besta G.S., Ford M.E. et al. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 96: 1919–1924.
- Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. Clin. Chest Med. 1997; 18: 55–64.
- Scoprio A., Zhanf Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. Nature Med. 1996; 2: 662–667.
- Cambau E., Jarlier V. Resistance to quinolones in mycobacteria. Res. Microbiol. 1996; 147: 52–59.
- Heiden Van P.D. Bacterial genetics and strain variation. In: Genetics and tuberculosis. Chichester: John Wiley and Sons; 1998. 178–190.
- Takiff H.E., Climini M., Musso C.M. et al. Efflux pump of the proton antiporter family confers low-level fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium smegmatis*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 96: 362–366.
- Iseman M.D. A clinician's guide to tuberculosis. New York; 2000.
- Cole S.T., Barrell B.G. Analysis of the genome of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. In: Genetics and tuberculosis. Chichester: John Wiley and Sons; 1998. 166–168.
- Ferrero L., Cameron B., Crouzet J. Analysis of gyrA and grlA mutations in stepwise-selected ciprofloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 1554–1558.
- Литвинов В.И., Мороз А.М. (ред.). Лабораторная диагностика туберкулеза (опыт работы Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения г. Москвы). М.; 2001.
- Musser J.M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. J. Clin. Microb. Rev. 1995; 8: 496–514.
- Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: пер. с англ. М.; 1998. 345.
- Чуканов В.И. Основные принципы лечения больных туберкулезом легких. Рус. мед. журн. 1998; 17: 1138–1142.
- Watterson S., Wilson S., Yates M. et al. Comparison of three molecular assays for rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 1969–1973.
- Yuen L.K., Leslie D., Coloe P. Bacteriological and molecular analysis of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 3844–3850.
- WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on drug resistance surveillance, 1994–1997. Geneva; 1997.
- Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. In: Genetics and tuberculosis. Chichester: John Wiley and Sons; 1998. 195–205.
- Frieden T.R., Fujiwara P.L., Washko R.M. et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 229–233.
- Sullivan E.A., Kreiswirth B.N., Palumbo L. et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City. Lancet 1995; 345: 1148–1150.
- Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. Генетическое маркирование полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России. Пробл. туб. 1999; 3: 39–41.
- Aleman M., Garcia A., Saab M. et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced activation accelerates apoptosis in peripheral blood neutrophils from patients with active tuberculosis. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002; 27: 583–592.
- Hadjiangelis N.P., Leibert E., Harkin T.J. et al. Linezolid: a promising new agent for multidrug-resistant tuberculosis treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A868.
- Доказательная медицина. Ежегодный справочник. М.: Медиа Сфера; 2002; вып. 1. 1002–1016.
- Медников Б.Л., Плаксин Д., Пиявский С.А. Фармакоэкономическая модель применения рифабутина у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Пробл. туб. 2002; 4: 13–17.

Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус

Официальный документ Американского торакального общества,
принятый Советом директоров Американского торакального общества в июле 1998 г.

Dyspnea

Mechanisms, Assessment and Management: A Consensus Statement

This Official Statement of the American Thoracic Society was Adopted by the ATS Board of Directors, July 1998

Введение

Среди всех жизненно важных функций организма человека дыхание уникально тем, что оно регулируется не только автоматическим центром, расположенным в стволе головного мозга, но и произвольными сигналами, исходящими из его коры. Таким образом, поскольку человек может в определенной степени контролировать свое дыхание, то ощущения, возникающие при дыхании, влияют на его частоту и паттерн так же, как и на функциональное состояние. Нарушения дыхательного центра, вентиляторного аппарата либо газообмена могут вызывать неприятные ощущения при дыхании, которые в клинической практике обычно называют одышкой. Несмотря на то, что основная цель в лечении страдающего одышкой пациента — устранить физиологические механизмы, лежащие в основе этих неприятных ощущений, существует большая группа больных с хронической сердечной и легочной патологией, у которых коррекция соответствующих патофизиологических процессов невозможна. Это часто приводит к инвалидизации таких больных. Таким образом, для клинициста, имеющего цель улучшить состояние пациентов, необходимо хорошо знать и понимать механизмы, методы оценки и лечения одышки.

В 1950–1960-х гг. множество работ, посвященных одышке, сосредоточивалось на влиянии механической нагрузки на респираторную симптоматику [1]. И хотя исследователи понимали, что существует несколько качественно различных видов одышки, общее мнение сводилось к тому, что чувство усилия при дыхании является основным элементом дыхательного дискомфорта.

К 1984 г., когда Национальный институт сердца, легких и крови спонсировал научные работы по изучению дыхательных ощущений и одышки, ученые определили методики для количественной оценки этих ощущений и более подробно исследовали нейрофизиологические механизмы, лежащие в их основе [2]. За последнее 10-летие достигнуты значительные успехи в изучении следующих аспектов: в дифференцировке

ощущений, относящихся к понятию одышки, и в определении словаря терминов для облегчения взаимопонимания между больным и медицинским работником [3–7]; в расширении знаний о роли рецепторов легких и грудной клетки в формировании дыхательного дискомфорта [8]; в выявлении причин функционального ограничения пациентов с хронической одышкой [9, 10]. Более того, исследователями используются новые технологии, такие как позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ), для определения участков головного мозга, ответственных за формирование дыхательных ощущений [11, 12].

В настоящее время мы можем четко определить разницу между респираторным ощущением, активацией нервных клеток за счет стимуляции периферических рецепторов и восприятием, т. е. реакцией индивидуума на это ощущение [13]. На его реакцию влияют физиологические и культурологические факторы, например: стойки могут не ощущать дыхательного дискомфорта, и их физическая толерантность будет выше, чем у лиц с более низким порогом чувствительности. Также на восприятие ощущения влияют и условия, в которых оно появляется. Так, ощущение, испытываемое человеком на фоне максимальной физической нагрузки, может вызвать совершенно другие реакции, чем то же самое ощущение в состоянии покоя. У тех же стойков это может восприниматься как нормальное ощущение, а у людей с низким порогом чувствительности может вызывать беспокойство, если расценивается как признак патологического состояния. Понимание эмоциональных и физиологических факторов, участвующих в формировании и восприятии ощущений, помогает в лечении пациентов с разным порогом чувствительности. Например, недооценка физической нагрузки или нарушений газообмена увеличивает риск развития жизнеугрожающих приступов у больных бронхиальной астмой (БА) [14]. С другой стороны, повышенная чувствительность к дыхательным ощущениям может быть одной из

причин гипервентиляционного синдрома [15] или заболеваний, связанных с сознательным ограничением физической активности [16].

Знание факторов, участвующих в формировании одышки, чрезвычайно важно для подбора лечения, интерес к которому возрастает во всем мире [17, 18]. В США около 14 млн человек страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (эмфизема и хронический бронхит) [19] и примерно 5 % популяции, или около 10 млн человек, страдают астмой. Эти заболевания являются причиной свыше 17 млн визитов к врачу в год общей стоимостью более 10,4 млрд долл. [20]. Если к этим цифрам добавить количество больших интерстициальными заболеваниями легких, нервно-мышечными расстройствами, раком легкого и сердечно-сосудистой патологией, становится ясно, что лица с хроническими кардиологическими и легочными заболеваниями, потенциально страдающие одышкой, составляют немалую долю населения. Следует учесть и острые состояния, сопровождающиеся одышкой, такие как пневмония, тромбоэмболия легочных артерий, бронхит, инфаркт миокарда.

Больные с хроническими легочными заболеваниями нередко ограничены в физической активности из-за дыхательного дискомфорта. Снижение функционального статуса, качества жизни, инвалидизация являются частыми последствиями этого симптома. У пациентов со многими хроническими заболеваниями выраженная одышка может сохраняться, несмотря на мощную терапию. В таких случаях необходимо оценивать конкретные механизмы одышки у данного пациента, поскольку часто в основе ограничения физической активности таких больных лежат несколько процессов, например: ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярными расстройствами либо повышенная эмоциональная реактивность, усиливающая дыхательный дискомфорт. Если эти факторы определены, можно разработать соответствующую лечебную стратегию. В частности, показано, что программы реабилитации легочных больных уменьшают одышку, снижают частоту госпитализаций и улучшают качество жизни [10, 21], хотя механизм такого эффекта реабилитации до конца не ясен и необходимо дальнейшее изучение воздействия отдельных компонентов реабилитационных программ.

Для анализа наших сегодняшних знаний об одышке, в т. ч. об ее физиологической основе, методах оценки и лечении Американское торакальное общество сформировало мультидисциплинарную Рабочую группу по одышке, цель которой — обзор информации, предназначенный для врачей и медицинских сестер, участвующих в лечении больных с одышкой.

Терминология

Одышка — термин, обычно используемый для описания неприятных дыхательных ощущений, испытываемых человеком. Существует множество определений

одышки, таких как "затрудненное, некомфортное дыхание с усилием" [22], "ощущение затруднения при дыхании" [23], "чувство остановки дыхания либо нехватки воздуха" [24], "дискомфорт при дыхании" [7]. В этих определениях часто происходит смешение истинного симптома (того, что чувствует пациент) и клинического признака (того, что врач наблюдает у пациента, например, "дышит с усилием"). Исходя из этого, сегодняшние исследователи считают, что существует несколько типов одышки [3–7].

Учитывая взаимосвязь между физиологическими и поведенческими факторами в формировании дыхательного дискомфорта, а также набор фраз, используемых пациентами для описания своих ощущений, мы предлагаем более универсальное определение одышки. Мы полагаем, что одышка — это термин, описывающий субъективное ощущение дыхательного дискомфорта и состоящего из качественно отличных ощущений разной интенсивности. Это ощущение возникает в результате взаимовлияния множества физиологических, психологических, социальных и средовых факторов и может вызывать вторичные физиологические и поведенческие реакции. Именно на этом определении одышки основаны данные рекомендации.

Цель

Сформулировав определение одышки, учитывающее не только физиологические механизмы, но и психологические, социальные и средовые факторы, мы предполагаем расширить дискуссию на тему дыхательного дискомфорта. Новые стратегии лечения одышки будут расширять наше понимание патофизиологических механизмов, которые, в свою очередь, приведут к улучшению терапевтической тактики. Любая оценка одышки должна учитывать, пытаемся ли мы измерить качество и интенсивность ощущения дыхательного дискомфорта либо эмоциональных и поведенческих реакций на этот дискомфорт? Любая оценка функционального статуса пациента, которая является общепринятым критерием эффективности лечения, дается комплексно. И если можно провести количественную оценку различных форм активности пациента, то определить, с чем конкретно связано его ограничение физиологических возможностей — с одышкой, усталостью либо депрессией, — гораздо сложнее. Цель данных рекомендаций — суммировать современные знания о патофизиологических механизмах одышки, способах оценки этого симптома и его влияния на жизнь больного, а также о стандартных методах лечения сопровождающихся одышкой заболеваний с целью уменьшения дыхательного дискомфорта.

Механизмы одышки

Представляется, что ощущение одышки возникает в результате активации сенсорной системы, участвующей в дыхании. Сенсорная информация поступает

в мозговые дыхательные центры, где в результате обработки респираторных сигналов и ситуационных, интеллектуальных и поведенческих влияний формируется окончательное ощущение. В основе механизмов одышки лежит система гомеостаза, участвующая в регуляции дыхания.

Система регуляции дыхания

Основная функция системы регуляции дыхания — обеспечение метаболических потребностей организма. Респираторная моторика обеспечивается группой нейронов спинного мозга. Эфферентные респираторные импульсы активируют дыхательные мышцы, которые расширяют грудную клетку, растягивают легкие и обеспечивают вентиляцию. Происходящее таким образом дыхание регулирует напряжение кислорода и углекислого газа и концентрацию ионов водорода в крови и тканях. Хеморецепторы кровеносных сосудов и головного мозга, как и механорецепторы дыхательных путей, легких и грудной клетки, участвуют в автоматической регуляции дыхания. Изменения PCO_2 и PO_2 воспринимаются центральными хеморецепторами спинного мозга [25] и периферическими хеморецепторами телец каротидного и аортального синусов [26]. Сигналы из этих хеморецепторов передаются обратно в дыхательный центр ствола головного мозга, который регулирует дыхание в соответствии с газовым составом крови и кислотно-основным состоянием.

Афферентные импульсы из вагусных рецепторов дыхательных путей и легких также оказывают существенное влияние на паттерн дыхания. Легочные рецепторы растяжения стимулируются при растяжении легких; ирритантные рецепторы, находящиеся вокруг эпителиальных клеток в стенке бронха, активируются при тактильной стимуляции слизистой оболочки бронхов за счет высокой скорости воздушного потока, повышения тонуса гладких мышц бронхов и С-волокон легочного интерстиция, расположенных в проксимальной части альвеол и легочных капилляров и ответственных за повышение давления в легочном интерстиции и капиллярах [27].

Дыхательные мышцы также иннервируются множеством сенсорных рецепторов. Веретенообразные мышечные волокна находятся в большом количестве в межреберных мышцах, и их афферентные импульсы вовлекаются в спинальные и супраспинальные рефлекторные дуги [28, 29]. Сухожильные тельца диафрагмы реагируют на ее мышечный тонус и тормозят центральную дыхательную активность.

Обратный афферентный путь от механорецепторов легких и грудной стенки осуществляется через респираторные моторные и премоторные нейроны, по которым передается важная информация о механическом статусе вентиляторной помпы, а также об изменениях длины и силы сокращений дыхательных мышц. Эти сигналы позволяют регулировать уровень и паттерн активности дыхательного центра

в стволе головного мозга в зависимости от изменения функции дыхательных мышц или импеданса дыхательной системы [30].

Афферентные импульсы от хемо- и механорецепторов легких и грудной клетки могут поступать непосредственно в вышележащие центры головного мозга для прямой оценки химического гомеостаза либо механического статуса вентиляторного аппарата. Кроме того, очень важно, что эфферентные сигналы, посылаемые дыхательным центром ствола головного мозга, по-видимому, могут передаваться в вышележащие отделы головного мозга, что обеспечивает сознательные дыхательные движения [31]. Все это может играть важную роль в формировании одышки.

Физиологические механизмы

Наши знания о физиологических механизмах, лежащих в основе одышки, базируются на экспериментальных исследованиях животных, исследованиях здоровых лиц, пациентов, находящихся под воздействием наркоза, и больных с сердечными, легочными и неврологическими заболеваниями. Результаты этих изысканий и очевидные противоречия между ними следует рассматривать с учетом различий в объектах исследования, а в случаях исследований на людях — различий в их состоянии, что может оказывать существенное влияние на феномен дыхания.

Эфферентные сигналы, управляющие дыхательными движениями

У человека возможны осознанные дыхательные движения. При этом ощущение дыхания отличается от ощущений, связанных непосредственно с изменениями мышечной длины или напряжения, и возникает за счет передачи эфферентных импульсов из респираторных нейронов ствола головного мозга в сенсорные участки коры головного мозга во время автоматического рефлекса дыхания либо из двигательных центров коры к сенсорным участкам во время произвольных дыхательных движений [32]. Доказательства существования таких импульсов скорее функциональные, чем структурные; конкретные рецепторы и проводящие пути пока не выделены. Тем не менее у кошек были описаны ростральные пучки от респираторных двигательных нейронов ствола головного мозга в средний мозг и таламус, которые могут играть роль проводящих путей для эфферентных импульсов [33, 34]. Вероятно, эти эфферентные импульсы очень важны в формировании ощущения дыхательного усилия. Хорошо известно, что в ситуациях, когда для развития необходимого мышечного напряжения требуется более мощный двигательный импульс, например, при укорочении мышцы, мышечной усталости, слабости дыхательных мышц, возникает более явное чувство дыхательного усилия [32, 35, 36]. Ощущение респираторного усилия нарастает с увеличением интенсивности центральных

респираторных двигательных команд и пропорционально отношению давления, создаваемого респираторными мышцами, к максимально возможному давлению, которое может создаваться этими мышцами [37].

Рецепторы грудной стенки

Передача афферентных сигналов от механорецепторов суставов, сухожилий и мышц грудной клетки в головной мозг, судя по всему, играет большую роль в формировании дыхательных ощущений. Показано, что афферентные сигналы от межреберных мышц передаются в кору головного мозга и вносят вклад в проприоцепцию и кинестезию [38, 39].

Исследования с разными внешними нагрузками предполагают, что первоначальная роль в появлении чувства одышки принадлежит веретенообразным мышечным волокнам [40]. Наличие чувствительных свойств мышц грудной клетки подтверждается наблюдениями, что вибрация грудной стенки, создаваемая для активации мышечных волокон, порождает иллюзию движений грудной клетки [41]. Вибрация инспираторных мышц, находящихся в верхних отделах грудной клетки, в фазе вдоха создает ощущение растяжения грудной клетки и уменьшает тяжесть одышки у больных с хроническими легочными заболеваниями как в покое, так и при физической нагрузке [42].

Произвольное ограничение легочной вентиляции (VE), по сравнению со спонтанно выработанным уровнем, вызывает выраженное чувство нехватки воздуха, даже если газы крови и химический профиль дыхания не меняются [43, 44]. Нарастание интенсивности одышки, связанное со снижением вентиляции при неизменном PCO_2 , тесно коррелирует со степенью уменьшения дыхательного объема. Это влияние ограничения растяжимости грудной клетки на респираторные ощущения меняется при вибрациях грудной стенки; при вибрациях верхнего отдела реберного каркаса на вдохе выраженность одышки, связанной со стеснением дыхания, уменьшается, что свидетельствует о значительной роли рецепторов грудной стенки [45].

Легочные вагусные рецепторы

Афферентная информация от вагусных рецепторов легких поступает в головной мозг, и вагусный путь имеет большое значение в регуляции паттерна дыхания [46]. Сегодня подтвержден факт, что вагусные влияния также участвуют в формировании одышки независимо от других воздействий на уровень и паттерн дыхания.

Пациенты с высоким пересечением спинного мозга в шейном отделе, у которых заблокировано обратное поступление сигналов от рецепторов грудной стенки, способны определять изменение дыхательного объема при искусственной вентиляции легких и испытывают чувство нехватки воздуха при уменьшении объема вдоха [47, 48]. На основании этого

можно предположить, что вагусные рецепторы также участвуют в формировании неприятных ощущений, возникающих при ограничении растяжимости грудной клетки, а также чувства нехватки воздуха, возникающего при задержке дыхания. Кроме того, было показано, что блокада вагуса уменьшает одышку при физической нагрузке и чувство дискомфорта при задержке дыхания [49–51]. Одышка, возникающая при бронхоконстрикции, также обусловлена, по крайней мере частично, вагусными афферентными сигналами [52]. Это подтверждается наблюдениями, когда чувство затрудненного дыхания при обструкции дыхательных путей, вызванной ингаляцией гистамина, уменьшается после ингаляции лидокаина, блокирующего рецепторы в дыхательных путях. В других исследованиях внутривенное введение лобелина для стимуляции С-волокон вызывает ощущение удушья и тяжести в грудной клетке [53].

Хеморецепторы

Одышка, связанная с гиперкапнией и гипоксемией, во многом является результатом повышения двигательной респираторной активности за счет химических сдвигов. Кроме того, получено несколько доказательств, что одышка также может быть вызвана непосредственными сигналами от хеморецепторов. Чувство нехватки воздуха при повышении PCO_2 возникало как у больных с высоким пересечением спинного мозга в шейном отделе, так и у здоровых добровольцев с медикаментозной нервно-мышечной блокадой [54, 55]. Интенсивность одышки выше при гиперкапнии, чем при том же уровне вентиляции, достигнутом за счет физической нагрузки либо волевой гипервентиляции [56]. Показано, что уменьшение гипоксемии, вызванной физической нагрузкой, при назначении кислорода ведет к уменьшению одышки независимо от снижения вентиляции [57].

Патофизиология одышки

Существует популярная единая теория, что одышка является результатом дисбаланса или нарушения соответствия между центральной респираторной двигательной активностью и афферентной информацией, поступающей от рецепторов дыхательных путей, легких и грудной стенки [44, 58]. Афферентная обратная связь от периферических сенсорных рецепторов позволяет мозгу оценивать эффективность двигательных команд, направленных к дыхательной мускулатуре, т. е. соответствие потока и объема поступающим командам. Если давление в дыхательных путях, воздушный поток либо движения легких и грудной стенки неадекватны эфферентным двигательным командам, тяжесть одышки возрастает. Другими словами, несоответствие между двигательными командами и механическим ответом респираторной системы может вызывать ощущение дыхательного дискомфорта. Этот механизм впервые был описан

Campbell и Howell в 1960-х гг. одновременно с теорией "несоответствия длины и напряжения". Теория учитывала информацию не только от дыхательных мышц, но и от рецепторов во всей респираторной системе, и была названа "нейромеханической" [59], или "эфферентно-реafferентной" диссоциацией [55]. У больных с механической нагрузкой на респираторную систему, либо резистивной, либо эластической, или с патологией дыхательных мышц имеется диссоциация между афферентной и эфферентной информацией при дыхании. В этих условиях несоответствие активности нервной системы и последующих механических и вентиляционных эффектов может усиливать одышку. Эта теория объясняет одышку, связанную с задержкой дыхания, неприятные ощущения нехватки воздуха, испытываемые пациентами во время искусственной вентиляции легких с небольшими дыхательными объемами и низкой скоростью инспираторного воздушного потока, а также дискомфорт при волевом ограничении частоты и глубины дыхания [43, 44, 48, 60].

Повышенные вентиляционные потребности

У здоровых лиц и у больных с легочной патологией часто отмечается, что интенсивность одышки прогрессивно нарастает с увеличением вентиляции во время физической нагрузки [61]. Это объясняется усилением активности респираторных двигательных сигналов и соответствующим нарастанием ощущения усилия при дыхании. Однако на интерпретацию этих ощущений влияет целый ряд факторов. Так, ощущение нехватки воздуха чаще всего возникает, когда гиперпноэ появляется в состоянии покоя и не связано с физической нагрузкой. Многие состояния вызывают увеличение вентиляции в большей степени, чем того требует уровень физической активности, и при этом появляется ощущение одышки [62].

Увеличение вентиляции необходимо для компенсации возрастания объема "мертвого" пространства, имеющего место при некоторых заболеваниях легочной паренхимы и легочных сосудов. Гипоксемия у легочных больных и у здоровых в условиях высокогорья стимулирует артериальные хеморецепторы и повышает двигательную респираторную активность, что также является одной из причин одышки. Состояние больных с кардиологической и легочной патологией часто ухудшается из-за длительного неактивного режима. Физическое состояние — важная составляющая толерантности к физической нагрузке. Ухудшение состояния таких больных связано с ранним и прогрессирующим повышением уровня лактата в крови [63]. Ранняя выработка молочной кислоты в скелетных мышцах во время физической нагрузки является дополнительным респираторным стимулом, увеличивает вентиляцию до уровня, соответствующего физической нагрузке, и усиливает одышку [64]. Этот механизм, а также дополнительные факторы, такие как пожилой возраст, дефицит веса и гипоксемия, ухудшают работу дыхательных и скелетных мышц

и ведут к ограничению физической переносимости из-за появления дискомфорта в ногах и одышки. Замокнутый круг "одышка — снижение физической активности — ухудшение общего состояния — усиление одышки" хорошо известен как основная причина ухудшения функционального статуса при физиологическом старении и при кардиологической и легочной патологии [65, 66].

Если уровень вентиляции обычно хорошо коррелирует с интенсивностью одышки, то изолированное увеличение центральной инспираторной активности вряд ли может объяснить дыхательный дискомфорт в любой ситуации [67]. Как отмечалось ранее, при одном и том же уровне вентиляции разные факторы вызывают одышку разной интенсивности [56], а длительная кислородотерапия у больных с гипоксией уменьшает одышку, связанную с физической нагрузкой, независимо от снижения вентиляции [57]. Кроме того, если одышка во всех случаях является следствием повышения вентиляционных потребностей, то качественная характеристика дыхательного дискомфорта тоже должна быть одинаковой во всех ситуациях. В эту гипотезу не укладываются результаты последних исследований, посвященных языку одышки, в которых больные с различными патофизиологическими состояниями описывают свои ощущения качественно различными фразами (см. "Качественные характеристики одышки и физиологические механизмы") [3, 4, 7].

Патология дыхательных мышц

Слабость или механическая недостаточность дыхательных мышц приводят к несоответствию между центральными двигательными респираторными сигналами и достигаемым уровнем вентиляции. Это несоответствие может объяснить одышку у больных нервно-мышечной патологией [68] и при слабости дыхательной мускулатуры [69]. Если снижается способность дыхательных мышц создавать давление и если соотношение давления, создаваемого дыхательными мышцами, к максимально возможному давлению увеличивается, одышка тоже будет прогрессивно увеличиваться [70].

ХОБЛ часто характеризуется гиперинфляцией (гипервоздушностью) легких и перерастяжением грудной клетки. Это приводит к увеличению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и к укорочению мышц, обеспечивающих вдох. Поскольку мышцы имеют свойство менять напряжение в зависимости от длины, такое укорочение инспираторных мышц при ХОБЛ может значительно снижать их силу. Это ухудшение механических свойств инспираторных мышц имеет большое значение для возникновения одышки [71]. Уменьшение одышки после оперативного уменьшения объема легочной ткани можно объяснить, хотя бы частично, послеоперационным изменением размеров и формы грудной клетки с увеличением длины инспираторных мышц в состоянии покоя.

Ограничение воздушных потоков в дыхательных путях у больных ХОБЛ ведет к динамической гиперинфляции легких, особенно при физической нагрузке. Одышка при этом усугубляется за счет нескольких важных моментов. Увеличение легочных объемов приводит к тому, что дыхание происходит в основном на ограниченном отрезке кривой поток—объем, что приводит к дополнительной эластической нагрузке. Внутренняя эластическая тяга в дыхательной системе в конце выдоха создает дополнительную инспираторную пороговую нагрузку. В конце концов, укорочение инспираторных дыхательных мышц на фоне гиперинфляции снижает механическую эффективность мышечной работы. Уменьшение одышки после ингаляции бронходилататоров происходит за счет уменьшения динамической гиперинфляции легких при нагрузке [72].

Изменение импеданса дыхательной системы

Заболевания органов дыхания, такие как астма и ХОБЛ, сопровождающиеся сужением просвета дыхательных путей и повышением их сопротивления, и заболевания легочной паренхимы, включая интерстициальный пневмонит и легочный фиброз, которые увеличивают легочное эластическое сопротивление, часто проявляются одышкой. При возрастании вентиляционного импеданса уровень центральной двигательной респираторной активности требует соответствующего увеличения вентиляции. При чрезмерном дыхательном усилии дыхание становится непропорциональным достигаемому уровню вентиляции, и появляется одышка.

Изменения вентиляционного импеданса можно вызвать у здоровых людей путем создания внешней резистивной и эластической нагрузки в дыхательной системе. По мере увеличения этой нагрузки прогрессивно возрастает интенсивность одышки [73]. Выраженность одышки при внешней нагрузке на дыхательную систему главным образом зависит от максимального давления в дыхательных путях, создаваемого за счет сокращений дыхательных мышц, продолжительности вдоха и частоты дыхания [74].

Нарушения паттерна дыхания

Одышка — распространенный симптом при вовлечении легочной паренхимы в патологический процесс. Возможно, что частое поверхностное дыхание, нередко возникающее при заболеваниях легочной паренхимы, представляет собой рефлекторный ответ на стимуляцию легочных вагусных рецепторов, но существуют прямые доказательства, что вагусные рецепторы легких непосредственно участвуют в формировании одышки. Доказано, что вагусные рецепторы легких играют определенную роль в возникновении одышки при тяжелой физической нагрузке [53], застойных явлениях и отеке легких [51] и рецидивирующей тромбоэмболии легочных артерий [75]. Больные с обструктивными легочными заболеваниями зачастую дышат через неплотно сомкнутые губы, что уменьшает выраженность

одышки за счет снижения частоты дыхания, изменений в паттерне работы дыхательных мышц, удлинения времени выдоха и увеличения дыхательного объема [76].

Нарушение газового состава крови

Нарушение газового состава крови, будучи одним из наиболее тяжелых осложнений кардиологической и легочной патологии, у некоторых пациентов слабо коррелирует с одышкой. Гипоксия увеличивает моторную дыхательную активность за счет стимуляции хеморецепторов [77], а также непосредственно влияет на возникновение одышки. Это подтверждается наблюдением, что длительная кислородотерапия уменьшает одышку у некоторых пульмонологических больных, даже при отсутствии каких-либо изменений вентиляции [78, 79].

Аналогичным образом одышка при гиперкапнии в значительной степени является результатом усиления респираторных двигательных сигналов, но также, вероятно, и напрямую PCO_2 может влиять на выраженность одышки [56]. Воздействие PCO_2 на вентиляцию зависит в первую очередь от изменения концентрации ионов водорода в хеморецепторах спинного мозга. У пациентов с хронической гиперкапнией метаболические компенсаторные сдвиги минимизируют любые изменения концентрации ионов водорода и, соответственно, нарушения вентиляции и изменения в респираторных ощущениях. С другой стороны, физиологические сдвиги в ответ на изменения концентрации ионов водорода могут объяснить одышку при диабетическом кетоацидозе и почечной недостаточности.

Качественные характеристики одышки и физиологические механизмы

Результаты трех исследований, применявших вопросники по одышке у более чем 300 больных с различными сердечными и легочными заболеваниями в США и Великобритании, продемонстрировали, что лица с различными патофизиологическими механизмами дыхательного дискомфорта, а также здоровые люди, испытывавшие одышку при выполнении различных дыхательных задач, использовали различные фразы для описания этого дискомфорта [3–5, 24]. Если чувство усилия или работы при дыхании характерно для состояний, характеризующихся механической нагрузкой (например, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких) и нервно-мышечной слабостью, то больные с застойной сердечной недостаточностью описывали ощущение нехватки воздуха или удушья, а одышка при астме проявлялась как чувство сдавливания в грудной клетке. Постоянство этих результатов среди большого числа пациентов в двух различных странах позволяет предположить, что эти качественные характеристики одышки отражают не просто вариации в индивидуальных ощущениях, а присущи разным физиологическим механизмам, лежащим в основе этих ощущений.

Для получения дополнительной информации о взаимосвязи между качественными характеристиками одышки и лежащими в ее основе механизмами были начаты несколько исследований. В результате показано, что чувство нехватки воздуха связано с усилением респираторного драйва, особенно при наличии гипоксии или гиперкапнии [5, 54, 55]. Если интенсивность этого ощущения можно уменьшить путем изменений дыхательного объема, которые, вероятно, воспринимаются в т. ч. и благодаря передаче афферентной информации от легочных рецепторов растяжения в центральную нервную систему [48], то основная качественная окраска ощущения сохраняется. Более того, в экспериментальных моделях, когда здоровых добровольцев просили дышать с заданной частотой для создания гипервентиляции, и PCO_2 менялся за счет изменения концентрации углекислого газа, добровольцы могли менять выраженность своих ощущений усилия при дыхании и нехватки воздуха [80]. По мере повышения PCO_2 чувство нехватки воздуха возрастало, в то время как чувство усилия при дыхании уменьшалось. Эти результаты были неизменными, при том что чувство нехватки воздуха связано со стимуляцией хеморецепторов [54, 55], а ощущение дыхания с усилием могло отражать интенсивность центральных респираторных двигательных команд [37]. При проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином у пациентов с легкой БА последовательно возникают несколько различных ощущений дыхательного дискомфорта [5]. При очень легкой степени обструкции дыхательных путей преобладает ощущение сдавливания в грудной клетке. Когда $ОФВ_1$ снижается и возрастает механическая нагрузка на дыхательную систему, появляется ощущение усилия при дыхании. Дальнейшее снижение бронхиальной проходимости ассоциируется с чувством нехватки воздуха. Эти данные позволяют предположить, что причиной чувства сдавливания грудной клетки может быть стимуляция легочных рецепторов, вызванная бронхоконстрикцией, в то время как ощущение усилия при дыхании обусловлено возрастающей интенсивностью центральных двигательных команд, связанной с увеличением механической нагрузки на органы дыхания. Чувство нехватки воздуха может появляться при еще большей центральной двигательной активности. У больных БА, поступивших в стационар в экстренном порядке с острым приступом астмы, ингаляционные β -агонисты уменьшали чувство сдавливания в грудной клетке, в то время как ощущение усилия при дыхании сохранялось вместе с бронхиальной обструкцией [81]. Таким образом, бронхоконстрикция вызывает чувство сдавливания в грудной клетке; уменьшение обструкции облегчает его. Чувство усилия при дыхании остается, пока сохраняются обструкция, воспаление в дыхательных путях и механическая нагрузка на органы дыхания.

Психологические эффекты и влияние высших нервных центров

У больных с хроническими заболеваниями легких, страдающих одышкой, часто возникают тревога и / или депрессивные симптомы [82–84]. Однако точная причинно-следственная связь этих явлений остается неясной. С одной стороны, тревога, гнев и депрессия могут усилить одышку вне зависимости от ухудшения кардиореспираторной функции [62, 73, 85]. Но также известно, что стресс, вызванный хроническим заболеванием органов дыхания, и связанная с ним инвалидность могут вызвать ухудшение в эмоциональной сфере [86]. В любом случае ясно, что изменения в эмоциональной сфере усугубляют одышку. Поскольку дыхание в значительной мере регулируется через корковые и подкорковые центры поведением человека, тревога, гнев и депрессия могут активировать вентиляцию и приводить к усилению одышки. Вероятно, качественные характеристики одышки и ее интенсивность на данном уровне респираторной активности также зависят от ощущений и ожиданий больного, его поведения и эмоционального состояния [87]. Это частично объясняет слабую корреляцию между одышкой и степенью снижения легочной функции. Пациенты, которые адаптируются к своему заболеванию, переносят вентиляционную нагрузку с относительно слабой одышкой. Другие — более зависимые от своей болезни, находящиеся в тревожном состоянии и акцентирующие внимание на своем здоровье — могут испытывать тяжелую одышку при относительно малом повышении вентиляционного импеданса [63].

Резюме

Одышка — сложное явление. Ощущения затруднения дыхания или усилия при дыхании, сопровождающие кардиологические и пульмонологические заболевания, могут иметь различные качественные характеристики и патофизиологическую основу. Превалирующий механизм базируется на эфферентных сигналах респираторной двигательной активности и обратных импульсах от хемо- и механорецепторов легких и грудной стенки. Также немаловажное влияние на выраженность респираторных ощущений оказывают поведение и эмоциональное состояние больного. Для более детального выявления физиологических и психологических факторов, вызывающих одышку, и разработки рационального подхода к лечению этого упорного симптома необходимы дальнейшие исследования.

Оценка одышки

Введение

Оценка одышки — важная часть обследования и ведения пациента с кардиологической и легочной

патологией. Но одышка, как голод и жажда, — главным образом, "синтетическое ощущение", скорее суммированное из многих источников информации, чем возникающее в результате стимуляции одиночного нервного окончания. Кроме того, тяжесть одышки, как и качественная характеристика неприятных дыхательных ощущений, широко варьируются у разных больных. Такая вариабельность одышки делает маловероятным выделение какого-либо одного симптома как прямого показателя тяжести одышки либо эффективности лечения. Таким образом, одышку необходимо измерять.

Анамнез и врачебный осмотр

При оценке одышки необходимо выявить ее патофизиологические причины. В большинстве случаев причиной одышки являются заболевания сердца, легких либо нервно-мышечные нарушения, которые обычно можно установить по данным анамнеза и врачебного осмотра. Диагностические исследования, как правило, необходимы для установления специфической природы заболевания. Такой подход является основой в оценке одышки и ведет к постановке правильного диагноза в большинстве случаев, хотя и не во всех. Последующее устранение либо уменьшение выраженности нарушений снижает интенсивность одышки, повышает комфортность больного при различных видах активности и способность пациента переносить физические нагрузки. Обсуждение специфических диагностических исследований и связанных с ними критериев не рассмотрены данным документом.

Стандартная спирометрия и измерение легочных объемов также помогают оценить состояние больного с одышкой. Эти исследования позволяют дифференцировать рестриктивные заболевания легких и обструкцию дыхательных путей. Существует мнение, что при одинаковых показателях легочной вентиляции одышка более выражена у пациентов с рестрикцией, чем с обструктивными нарушениями, но это утверждение недостаточно обосновано. Измерение легочных объемов при бодиплетизмографии или методом разведения газов выявляет увеличение объема "мертвого" пространства, что означает рост вентиляционных потребностей. Повторная оценка легочной функции после назначения ингаляционных бронходилататоров может выявить обратимый характер бронхиальной обструкции. Гиперинфляция легких и ее нарастание при гиперпноэ у пациентов с обструктивными заболеваниями могут быть диагностированы по кривой поток—объем.

Ценным диагностическим инструментом является метод разведения газов, поскольку снижение диффузионной способности легких ведет к десатурации артериальной крови при физической нагрузке. Такие нарушения часто выявляются у больных с интерстициальными заболеваниями легких и эмфиземой и могут приводить к гипоксии и гипоксемии,

что, в свою очередь, становится причиной одышки, не зависящей от физической нагрузки, при которой дыхательный дискомфорт связан с возрастанием инспираторной активности. Сатурация артериальной крови в большинстве случаев легко и достаточно точно измеряется пульсоксиметром. Диагностика гиперкапнии требует анализа газового состава артериальной крови. Возможно измерение напряжения газов и в смешанной венозной крови, но эта методика используется редко, и давление PCO_2 в смешанной венозной крови зависит от целого комплекса факторов, особенно на фоне физической нагрузки.

Оценивая симптоматику, врач должен учитывать и сопутствующие заболевания и состояния, а также психологический статус пациента. Например, в исследовании с участием 6 взрослых больных более тяжелой одышкой отмечалась у пациентов с большей степенью тревожности [83]. При тяжелой одышке пациент более беспокойно реагирует и на другие соматические симптомы [82]. Гипоксемия нарушает нейрофизиологические функции и, возможно, отношение больного к своим ощущениям. Жалобы пациента на самочувствие следует рассматривать с учетом лекарственной терапии, которая может менять восприятие больным его ощущений при дыхании.

Стандартизация жалоб больного

Частое наблюдается противоречие между тяжестью заболевания и интенсивностью дыхательного дискомфорта, что известно почти 40 лет. Этот факт порождает попытки стандартизовать оценку состояния и жалоб больного. Поскольку больные с одышкой часто не могут переносить повседневных физических нагрузок из-за дыхательного дискомфорта, первые такие попытки заключались в стандартизации видов активности, при которых возникала одышка. В 1952 г. *Fletcher* впервые опубликовал состоящую из 5 пунктов шкалу, которая использовалась Союзом по исследованию пневмоконоиоза для измерения влияния одышки на физическую активность пациентов в сравнении с лицами сопоставимого возраста, но без легочной патологии [88]. Впоследствии эта шкала была пересмотрена и сфокусирована на возникновении одышки при прохождении определенного расстояния или подъеме по ступенькам [89]. Этот вопросник был назван Шкалой Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Scale — MRS*) [90]. Пациентов просили определить уровень своей активности, вызывающий одышку, а затем, в последующие визиты, повторяли тест, чтобы определить, увеличивается уровень активности больного или уменьшается. Но с помощью этой шкалы трудно определить динамику одышки на фоне лечения из-за отсутствия четких границ между уровнями [91].

Диаграмма цены кислорода (*Oxygen Cost Diagram — OCD*) — шкала, разработанная для оценки физической активности в целом по количеству калорий,

затраченных на данную деятельность. Эта шкала явилась результатом попыток сопоставить спектр видов активности и возникновение одышки. Диаграмма цены кислорода — это 100-миллиметровая вертикальная визуально-аналоговая шкала с перечнем из 13 видов физической активности, которые расположены вдоль линии, отражающей возрастные потребности в кислороде, начиная от состояния сна (самая нижняя точка) до ходьбы в гору в быстром темпе (самая верхняя точка) [92]. Пациента просят отметить на вертикальной линии уровень физической активности, вызывающий одышку. Балльную оценку одышки получают, измерив в миллиметрах расстояние от нижней точки линии до отметки. К сожалению, не все пациенты выполняют все виды физических нагрузок, указанные на шкале, и некоторым необходимы повторные разъяснения для того, чтобы определить соответствующий уровень физической активности. Тем не менее обе шкалы — *MRC* и *OCD* — просты в использовании и имеют доказанную практическую значимость.

Потенциальное ограничение этих шкал состоит в том, что они сфокусированы только на одном факторе, провоцирующем одышку, — величине нагрузки. Например, пациент может не связывать указанную нагрузку с возникновением одышки. Пытаясь устранить этот недостаток, *Mahler* разработал Индекс исходной одышки (*Baseline Dyspnea Index — BDI*) для измерения одышки в конкретный момент времени. Для использования этого индекса достаточно короткой беседы с больным. Индекс включает в себя оценку функционального ухудшения (степень трудности выполнения повседневных физических задач) и величину усилия (общее усилие, необходимое для выполнения этих видов активности), в дополнение к размеру нагрузки [93]. *BDI* применяется для оценки одышки больного по каждому из перечисленных критериев от 0 (нет ухудшения) до 4 (чрезмерное или тяжелое ухудшение) баллов. Аналогичная шкала, Индекс транзитной одышки (*Transition Dyspnea Index — TDI*) — была разработана для оценки одышки в динамике, по сравнению с исходной, измеренной по *BDI* [94]. Документально доказаны надежность и валидность шкалы, а также ее чувствительность к некоторым видам лечения [95, 96].

Много позже был создан вопросник одышки Университета Калифорнии в Сан-Диего (*University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire — UCSDQ*). Этот вопросник состоит из 24 пунктов, оценивающих одышку в течение последней недели [97]. В модифицированном варианте пациентов спрашивают о частоте появления одышки при выполнении 21 вида различных физических нагрузок, результат оценивают по шкале, состоящей из 6 пунктов [98]. Пациенту задают 3 дополнительных вопроса об ограничении его физической активности, связанной с затрудненным дыханием, страхом ухудшения состояния в результате перегрузки или страхом появления затрудненного дыхания. Опубликованы

данные о достоверности и ценности этой шкалы [98, 99].

Несмотря на доказанную эффективность этих методов, существуют некоторые ограничения в оценке одышки. Наиболее важным моментом является то, что тяжесть одышки при физической нагрузке зависит от размера выполняемой при этом работы (от мощности), и пациент может уменьшать нагрузку и тем самым минимизировать тяжесть ощущений. Например, пациент, который знает, что при физической нагрузке у него появится ограничение дыхания, может легко избежать этого и минимизировать одышку, пользуясь лифтом при подъеме на 3-й этаж. Существуют и другие проблемы. Так, при нарастании веса у человека увеличиваются метаболические затраты при ходьбе. Следовательно, у тучных людей одышка может возникать уже при умеренной скорости ходьбы. Спастические состояния при неврологической патологии также повышают метаболические затраты при физической нагрузке и, следовательно, увеличивают вентиляционные потребности. Дегенеративные состояния, связанные со старением, снижают эффективность физических усилий при ходьбе. Артрит тазобедренного сустава также может менять величину нагрузки при ходьбе.

С учетом этих моментов, клиническая ценность шкалы зависит от точности, с которой пациент описывает свои ощущения. Человек часто недооценивает либо переоценивает свои физические способности. Более точно оценить выраженность одышки можно при контролируемых нагрузках, например велоэргометрии, тесте с 6-минутной ходьбой, бронхоконстрикторном тесте с метахолином. В этих случаях больные оценивают свою одышку непосредственно в момент нагрузки, что позволяет сопоставить затруднения дыхания с одной либо несколькими кардиальными или респираторными ответными реакциями.

Физическая нагрузка, одышка при нагрузке и утомляемость

У здоровых людей одышка усиливается, когда на фоне обычной мышечной активности увеличиваются потребление кислорода и продукция углекислого газа. Хотя одышка при большой физической нагрузке считается нормальным явлением, у пациентов с тяжелыми нервно-мышечными и кардиореспираторными нарушениями метаболические затраты в состоянии покоя достаточно высоки и вызывают одышку уже в покое. Следовательно, тяжесть одышки обратно пропорциональна величине нагрузки, провоцирующей этот симптом: одышка в покое расценивается как более тяжелая, чем на фоне интенсивной физической нагрузки. При этом смысл оценки одышки расширяется и состоит не только в подтверждении патологических нарушений, но и в установлении факторов, независимо друг от друга влияющих на тяжесть одышки во время физической нагрузки. В соответствии с этим нагрузочное тести-

рование скорее выясняет физиологическую основу одышки, чем устанавливает диагноз. Только диагностическое исследование может объяснить тяжесть одышки на фоне известного физиологического процесса. Физиологическое исследование позволяет выявить многие невзаимосвязанные физиологические факторы, вносящие вклад в ощущение одышки.

В 1920-х гг. *Means* [100] определил, что одышка усиливается по мере снижения респираторного резерва. *Meakins* развил идею, что одышка — это ощущение нагрузки или усилия, связанного с активностью дыхательных мышц [101]. Был разработан индекс одышки, представляющий собой отношение максимальной вентиляции при нагрузке к максимальной вентиляции в спокойном состоянии (VE_{\max} / MVV); это означает, что процент вентиляционной способности индивида при нагрузке соответствует тяжести одышки. Когда индекс одышки превышает 50 %, одышка присутствует постоянно. Аналогично этому *Warring* описал, что, если соотношение вентиляции при ходьбе к максимальной дыхательной емкости составляет < 30 %, пациент обычно не испытывает симптомов одышки. Сегодня показатель максимальной дыхательной емкости используется редко, потому что он является составляющей петли поток—объем; чаще используется соотношение VE_{\max} / MVV для оценки вентиляционного резерва при нагрузке, а не для прогнозирования появления одышки.

Тяжесть одышки считается закономерной, если вентиляция возрастает или если вентиляционная емкость уменьшается. Одышка при физической нагрузке может оцениваться относительно величины нагрузки, мощности работы, максимального потребления кислорода или взаимоотношений некоторых респираторных показателей.

Например, активность инспираторных мышц при нагрузке зависит от активности нервной системы, зависящей от метаболических затрат; от механических свойств мышц, включая их длину и силу; от выносливости мышц, связанной со способностью сердца и крови доставлять кислород к тканям; от нутритивной и метаболической емкости мышц и от величины нагрузки. Усилие дыхательных мышц возрастает вместе с вентиляцией по мере увеличения нагрузки либо когда мышцы исходно слабые или ослабевают за счет гиперинфляции и утомления. Для дальнейшего поддержания вентиляции на том же уровне требуется большее усилие. Определенный вклад в выраженность одышки при сохраняющейся нагрузке вносит утомляемость, но сегодня не существует способов адекватного прогнозирования ее развития.

Формальное измерение одышки на фоне возрастающей физической нагрузки становится все более популярным физиологическим методом оценки одышки. Вентиляционная емкость измеряется до и во время нагрузки, выраженность одышки определяется либо по шкале Борга, либо по визуально-аналоговой шкале. В 1970 г. для оценки выраженности ощущений во время физической нагрузки *Borg* впервые

описал шкалу, градуированную от 6 до 20 баллов [102]. Позже она была модифицирована в 10-балльную со словесными описаниями степени тяжести, соответствующей каждому баллу [73, 103]. Дополнительные пояснения в начале и конце шкалы обозначали реакцию на нагрузку, что облегчало оценку переносимости физической нагрузки и делало возможным сравнивать результаты у разных людей [104–105]. Для достоверности и специфичности измерений при пользовании шкалой следует обратить внимание на точность формулировок. Например, разные исследователи ставят перед пациентами задачу оценить в баллах "тяжесть одышки", "потребность в дыхании", "усилие при дыхании". Многочисленные работы доказали надежность и валидность шкалы Борга при балльной оценке одышки [37, 106–110]. Разработаны нормативные результаты для использования шкалы Борга при велоэргометрии с возрастающей нагрузкой.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой линию длиной, как правило, 100 мм, расположенную вертикально или горизонтально [111] на листе бумаги, с обозначениями крайних ощущений. Надписи на шкале не стандартизованы, но чаще используются такие фразы, как "совсем нет одышки", "чрезвычайно тяжелая одышка" [112], "нет ограничения дыхания" и "ограничение дыхания максимально выражено" [111]. Для оценки тяжести одышки измеряют расстояние от самой нижней точки шкалы (или от левого ее края при горизонтальном расположении) до точки, указанной пациентом. Показаны надежность и валидность ВАШ как метода измерения одышки [106, 109–110]. Обычные проблемы пациентов при использовании ВАШ состоят в плохо различимых линиях и надписях и в том, что пациенты часто забывают, как шкала ориентирована.

Оценка одышки с использованием стандартизованных протоколов не рассчитана на самостоятельную оценку пациентом уровня своей активности, но в то же время имеет свои ограничения. Например, в недавнем исследовании факторов, лимитирующих физическую активность, только 12 % пациентов прекратили нагрузку исключительно из-за дыхательного дискомфорта; 50 % в качестве причины, ограничивающей физическую активность, назвали сочетание одышки и дискомфорта в ногах [7]. Ясно, что оценка одышки при велоэргометрии или ходьбе по тредмилу дает возможность связать симптомы с физиологическими параметрами. Но в другое время одышка у того же пациента может быть связана совсем с другими причинами. Кроме того, выраженность одышки во время нагрузочного тестирования не отражает частоты возникновения, интенсивности и качества ощущений пациента вне клиники или лаборатории. Частоту можно оценить, если указать на концах ВАШ "ни разу" и "все время". Под интенсивностью подразумевают степень, в которой данный симптом беспокоит пациента. Качество оценивается путем выбора пациентом описательных характеристик его дыха-

тельного дискомфорта. Оценка терминов, используемых пациентом для описания его одышки, имеет большое значение как для дифференциальной диагностики одышки, так и для выбора терапии, направленной на специфические механизмы, участвующие в возникновении этого признака. В настоящее время нет ни одного теста, адекватно учитывающего все эти характеристики одышки.

Одышка и качество жизни: расширенное понятие

Во многих случаях жалобы пациента превышают степень патофизиологических изменений или значительно отличаются от нее [113, 114]. Кроме того, пациенты с одышкой предъявляют множество жалоб, которые зависят от демографических показателей и социально-культурного уровня. Причина этих различий заключается не только в активном восприятии респираторных сигналов (например, о достигнутом уровне вентиляции), но и в многочисленных коллатеральных физиологических сигналах (например, усталость, мышечная боль, нехватка воздуха). Восприятие симптома — сложный процесс, включающий в себя пути, благодаря которым человек ощущает и оценивает симптом с точки зрения его причины и последствий. Другими словами, полная оценка одышки состоит из осознания, отношения и поведения, что все вместе отражает понимание пациентом своей болезни и ответную реакцию на нее.

Comroe [115] 40 лет назад сделал наблюдение, что одышка включает в себя как восприятие, так и ответную реакцию на неприятный раздражитель. С целью измерения физической, эмоциональной, социальной и профессиональной активности в повседневной жизни на фоне заболевания разработаны показатели качества жизни. Было доказано, что улучшение этих показателей у некоторых пациентов не зависит от тяжести заболевания. Вопросники такого типа в контексте влияния болезни на жизнь пациента обычно оценивают и одышку.

Вопросник хронических респираторных заболеваний (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire — CRQ*), разработанный Guyatt et al. [116], состоит из 20 пунктов, оценивающих 4 критерия болезни: одышку, усталость, эмоциональную сферу и профессиональные навыки. Вопросник заполняется исследователем (интервьюером). Первое заполнение требует 15–25 мин, при повторных опросах требуется меньше времени. Для оценки одышки пациента просят выбрать 5 самых обременительных видов физической нагрузки, которые провоцировали одышку в последние 2 нед. После этого пациент определяет тяжесть одышки по 7-балльной шкале. Выбранные пациентом виды физической нагрузки, разумеется, индивидуальны, что затрудняет сравнение результатов опроса разных больных. Опубликованы данные о надежности и валидности вопросника CRQ [116].

Респираторный вопросник Святого Георгия (*the Saint George Respiratory Questionnaire — SGRQ*) —

состоящая из 76 пунктов анкета, оценивающая 3 раздела: симптомы, активность и влияние болезни на повседневную жизнь. Вопросник заполняется пациентом; время, необходимое для его заполнения, — 20 мин. Одышка не оценивается отдельно, она включена в перечень симптомов наряду с информацией о кашле, мокроте и хрипах. Вопросник SGRQ переведен на несколько языков, подтверждены его надежность и валидность [117].

Одышка часто влияет на многие стороны поведения человека, включая функциональный статус. Специально для оценки влияния дыхательных нарушений на функциональные возможности больного при повседневной активности разработаны 2 шкалы. Во-первых, это Вопросник легочного функционального статуса и одышки (*Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire — PFSDQ*), который заполняется пациентом, что занимает от 10 до 15 мин, и оценивает одышку и функциональный статус независимо друг от друга. Пациент оценивает свои способности выполнять различные виды деятельности, а также тяжесть связанной с этим одышки. Кроме этого, общая выраженность одышки характеризуется по трем вопросам, которые составляют общую шкалу одышки на основе шкалы одышки при нагрузке. Доказаны надежность и валидность вопросника PFSDQ [118].

Вторая шкала — шкала легочного функционального статуса (*Pulmonary Functional Status Scale — PFSS*) — вопросник, заполняемый пациентом и оценивающий ментальные, физические и социальные функции больного ХОБЛ [119]. Заполнение вопросника занимает 20 мин; одышка оценивается в баллах относительно нескольких видов деятельности. Для этих шкал также исследованы надежность и валидность [119, 120]. Оценка методов, применяемых пациентом для устранения симптомов болезни, представляет собой еще одну составляющую качества жизни.

Резюме

Оценка одышки — важный раздел в обследовании и лечении пациентов. Хотя основными моментами обследования больного остаются сбор анамнеза и врачебный осмотр, значительные успехи были достигнуты в оценке одышки. Выработаны стандартные методики для установления взаимосвязи между одышкой и определенным уровнем физической активности. Кроме того, созданы дополнительные методы для сопоставления тяжести одышки с кардиологическими и легочными ответными реакциями при нагрузочном тестировании. Методики, учитывающие влияние одышки на качество жизни, пока не стали рутинной частью сбора анамнеза и врачебного осмотра, но уже продемонстрировали немаловажную роль в клинике и пульмонологической реабилитации. Некоторые вопросники для оценки одышки могут заполняться самим пациентом, для

некоторых необходим интервьюер; вопросники и шкалы значительно различаются по времени, требуемому для заполнения и подсчета баллов. Какой подход к измерению одышки следует использовать? Ответ на этот вопрос полностью зависит от цели исследования.

Лечение одышки

Физиологическое обоснование лечения одышки уходит корнями в обсуждение механизмов, лежащих в основе затрудненного дыхания. При заболеваниях, сопровождаемых одышкой, часто усиливается амплитуда двигательных эфферентных сигналов, исходящих из регулирующего центра, в зависимости от степени превалирующей внутренней механической нагрузки (или импеданса); а взаимосвязь эфферентных двигательных команд и механической ответной реакции дыхательной системы (например, степень нейромеханической диссоциации, см. раздел "Патофизиология одышки") меняется по-разному. Отсюда следует, что любое терапевтическое вмешательство, которое уменьшает вентиляционные потребности, снижает механическую нагрузку (что увеличивает вентиляционную емкость) либо стимулирует ослабленные инспираторные мышцы, должно уменьшать одышку за счет снижения двигательных эфферентных сигналов и / или за счет уменьшения нейромеханической диссоциации.

Следовательно, лечение, направленное на центральное восприятие одышки, также должно облегчить дыхательный дискомфорт, связанный с этими патофизиологическими изменениями.

В свете вышеизложенного, лечение одышки направлено скорее на ее патофизиологические механизмы, чем на конкретную болезнь. На сегодняшний день установлено, что многие терапевтические методы способны уменьшить одышку, воздействуя на разные механизмы (таблица). Каждый метод лечения в большей степени направлен на одни механизмы, и в меньшей — на другие. Кроме того, незначительные изменения различных физиологических и психологических показателей в результате лечения могут приводить к клинически значимому снижению выраженности симптомов. К сожалению, в этой проблеме нашего понимания механизмов и лечения остается множество невыясненных вопросов. Например, насколько важно психологическое лечение, по сравнению с патогенетическим, для уменьшения одышки в различных конкретных ситуациях? Существует ли лекарство, способное ослабить одышку без уменьшения вентиляции? Несмотря на то, что для ответа на эти вопросы требуется большая исследовательская работа, очевидна эффективность подхода, связывающего механизмы одышки с методами лечения.

Таблица
Направления лечения и их связь с патофизиологическими механизмами

Патофизиологические механизмы	Терапевтические мероприятия
Уменьшение вентиляционных потребностей	
Уменьшение метаболической нагрузки	Физические тренировки: повышение эффективности выведения CO ₂ Длительная кислородотерапия
Снижение центральной регуляции	Длительная кислородотерапия Фармакологические препараты: опиаты анксиолитическая терапия
	Изменение афферентной легочной информации: вибрация вентиляция легких ингаляционные фармакологические препараты холодный воздух
	Повышение эффективности выведения CO ₂ : изменение дыхательного паттерна
Снижение вентиляционного импеданса	
Уменьшение гиперинфляции легких	Хирургическая редукция объема легочной ткани: постоянное положительное давление в дыхательных путях
Снижение резистивной нагрузки	фармакологические препараты
Улучшение функции инспираторных мышц	Питание Тренировка инспираторных мышц Положение тела Парциальная респираторная поддержка Минимальное использование стероидов
Изменение центрального восприятия одышки	Обучение больных Когнитивно-поведенческие подходы Снижение чувствительности к одышке Фармакологические препараты

Уменьшение вентиляционных потребностей

При многих кардиопульмонологических заболеваниях в покое и особенно на фоне физической нагрузки вентиляция превышает нормальный уровень [123–125]. Повышение V_E , выражаемое либо в абсолютных величинах, либо как часть максимальной вентиляционной емкости (MVC), хорошо коррелирует с балльной оценкой одышки при физической нагрузке [126–127]. У многих пациентов с легочной патологией вентиляционный ответ на нагрузку усилен, что вызывает преждевременное достижение их предельной MVC, которая снижена, и это серьезно ограничивает физические возможности больных [128, 129]. Лечебные мероприятия, снижающие V_E либо повышающие вентиляционную емкость, могут облегчать одышку при нагрузке и повышать физическую выносливость за счет более позднего достижения предельно возможной MVC. На практике любое лечение, которое при данном уровне физической нагрузки уменьшает продукцию CO_2 (V_{CO_2}), объем физиологического "мертвого" пространства (V_D / V_T), артериальную гипоксемию, метаболический ацидоз и снижает артериальное напряжение CO_2 , будет уменьшать V_E и облегчать одышку.

Снижение метаболической нагрузки

Физические тренировки

Последние исследования показали, что у больных ХОБЛ при нагрузке низкой мощности развивается выраженная лактатемия [63, 130]. Также доказано, что целенаправленная высокоинтенсивная физическая тренировка у больных со среднетяжелой ХОБЛ увеличивает аэробную емкость организма и тормозит скорость возрастания уровня лактата с соответствующим снижением V_E [131]. Контролируемые исследования показали, что на фоне физических тренировок снижается одышка при нагрузке и увеличивается физическая толерантность, даже у больных с далекозашедшим заболеванием [132, 133]. Уменьшение одышки — многофакторная проблема, но в исследовании с использованием регрессионного анализа множества независимых физиологических показателей было показано, что снижение V_E при повышении мощности нагрузки достоверно прогнозировалось единственным показателем — изменением балльной оценки одышки по шкале Борга в результате физической тренировки [133]. Уменьшение V_E достигалось первоначально за счет снижения частоты дыхания при небольших изменениях дыхательного объема (V_T) [133].

Контролируемая физическая тренировка может привести к умеренному, но стабильному уменьшению субмаксимальной V_E (от 4 до 6 л / мин) при отсутствии снижения уровня лактата в крови. В этой ситуации уменьшение вентиляционных потребностей, вероятно, связано с возрастающей эффективностью дыхания, определяемой как V_{CO_2} , и потребле-

нием кислорода (V_{O_2}), которые в результате тренировки значительно уменьшаются при той же мощности нагрузки [133]. С другой стороны, нельзя не учитывать изменения центрального восприятия дыхательного дискомфорта, т. е. снижения чувствительности к одышке (см. ниже). На сегодняшний день доказано, что добавление физической тренировки может существенно улучшать состояние больных ХОБЛ, у которых оптимальная фармакологическая терапия не снижала одышку.

Ингаляции кислорода во время физической нагрузки

Ингаляции кислорода у больных с хроническими легочными заболеваниями также снижают уровень лактата в крови и V_E . В многочисленных исследованиях показано, что облегчение одышки у больных, получающих кислородотерапию, происходит пропорционально снижению V_E [72, 134]. В одном исследовании были получены данные, что уменьшение одышки при нагрузке, определяемое в баллах, у больных ХОБЛ, получавших кислород, почти полностью объяснялось уменьшением V_E и было связано со снижением уровня лактата в крови [134]. Аналогичные результаты получены у больных с интерстициальными заболеваниями легких [135].

Снижение центральной регуляции

Кислородотерапия

У больных с одышкой можно уменьшить вентиляцию непосредственным снижением интенсивности двигательных эфферентных сигналов от регулирующего центра, независимо от состояния метаболизма (т. е. без уменьшения ацидоза). Например, кислородотерапия может снизить V_E за счет подавления гипоксической регуляции, что осуществляется через периферические хеморецепторы каротидных тел [136–142]. Доказано, что снижение активности хеморецепторов и соответствующее уменьшение V_E являются первичным механизмом, объясняющим облегчение одышки во время ингаляции кислорода как в покое, так и при физической нагрузке у пациентов с различными легочными заболеваниями [142, 143]. Хотя некоторые исследователи продемонстрировали, что облегчение одышки на фоне кислородотерапии связано с уменьшением V_E , другие считают, что одышка ослабевает до изменений V_E либо при небольших ее изменениях [78, 141], и предполагают роль других факторов, таких как изменение реакции пациента на одышку либо не прямое торможение центральной регуляции. Так, кислород может замедлять повышение легочного артериального давления на фоне нагрузки и тем самым уменьшает афферентную импульсацию в дыхательный центр. Кислород также улучшает функцию дыхательных мышц, поскольку при этом требуется меньшая эфферентная импульсация независимо от уровня V_E . Соприкосновение потока воздушной смеси с кожей лица и слизистой носа при ингаляции кислорода тоже уменьшает

ощущение одышки за счет не вполне понятных механизмов с участием афферентных сигналов от кожных нервных окончаний [144, 145].

Хотя кислородотерапия быстро уменьшает одышку при нагрузке, нельзя точно прогнозировать индивидуальную реакцию на кислород. У пациентов, отвечающих на кислород, кислородотерапия при нагрузке может быть использована в дополнение к физической тренировке либо чтобы дать пациенту возможность расширить повседневную активность и избежать ухудшения состояния дыхательных мышц. У больных в терминальном состоянии ингаляционный кислород может снизить тяжесть одышки в покое, предположительно за счет вышеупомянутого механизма [146]. К сожалению, влияние длительной кислородотерапии на хроническую одышку при физической активности и на качество жизни не подвергалось систематическому изучению; также нет ясности в отношении места такого лечения в клинической практике. Длительная кислородотерапия не дает ожидаемого эффекта у больных, чье состояние не отвечает конкретным физиологическим критериям (PaO_2 — 55 мм рт. ст. либо 56–59 мм рт. ст. в сочетании с полицитемией или легочным сердцем). Другая проблема, связанная с длительной кислородотерапией, заключается в неудобстве и большом весе систем доставки кислорода, а также в том, что использование их указывает, по мнению окружающих, на инвалидность пациента.

Назначение кислорода проблематично само по себе. В идеале скорость потока кислорода должна соответствовать тяжести гипоксемии в каждый момент времени и максимально снижать одышку при физической активности. Если высокая скорость потока (например, 4–6 л / мин) оптимальна для коррекции гипоксемии и облегчения одышки на фоне домашней активности, ее может быть недостаточно при выходе из дома. Транстрахеальное введение кислорода может в большей степени облегчать одышку, чем назальное введение при той же степени коррекции гипоксемии. Это может быть связано с дополнительными механизмами, включающими в себя уменьшение V_E [147], снижение работы дыхания и, возможно, стимуляцию потоковых рецепторов в проксимальных дыхательных путях [148].

Фармакологическая терапия

Лекарственные препараты используются как средства уменьшения одышки, предположительно за счет изменения центральной чувствительности либо за счет известного торможения дыхательной активности. С этой целью исследованы 2 вида препаратов: опиаты и анксиолитики.

Опиаты являются известными дыхательными депрессантами, которые снижают прохождение нервных сигналов по центральной нервной системе и, как было показано, уменьшают V_E и в покое, и на субмаксимальном уровне физической нагрузки (часто с сопутствующим повышением артериального PCO_2) [149].

Показано, что при острой бронхоконстрикции вырабатываются эндогенные опиоиды, которые влияют на ощущение одышки [150]. Кроме того, опиаты уменьшают одышку за счет притупления реакций больного, благодаря чему респираторные ощущения при том же уровне стимуляции снижаются. Многие исследователи показали, что опиаты быстро облегчают одышку и улучшают физические возможности больных ХОБЛ [151–153]. Несмотря на положительные эффекты опиатов, пока недостаточно данных для рекомендации их регулярного использования при острой одышке в схемах долговременного ведения больных с одышкой [152]. Учитывая хорошо изученные побочные эффекты опиатов, в т. ч. и гиперкапническую дыхательную недостаточность, изменения ментального статуса, запоры, тошноту, рвоту, сонливость, развитие зависимости и, возможно, снижение сатурации кислорода во время сна, следует проявлять осторожность при назначении этих препаратов. Тем не менее эти лекарства имеют место в лечении пациентов с терминальной стадией ряда заболеваний.

После открытия опиоидных рецепторов в чувствительных нервах респираторного тракта возрос интерес к ингаляционному назначению опиатов. Было доказано, что ингаляционный морфин при связывании с этими рецепторами уменьшает дыхательные ощущения. Однако ограниченные на сегодняшний день сведения демонстрируют, что местное назначение опиоидов, таких как небулизированный морфин в малых дозах, не уменьшает одышку при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких [154].

Анксиолитики потенциально могут уменьшать одышку за счет угнетения вентиляционного ответа на гипоксию и гиперкапнию [152, 155–157], а также за счет изменения эмоциональной реакции на одышку. Однако несколько контролируемых исследований с различными бензодиазепинами не смогли продемонстрировать стабильного снижения одышки, по сравнению с плацебо, кроме того, отмечалась плохая переносимость препаратов [155–157]. Недостатками этих исследований являются малые размеры выборки и отсутствие сведений о том, страдали ли эти больные, кроме затруднений дыхания, избыточной тревожностью. Тем не менее учитывая высокую частоту тревожности у пульмонологических больных с одышкой, целесообразно исследовать влияние анксиолитической терапии в отдельных ситуациях, особенно у пациентов с сопутствующими тревожными состояниями или респираторными паническими атаками, тщательно мониторируя клинический ответ и побочные эффекты.

Изменение афферентной легочной информации

Одна из стратегий лечения одышки состоит в изменении передачи афферентной информации в регулирующий центр. Во время вдоха активируется множество чувствительных рецепторов: в центральных

дыхательных путях (потоковые рецепторы), легочной паренхиме (рецепторы растяжения), грудной стенке (мышечные веретена, рецепторы суставов, сухожилий), и афферентная информация передается обратно в центральную нервную систему. Теоретически дыхательный дискомфорт возникает при нарушении связи между афферентными нервными импульсами от головного мозга к дыхательным мышцам и афферентными путями. Лечебные мероприятия, стимулирующие рецепторы во всей дыхательной системе и изменяющие передачу афферентной информации в регулирующий центр, потенциально уменьшают одышку.

Сегодня существует мало доказательств, подтверждающих роль периферических механорецепторов дыхательных путей и легких в возникновении одышки при легочной патологии [49, 158–160]. В исследованиях показано, что юкстакапиллярные J-рецепторы демиелинизированных C-волокон активируются в ответ на застой в сосудах или механические раздражения при скоплении интерстициальной жидкости, что, по крайней мере у животных, приводит к тахипноэ [157, 158]. Вместе с тем роль вагусных афферентных сигналов в возникновении гипервентиляции пока проблематична, особенно, с учетом данных об отсутствии изменений вентиляции при физической нагрузке у лиц с посттрансплантационной денервацией вагуса [159]. Также и блокада вагуса по-разному воздействует на одышку [49], и ингаляции аэрозолей местных анестетиков оказывают непостоянное влияние на одышку у больных с рестриктивными заболеваниями легких [160] и у здоровых лиц [161].

Недавно доказано, что активация периферических механорецепторов (эргорецепторов) в ответ на возрастающее накопление метаболитов в патологически измененной периферической скелетной мускулатуре может стимулировать симпатическую нервную систему и вызывать избыточный вентиляционный ответ на физическую нагрузку у больных со стабильной хронической застойной сердечной недостаточностью [162–164]. Стимуляция эргорецепторов при метаболических нарушениях в патологически измененных периферических мышцах может усилить ощущение как дискомфорта в ногах, так и одышки за счет увеличения вентиляции. Существует предварительная информация, что активация эргорецепторов может благотворно влиять на физическую тренировку с последующим снижением вентиляции, по крайней мере у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью [164]. Однако роль эргорецепторов в возникновении неадекватно высокой V_E и патологических симптомов на фоне нагрузки при хронической легочной патологии пока не изучена.

Несмотря на скудную информацию о роли периферических механорецепторов в возникновении одышки, некоторые лечебные стратегии направлены на уменьшение одышки путем воздействий на аффе-

рентную информацию. Однако сведения об эффективности этих воздействий различны. Некоторые методы, направленные на стимуляцию механорецепторов, предполагают вибрационное воздействие на грудную стенку, изменение скорости вентиляторных потоков либо режима вентиляции, ингаляции лидокаина, бупивакаина, опиатов, использование вентиляторов.

Вибрация

Механизм, посредством которого вибрация грудной стенки уменьшает одышку, неясен, но предполагается, что эффект обусловлен прямым воздействием афферентных импульсов от межреберных мышц к мозговым центрам [42], рефлекторным подавлением респираторных импульсов от ствола головного мозга либо уменьшением ощущения усилия. Исследования показали, что воздействие вибрации на межреберные мышцы снижает одышку у здоровых лиц, у которых одышка создавалась путем резистивной нагрузки на вдохе, у больных ХОБЛ с гиперкапнией и одышкой в покое и у пациентов с ХОБЛ и острой гиперкапнией [42, 165, 166]. *Sibuya et al.* [42] продемонстрировали, что вибрация грудной стенки на вдохе, вызывающая вибрацию сокращающихся дыхательных мышц, уменьшает одышку и делает дыхание более медленным и глубоким у больных с тяжелыми хроническими заболеваниями органов дыхания и одышкой в покое. Но фазовая вибрация грудной стенки оказывает незначительное воздействие на пациентов с менее тяжелой ХОБЛ, у которых в покое одышка небольшая либо совсем отсутствует. Кроме того, этот эффект имеет терапевтическое "окно", поскольку воздействие вибрации на межреберные мышцы вне фазы вдоха, наоборот, усиливает одышку [42], а вибрация грудной стенки во время быстрого нарастания одышки на фоне физической нагрузки мало влияет на дыхательный дискомфорт [166].

Искусственная вентиляция легких

Пациенты с дыхательной недостаточностью, подключенные к аппарату для искусственной вентиляции, часто жалуются на дыхательный дискомфорт, несмотря на значительное уменьшение работы дыхания. Искусственная вентиляция легких исторически была предназначена для создания V_E , обеспечивающей необходимые для адекватного газообмена V_T и давление в дыхательных путях. Режимы искусственной вентиляции и скорости воздушных потоков потенциально воздействуют на одышку. Использование респираторной поддержки давлением, как предполагают некоторые исследователи, является наиболее удобной для больного формой и приводит к уменьшению одышки по сравнению с объемной вентиляцией [167–169]. Доказательств этому немного и только эмпирические, поэтому требуются дальнейшие исследования [170]. *Manning et al.* [60] продемонстрировали, что скорость инспираторных потоков и, предположительно, стимуляция потоко-

вых рецепторов в центральных дыхательных путях могут во многом определять комфортность дыхания, т. е. при искусственной вентиляции одышка может уменьшаться за счет активации афферентной обратной связи из крупных дыхательных путей. *Kollef et al.* [171] показали, что одышка, вызванная назначением трансрахеального кислорода со скоростью 4 л / мин, значительно уменьшалась при трахеальной анестезии; это позволяет предположить, что можно менять активность чувствительных к потокам трахеальных рецепторов.

Ингаляционная лекарственная терапия

Использование ингаляционных лекарственных препаратов может уменьшать одышку у отдельных пациентов с легочной патологией. Ингаляционный лидокаин или бупивакаин могут изменять афферентную информацию от легочных рецепторов. Лечебное воздействие ингаляционных "-каинов" на одышку у пациентов с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких не подтверждено документально [161, 162, 172], но у больных с астмой было отмечено улучшение. Аналогичным образом, экспериментальные исследования по назначению низких доз опиатов через небулайзер не приводили к существенному снижению одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ или интерстициальными заболеваниями легких [173]. Результаты этих немногочисленных исследований варьируются из-за различий в исследовательских методиках. Более того, в большинстве описанных случаев небулизированные опиаты использовали в качестве паллиативных средств в терминальной стадии легочного заболевания [174–178] и положительный эффект в этих случаях мог объясняться скорее системной абсорбцией препарата, а не топической стимуляцией легочных рецепторов. Хотя существует теоретическое и клиническое обоснование использования ингаляционных и небулизированных опиатов и лидокаина, получено очень мало эмпирических и экспериментальных доказательств, чтобы рекомендовать их применение в практике.

Холодный воздух

Клинические наблюдения показали, что движение холодного воздуха от вентилятора облегчает одышку у легочных больных. Стимуляция механорецепторов кожи лица либо снижение температуры кожи лица, достигаемые при активации тройничного нерва, могут влиять на афферентную обратную импульсацию в головной мозг и менять восприятие одышки. Показано, что холодный воздух уменьшал одышку у здоровых добровольцев при гиперкапнии и инспираторной резистивной нагрузке [144]. В соответствующем исследовании вклад рецепторов ротовой и носовой слизистых в одышку был изучен на здоровых людях и на больных ХОБЛ. Ингаляция теплого увлажненного воздуха через рот, а также местная анестезия слизистой оболочки ротовой полости, снижа-

ющие активность потоковых и температурных рецепторов, уменьшают одышку у здоровых лиц [179]. Поток воздуха, касающийся лица и носовой слизистой при ингаляции кислорода, также уменьшает одышку [140, 141]. Хотя эффект охлаждения кожи лица не исследовался у больных ХОБЛ, клинические сообщения об уменьшении одышки у этих пациентов и исследования на здоровых добровольцах позволяют предположить, что охлаждение кожи лица может применяться в лечении одышки.

Повышение эффективности выведения CO_2

Физиологическое "мертвое" пространство (V_D / V_T) у пациентов с разнообразными легочными заболеваниями (интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ, заболевания периферических сосудов) возрастает как в покое, так и при физической нагрузке из-за вентиляционно-перфузионных (V / Q) нарушений. В отличие от здоровых лиц, у которых V_D / V_T уменьшается по мере перехода от состояния покоя к пиковой нагрузке, поскольку при этом нормализуется соотношение V / Q , у больных с легочной патологией V_D / V_T часто не снижается, в частности из-за ограничения ответных изменений V_T . Теоретически любое лечебное воздействие, которое устраняет или уменьшает механическое ограничение в растяжении легких (т. е. улучшает инспираторную или жизненную емкость), может приводить к более глубокому и медленному дыханию во время нагрузки, что уменьшит относительное "мертвое" пространство и повысит эффективность выведения CO_2 .

Изменение дыхательного паттерна

При ХОБЛ уменьшение динамической гиперинфляции легких с помощью бронходилататоров [180] либо хирургической редукции объемов, т. ч. и при буллэктомии [181], увеличивает инспираторную емкость и улучшает дыхательный паттерн и, в свою очередь, снижает вентиляционные потребности [182]. Аналогичным образом, терапия стероидами у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких может повышать жизненную емкость и потенциально приводить к более медленному и глубокому дыханию во время физической нагрузки [182].

Дыхательная гимнастика, т. ч. диафрагмальное дыхание и дыхание через неплотно сомкнутые губы, облегчает одышку у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Хотя ранние исследования показали, что эти методы уменьшают частоту дыхания, повышают V_T и нормализуют V / Q [183–185], их эффективность в облегчении одышки очень вариабельна у разных пациентов. Многие больные во время физических тренировок придерживаются медленно-глубокого дыхания, но, оказываясь без медицинского наблюдения, быстро возвращаются к спонтанному частому и поверхностному дыханию. Кроме того, частое поверхностное дыхание, свойственное пациентам с обструктивными и рестриктивными

заболеваниями легких, вероятно, представляет собой оптимальный компенсаторный вариант для уменьшения внутренней механической нагрузки в респираторной системе (эластической нагрузки).

Снижение вентиляционного импеданса

Поскольку снижение вентиляционных потребностей может облегчить одышку, снижение вентиляционного импеданса уменьшает дыхательный дискомфорт у пациентов с хроническими заболеваниями легких. Минимизация вентиляционного сопротивления механическим, фармакологическим либо хирургическим путем имеет целью улучшить механику дыхания за счет уменьшения гиперинфляции и сопротивления потоку воздуха.

Уменьшение гиперинфляции легких

В условиях ограничения экспираторного воздушного потока и возрастания вентиляционных потребностей (например, во время физической нагрузки или при гиперинфляции) интервал между эффективными дыхательными циклами недостаточен для восстановления баланса в респираторной системе. Следовательно, легочный объем в конце выдоха превышает объем, необходимый для создания баланса между эластической тягой грудной клетки и легких (т. е. пассивная ФОЕ). Это состояние называется динамической гиперинфляцией легких и, как показано, имеет серьезные механические и сенсорные последствия.

Динамическая гиперинфляция приводит к тому, что функциональный V_T смещается в верхнюю точку нелинейной взаимосвязи между давлением и объемом в дыхательной системе, где эластическая нагрузка наиболее значима. Более того, положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха, так называемое внутреннее ПДКВ, создает дополнительную пороговую инспираторную нагрузку на дыхательные мышцы, которую необходимо преодолевать в начале каждого дыхательного цикла. Динамическая гиперинфляция также ведет к значительному механическому ограничению объемов, что проявляется повышением соотношения между V_T и инспираторной емкостью в покое и при небольших физических нагрузках у больных с выраженным ограничением экспираторного воздушного потока. Показано, что динамическая гиперинфляция является независимым фактором, способствующим возникновению одышки при ХОБЛ [76], вероятно, за счет возрастания инспираторного усилия и сопутствующей нейромеханической диссоциации в дыхательной системе. Соответственно, любое лечебное мероприятие, уменьшающее гиперинфляцию или противодействующее ее негативным механическим эффектам (например, постоянное положительное давление в дыхательных путях), разгрузит дыхательные мышцы и улучшит работу нервно-мышечного аппарата и, таким образом, уменьшит одышку.

Хирургическое уменьшение легочных объемов

У отдельных больных с крупными буллами (более $1/3$ объема половины грудной клетки) после сочетанной односторонней буллэктомии и хирургической редукции легочных объемов одышка уменьшается за счет уменьшения объема прооперированного легкого [186]. Аналогичным образом показано, что облегчение одышки после двухстороннего хирургического уменьшения легочных объемов у больных с выраженной гиперинфляцией на фоне эмфиземы происходит благодаря уменьшению динамической гиперинфляции и улучшению работы дыхательной мускулатуры [187]. Ослабление симптоматики и улучшение переносимости объема легочной ткани отражает нормализацию механики грудной клетки, повышение эластической тяги легких с уменьшением ограничения экспираторного воздушного потока и у некоторых пациентов — снижение вентиляционных потребностей в результате повышения сатурации артериальной крови [188, 189]. Хирургическое вмешательство показано больным с выраженной гиперинфляцией, у которых, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и реабилитационные мероприятия, сохраняется тяжелая инвалидизирующая одышка. Однако, несмотря на хорошие краткосрочные результаты, четкость критериев отбора и совершенствование хирургической техники, окончательное место хирургического уменьшения объема легочной ткани у больных ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

Постоянное положительное давление в дыхательных путях

Невысокое постоянное положительное давление в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — *CPAP*), как было показано, уменьшает одышку при острой бронхоконстрикции у больных астмой [190] и у пациентов, отлучаемых от аппарата искусственной вентиляции легких [191], а также во время физической нагрузки у больных с тяжелой ХОБЛ [192–194]. *CPAP*, вероятно, облегчает одышку, создавая противовес инспираторной пороговой нагрузке на инспираторные мышцы (вторичной по отношению к динамической гиперинфляции) [193] и уменьшая нейромеханическую диссоциацию. У больных с обструктивными легочными заболеваниями и повышением внутреннего ПДКВ следует осторожно подбирать уровень *CPAP* до индивидуального максимального положительного результата. На практике максимальный эффект обычно достигается при уровне чуть ниже, чем измеренное внутреннее ПДКВ пациента. Создание ПДКВ, превышающего инспираторную пороговую нагрузку, будет способствовать дальнейшему увеличению гиперинфляции, усилению симптоматики и высокому риску баротравмы.

Снижение резистивной нагрузки

Резистивная нагрузка на дыхательные мышцы при обструктивных заболеваниях легких возрастает в резуль-

тате сужения просвета дыхательных путей за счет воспалительного процесса в них либо в результате уменьшения эластической тяги легких за счет снижения эластических свойств дыхательных путей и их компрессии при эмфиземе. Такая повышенная нагрузка ощущается как дыхательный дискомфорт. Лечебные мероприятия, снижающие резистивную нагрузку путем устранения бронхоконстрикции или путем уменьшения воспалительного процесса и отека в дыхательных путях, потенциально уменьшают одышку. Влияние фармакологических препаратов на сопротивление дыхательных путей пока находится в стадии исследования.

Фармакологическая терапия

Теоретически использование стероидов должно облегчать одышку благодаря уменьшению воспаления и отека в дыхательных путях. Бронходилататоры могут снизить резистивную нагрузку при астме или у больных ХОБЛ с обратимой бронхоконстрикцией. Уменьшение одышки на фоне бронхолитической терапии слабо коррелирует с улучшением спирометрических показателей. Следовательно, взаимосвязь между уменьшением острой одышки, оцененной в баллах, и динамикой ОФВ₁ — нелинейная, и у некоторых пациентов одышка значительно уменьшается после обычного увеличения скорости экспираторных потоков [126, 195–198]. Таким образом, спирометрические изменения на фоне ингаляционных бронходилататоров не всегда точно прогнозируют отдаленный клинический эффект этих препаратов.

Ингаляционные β_2 -агонисты, ингаляционные антихолинергические препараты и пролонгированные теофиллины, как было показано в рандомизированных контролируемых исследованиях, уменьшают одышку у больных со стабильной ХОБЛ. Например, терапия теофиллинами имеет дозозависимую связь с улучшением переносимости физических нагрузок в тесте с 6-минутной ходьбой и снижением внутригрудного объема газа [199]. Аналогичным образом, облегчение одышки после терапии β_2 -агонистами (альбутерол) коррелирует с уменьшением функционирующих легочных объемов и исчезновением нейромеханической диссоциации [72]. Уменьшение респираторной симптоматики на фоне β_2 -агонистов, повышающих ОФВ₁ примерно на 300 мл, может быть первично связано со снижением легочных объемов.

Улучшение функции дыхательных мышц: сила и выносливость

Одышка связана со слабостью и усталостью дыхательных мышц [200]. Как говорилось ранее, ХОБЛ характеризуется гиперинфляцией — состоянием, при котором дыхательные мышцы работают в невыгодных механических условиях. Следовательно, их способность поддерживать давление может истощиться. Если давление, создаваемое инспираторными мышцами, достигает максимально возможного

уровня, одышка усиливается. Снижение вентиляционных потребностей и импеданса в конечном счете улучшает работу дыхательной мускулатуры, но специальные лечебные стратегии, направленные на поддержание либо улучшение функции дыхательной мускулатуры, также могут облегчить одышку.

Питание

Изменения энергетического баланса дыхательных мышц как за счет снижения энергетического обеспечения мышц, так и за счет повышения энергетических потребностей дыхательной мускулатуры (или истощение запасов энергии в мышцах) [201, 202] могут приводить к слабости и усталости дыхательных мышц [203] и усилению одышки. При снижении веса тела уменьшаются масса диафрагмы [204, 205], размер волокон межреберных мышц [205], толщина грудинноключичнососцевидной мышцы [206] и возникает их утомляемость [207]. Примерно от 30 % до 50 % больных ХОБЛ имеют сниженный вес тела [208, 209] и соответственно сниженную массу, силу и выносливость дыхательных мышц [210, 211]. Значительное уменьшение подкожно-жировой клетчатки и низкая масса тела наблюдаются у пациентов с потерей веса > 10 % от идеального [212].

Некоторые исследователи продемонстрировали улучшение функции дыхательных мышц в ответ на усиление питания энтеральным либо парентеральным путем в течение короткого времени [213–215], а также пищевых добавок в контролируемых амбулаторных [214] и стационарных [215, 216] исследованиях. Другие исследователи показали эффективность амбулаторных программ, направленных на образование больных [217] и на распространение пищевых добавок [218, 219]. Вопрос о пищевых добавках остается спорным. Только несколько исследователей оценивали воздействие усиленного питания на одышку при ХОБЛ. В рандомизированном клиническом исследовании, изучавшем влияние 4-месячной программы усиленного питания на одышку, которую измеряли по шкалам ВАШ либо OSD, не получено значимого улучшения [213].

Тренировка дыхательной мускулатуры

Учитывая связь между дисфункцией дыхательных мышц и одышкой, улучшение работы дыхательной мускулатуры в результате тренировки инспираторных мышц (ТИМ) может уменьшить одышку. Мета-анализ 17 клинических исследований выявил ограниченный эффект ТИМ в отношении улучшения легочной функции, силы и выносливости дыхательных мышц, переносимости физической нагрузки и функционального статуса пациентов с ХОБЛ [220]. Вместе с тем доказано, что ТИМ при резистентном дыхании усиливает интенсивность одышки. *Harver et al.* [221] продемонстрировали стабильное улучшение индексов исходной и транзитной одышки при ТИМ. *Kim et al.* [222] показали, что у больных на фоне ТИМ с пороговой нагрузкой, составлявшей 30 %

от максимального инспираторного давления, уменьшилась выраженность одышки; в то же время те больные, кто использовал очень слабую нагрузку либо получал плацебо, также сообщали об уменьшении одышки. Для выяснения влияния ТИМ на одышку необходима систематическая оценка этого метода в разных подгруппах больных ХОБЛ.

Положение тела

В клинической практике хорошо известно, что больной ХОБЛ меняет положение тела для уменьшения одышки. Положение тела, при котором увеличивается давление в брюшной полости, может улучшить состояние и функцию дыхательных мышц. Положение с наклоном вперед увеличивает силу инспираторных мышц [223], повышает участие диафрагмы и уменьшает участие шеи и верхних реберных мышц в дыхании и устраняет парадоксальное брюшное дыхание, а также ослабляет одышку при ХОБЛ [224–226].

Парциальная респираторная поддержка

Использование неинвазивной вентиляции рассматривается как возможность разгрузки и отдыха дыхательных мышц у пациентов, у которых вентиляционные потребности составляют большую часть их вентиляционной емкости (например, при нервно-мышечной слабости либо тяжелой ХОБЛ). Парциальная респираторная поддержка может осуществляться как с положительным, так и с отрицательным давлением. Респираторная поддержка с отрицательным давлением по 5 ч в день 5 дней в неделю в течение 4 нед. улучшает состояние дыхательных мышц и уменьшает одышку [227]. Но и в контрольной группе, участвовавшей в программе легочной реабилитации, одышка также уменьшилась. Таким образом, несмотря на положительное влияние парциальной респираторной поддержки с отрицательным давлением на одышку, ее роль остается неясной.

Для создания положительного давления парциальная респираторная поддержка может применяться неинвазивно с использованием назальной или лицевой маски. У неинтубированных больных ХОБЛ, получавших назальную вентиляционную поддержку с положительным давлением (ViPAP) по 2 ч в день в течение 5 дней подряд, происходило существенное уменьшение одышки в покое [230]. Другие режимы положительного давления, такие как пропорциональная вспомогательная вентиляция, или CPAP, описанная ранее, снижают одышку при нагрузке и улучшают переносимость физической нагрузки у больных ХОБЛ [194, 231–233]. В настоящее время остается неясным, сохраняется ли эффект частичной вентиляционной поддержки в отдаленные сроки после ее применения.

Минимизация использования стероидов

Как было сказано ранее, стероиды могут оказывать положительное воздействие на легочных больных,

уменьшая воспалительный процесс в дыхательных путях и снижая вентиляционный импеданс, а также благодаря повышению жизненной емкости легких при интерстициальных легочных заболеваниях. С другой стороны, хорошо известно нежелательное влияние стероидов на мышцы, которое может свести к нулю клинический эффект прироста легочной функции [234–237]. Но большая часть информации о стероидной миопатии получена в исследованиях на моделях животных [238, 239], когда дозы препаратов часто превышали обычные клинические дозы, используемые у больных. В отношении человека до сих пор остается неясным, оказывают ли негативное влияние на мышцы у больных с астмой короткие курсы стероидов [240] либо длительное лечение низкими дозами (< 12 мг / сут.) [241]. Последние работы показывают, что у стероидозависимых больных астмой снижается выносливость инспираторных мышц, по сравнению с нестероидозависимыми астматиками и больными ХОБЛ [242]. Однако в других работах отсутствует взаимосвязь между кумулятивной дозой стероидов, принимаемой стероидозависимыми больными, и степенью снижения мышечной силы [243]. До получения более определенных результатов о влиянии стероидов на дыхательную мускулатуру при назначении этих средств для быстрого снижения одышки следует учитывать их потенциальный негативный эффект в виде слабости и истощения мышц.

Изменение центрального восприятия одышки

Разница в восприятии одышки частично является результатом воздействия когнитивных, эмоциональных и поведенческих факторов на осознание дыхательного дискомфорта (например, на фоне гипоксии, нагрузки) и на эмоциональное отношение к этому симптому. Когнитивно-поведенческие лечебные стратегии были разработаны для управления этими факторами, а также эмоциональной реакцией на ощущение одышки. Лечебные мероприятия, изменяющие центральное восприятие одышки, включают в себя расширение знаний больного о его заболевании, обучение приемам, облегчающим одышку: таким как релаксация, переключение внимания, прослеживание динамики симптома.

Когнитивно-поведенческие стратегии используются в клинической практике у больных с одышкой и помогают вселять в них уверенность в возможности управлять своими ощущениями [244, 245]. Убедительных данных об эффективности этих когнитивно-поведенческих подходов именно в лечении одышки пока недостаточно, но их успех в устранении других симптомов позволяет предположить, что они могут быть полезны и для больных с одышкой. Выбор конкретной стратегии ведения больного зависит от предполагаемого механизма одышки, возможностей и мотивации пациента выполнять врачебные рекомендации. При включении поведенческих подходов

в общепринятые реабилитационные пульмонологические программы одышка уменьшается в короткие сроки. В этих ситуациях вклад данного когнитивно-поведенческого подхода или стратегии самоконтроля в положительный результат лечения остается неизвестным.

Обучение

Практические врачи, занимающиеся пульмонологической реабилитацией, уверены, что информация о болезни и ее лечении дает пациенту возможность лучше понимать и контролировать свои ощущения, особенно одышку. Эффективность обучения больных для уменьшения одышки установлена только при бронхиальной астме [246]. Для больных ХОБЛ эффективность обучения не исследовалась систематически, кроме как в пульмонологических реабилитационных программах. Исключение составляет одно исследование *Sassi-Dambro et al.* [247], которые сравнивали информацию о методах лечения одышки и общеобразовательные лекции о здоровье. Однако исследователи не контролировали уровень знаний у больных и использование ими методов облегчения одышки [247]. Обучение методам самоконтроля (например, избегание триггеров, прослеживание динамики симптомов, регуляция приема лекарств, распознавание проблем по мере их появления), вероятно, повышает уверенность больных, поскольку они учатся контролировать свои ощущения. Эти знания изменяют восприятие одышки и, следовательно, улучшают ее переносимость.

Когнитивно-поведенческие подходы

Некоторые методики направлены на изменение эмоциональной реакции, т. е. тревожности и беспокойства, в ответ на болезненные проявления. Показано, что у пациентов с болевым синдромом отвлечение внимания, релаксация и расширение знаний об их болезни уменьшают интенсивность боли, улучшают ее переносимость и общее состояние. Одышка и тревожность, как было продемонстрировано, уменьшаются при переключении внимания, например, прослушивании музыки во время физической нагрузки [248]. Релаксационные тренировки также снижают интенсивность одышки, но этот эффект кратковременный [249, 250].

Прослеживание динамики болезненных ощущений помогает пациентам и врачам понять закономерности в их изменении, выявить факторы, усиливающие симптоматику, и влияние лечебных мероприятий на ощущение дискомфорта [251]. Неспособность некоторых пациентов точно оценивать изменения в состоянии дыхательных путей означает, что существует различная чувствительность к изменениям легочной функции. Для более успешных самооценки и самоконтроля можно сочетать мониторинг одышки с объективными измерениями физиологических параметров, например пиковой скорости выдоха [252].

Снижение чувствительности

Теоретически снижение чувствительности в результате искусственного создания более сильного, чем обычно, ощущения одышки в безопасных условиях должно повышать эффективность купирования симптома самим пациентом и, следовательно, порог чувствительности [253]. Точный механизм, лежащий в основе изменений одышки при подобных воздействиях, не зависящий от изменений V_E , неизвестен. Возможно, нагрузка в условиях контроля и врачебной поддержки помогает больному преодолеть опасения, тревогу и / или страх, связанные с одышкой при нагрузке. Наиболее эффективным средством снижения чувствительности к одышке предположительно являются физические тренировки [254].

Фармакологическая терапия

Опиаты и анксиолитики меняют восприятие болезненных ощущений. Как было сказано ранее, такое изменение восприятия притупляет ответную реакцию пациента на появление одышки. Из соображений безопасности эти препараты следует использовать строго индивидуально.

Подход к больному

Учитывая большое количество факторов и разнообразие патофизиологических механизмов, вызывающих дыхательный дискомфорт, наиболее рациональный подход к больному с одышкой — это определение конкретной причины одышки и разработка индивидуального лечебного плана. Для больных с хронической одышкой необходима также поведенческая оценка, в то время как план лечения будет требовать частого внесения поправок.

Оценку больного с одышкой следует начинать с тщательного анализа анамнестических данных,

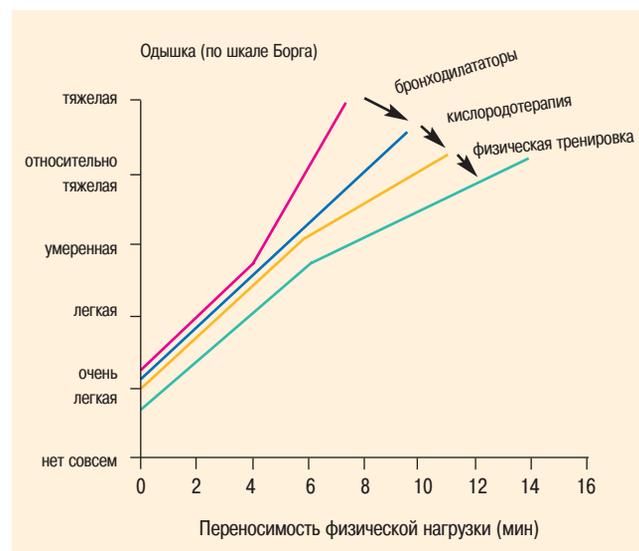


Рис. Графическое изображение гипотетического случая, иллюстрирующего суммарный эффект лечебных мероприятий, направленных на патофизиологические механизмы одышки

включая основные характеристики одышки: качество, интенсивность, продолжительность, частоту и переносимость. Качество дыхательного дискомфорта следует описывать словами пациента и, если необходимо, использовать фразы из вопросников по одышке [3–6]. При этом исследователь должен иметь в виду, что пациент может испытывать несколько видов одышки, и разные обстоятельства могут вызывать разные комбинации ощущений. Такие качественные характеристики помогают понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе дыхательного дискомфорта, и, как было показано, являются достаточно достоверными [8].

Определив качество дыхательного дискомфорта, исследователь должен попытаться измерить выраженность ощущений пациента, частоту их возникновения, длительность и сопутствующие эмоциональные реакции. Также важно выяснить обычные виды активности, провоцирующие одышку. Дискретные шкалы, по-видимому, являются наиболее простыми в использовании в клинической практике, хотя ВАШ тоже приемлема, особенно при сравнении различных ощущений либо одного и того же ощущения в разных ситуациях. После измерения выраженности одышки исследователь должен установить влияние дыхательного дискомфорта на жизнь больного, т. е. мешает ли этот дискомфорт выполнению больным каких-либо видов деятельности. Показатели, связывающие одышку с активностью больного и / или оценивающие качество жизни, помогают клиницисту выяснить эмоциональный ответ пациента на проявления болезни.

Помимо информации, полученной из анамнеза, врачебный осмотр и лабораторное обследование также должны быть направлены на выявление основного патофизиологического процесса, обуславливающего дыхательный дискомфорт [255]. Прежде всего следует разграничить две большие категории: одышку при сердечно-сосудистой патологии, т. е. состоянии, связанном с перегрузкой сердца и неадекватным кровоснабжением тканей, и одышку при легочной патологии, т. е. состоянии, связанном с активацией регуляции дыхания, патологией грудной клетки, заболеваниями легких, мышечной слабостью, нарушениями газообмена. Нередко встречается одновременное сочетание нескольких проблем, например: ХОБЛ и застойная сердечная недостаточность или ХОБЛ и обострение сердечно-сосудистой патологии.

Выбор первоначальной терапии диктуется лежащим в основе патофизиологическим механизмом: снижение механического импеданса, улучшение газообмена, стимуляция сердечного выброса, снижение внутрисердечного давления. Однако часто пациент продолжает испытывать значительную одышку, несмотря на эти попытки. В таком случае лечение следует направить на специфические элементы патофизиологических процессов у данного больного: снижение пороговой инспираторной нагрузки при

ХОБЛ, уменьшение утомляемости дыхательных мышц и гиперинфляции, устранение нейромеханической диссоциации, улучшение физического состояния. Например, у больного с тяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ = 34 % от должного, ОО = 220 % от должного), жалующегося на выраженную изнуряющую одышку, первоначальное обследование выявило предельно низкую оксигенацию, ухудшающуюся при нагрузке (РаО₂ = 64 мм рт. ст. в покое, SaO₂ = 83 % на фоне нагрузки), расстояние, пройденное за 6 мин, составило всего 110 м, физическая выносливость, измеренная при 75 % максимального VO₂, низкая (максимальное время — 7 мин, одышка по шкале Борга — 5 баллов, дискомфорт в ногах по шкале Борга — 4 балла), одышка по шкале BDI — 9 баллов, что соответствует от среднетяжелой до тяжелой. Первоначальное лечение в виде оптимизации бронхолитической терапии привело к минимальному, хотя и важному снижению одышки и увеличению времени нагрузки; дополнительное улучшение было получено, когда на фоне физической нагрузки больной стал получать кислород (3 л / мин) (рисунок). После завершения легочной физической реабилитации время переносимости физической нагрузки увеличилось до 14 мин с максимальной одышкой по шкале Борга в 4 балла; по шкале TDI получен прирост в 3 балла (умеренное улучшение). Этот пример демонстрирует как общий подход к лечению тяжелой одышки, так и суммарную эффективность лечебного плана, учитывающего несколько патофизиологических звеньев.

Полный план лечебных мероприятий должен также учитывать поведенческие и эмоциональные реакции больного и его семьи на проявления его болезни и любые проявления ограничений его активности. В ходе лечения следует оценивать влияние лечения на характеристики ощущений больного и любые изменения в его функциональном статусе. В конце концов, для больных с терминальной стадией сердечных или легочных заболеваний, страдающих от не поддающейся лечению одышки, ощутимое облегчение возможно после разумного использования опиатов.

Литература

1. Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. *Breathlessness*. Blackwell Scientific Publications, London. 1966.
2. Altose M., Cherniack N., Flshman A.P. Respiratory sensations and dyspnea. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1051–1054.
3. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1009–1014.
4. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A. et al. The language of breathlessness: use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 826–832.
5. Schwartzstein R.M., Cristiano L.M. Qualities of respiratory sensation. In: Adams L., Guz A., eds. *Lung biology in*

- health and disease, Vol. 90: Respiratory Sensation. Marcel Dekker, New York. 1996. 125–154.
6. *Schwartzstein R.M.* The language of dyspnea. In: Mahler D.A., ed. Lung Biology in Health and Disease, Vol. III: Dyspnea. Marcel Dekker, New York. 1998. 35–62.
 7. *Mahler D.A., Harver A., Lentine T. et al.* Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1357–1363.
 8. *Manning H.L., Schwartzstein R.M.* Pathophysiology of dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1547–1553.
 9. *Killian K.J., Summers E., Jones N.L., Campbell E.J.M.* Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1339–1345.
 10. *Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. et al.* Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992.; 146: 935–940.
 11. *Corfield D.R., Fink G.R., Ramsay S.C. et al.* Evidence for limbic system activation during CO₂-stimulated breathing In man. *J. Physiol. (Zond.)* 1995. 488: 77–84.
 12. *Mulnier H.E., Adams L., Murphy K. et al.* Areas of cerebral cortex activated by dyspnoea. *Neuroimage* 1998. 7: 5430.
 13. *Guz A.* Brain, breathing and breathlessness. *Respir. Physiol.* 1997. 109: 197–204.
 14. *Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G. et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1329–1334.
 15. *Gorman J.M., Fyer M.R., Goetz R. et al.* Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988; 45: 31–39.
 16. Fishman A.P. NIH workshop summary: pulmonary rehabilitation research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. 149: 825–833.
 17. *Adams L., Guz A.* Lung biology in health and disease, Vol. 90: Respiratory sensation. Marcel Dekker, New York. 1996.
 18. *Mahler D.A.* Lung biology in health and disease, Vol. III: Dyspnea. Marcel Dekker, New York. 1998.
 19. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
 20. *Higgins M.* Epidemiology of obstructive pulmonary disease. In: Cassaburi R., Petty T.L., eds. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. W.B. Saunders, Philadelphia. 1993.
 21. *Celli B.R.* Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 861–864.
 22. *Wright G.W., Branscomb B.V.* Origin of the sensations of dyspnea. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1966: 116–125.
 23. *Wasserman K., Cassaburi R.* Dyspnea; physiological and pathophysiological mechanisms. *Ann. Rev. Med.* 1988; 39: 503–515.
 24. *Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al.* Distinguishable sensations of breathlessness in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1021–027.
 25. *Nattie E.E.* Central chemoreceptors. In: Dempsey J.A., Pack A.L., eds. Regulation of breathing, 2-nd ed. Marcel Dekker, New York. 1995; 473–510.
 26. *Fitzgerald R.S., Lahiri S.* Reflex response to chemoreceptor stimulation. In: Cherniack N.S., Widdicombe J.G., eds. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory system, Vol. 2. Control of Breathing. American physiological Society, Bethesda. 1986. 313–362.
 27. *Widdicombe J.G.* Pulmonary and respiratory tract receptors. *J. Exp. Biol.* 1982; 100: 41–57.
 28. *Bolsher D.C., Lindsey B.G., Shannon R.* Medullary inspiratory activity; influence of intercostal tendon organs and muscle spindle endings. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 1046–1056.
 29. *Bolsher D.C., Lindsey B.G., Shannon R.* Respiratory pattern changes produced by intercostal muscle/rib vibration. *Appl. Physiol.* 1988; 84: 1487–1491.
 30. *Younes M.* Mechanisms of respiratory load compensation. In: Dempsey J.A., Pack A.L., eds. Regulation of breathing, 2-nd ed. Marcel Dekker, New York. 1995. 867–922.
 31. *McClosky D.I.* Kinesthetic sensibility. *Physiol. Rev.* 1978; 58: 763–820.
 32. *Killian K.J., Gandevia S.C., Summer E., Campbell E.J.M.* Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 686–691.
 33. *Chen Z., Eldridge F.L., Wagner P.G.* Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive. *J. Physiol. (Zond.)* 1991; 437: 305–325.
 34. *Chen Z., Eldridge F.L., Wagner P.G.* Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir. Physiol.* 1992; 90: 99–113.
 35. *Campbell E.J.M., Gandevia S.C., Killian K.J. et al.* Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J. Physiol. (Zond.)* 1990; 309: 93–100.
 36. *Supinski G.S., Clary S.J., Bark H. et al.* Effect of inspiratory muscle fatigue on perception of effort during loaded breathing. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 300–307.
 37. *El-Manshawi A., Killian K.J., Summers E. et al.* Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 896–905.
 38. *Gandevia S.C., Macefield G.* Projection of low threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir. Physiol.* 1989; 77: 203–214.
 39. *Homma I., Kanamaru A., Sibuya M.* Proprioceptive chest wall afferents and the effect on respiratory sensation. In: C. von Euler, M. Katz-Salamon, eds. Respiratory Psychophysiology. Stockton Press, New York. 1988. 161–166.
 40. *Campbell E.J.M., Howell J.B.L.* The sensation of breathlessness. *Br. Med. Bull.* 1963; 19: 36–40.
 41. *Homma I., Obata T., Sibuya M. et al.* Gate mechanism in breathlessness caused by chest wall vibration in humans. *J. Appl. Physiol.* 1984; 56: 8–11.
 42. *Sibuya M., Yamada M., Kanamaura A. et al.* Effect of chest wall vibration on dyspnea in patients with chronic respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994; 149: 1235–1240.
 43. *Chonan T., Mulholland M.B., Cherniack N.S. et al.* Effects of voluntary constraining of thoracic displacement during hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1822–1828.
 44. *Schwartzstein R.M., Simon P.M., Weiss J.W. et al.* Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1231–1237.
 45. *Altose M.D., Syed I., Shoos L.* Effects of chest wall vibration on the intensity of dyspnea during constrained breathing. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 1989; 17: 288.

46. Clark F.J., C. von Euler. On the regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol.* 1972; 222: 267–295.
47. Banzett R.B., Lansing R.W., Brown R. High-level quadriplegics perceive lung volume change. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 567–573.
48. Manning H.L., Shea S.A., Schwartzstein R.M. et al. Reduced tidal volume increases air 'hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.* 90: 19–30.
49. Guz A., Noble N.I.M., Eisele J.H. et al. Experimental results of vagal blockade in cardiopulmonary disease. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. Churchill. London. 1970. 315–329.
50. Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D. et al. Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Symposium*. Churchill, London. 1970. 233–246.
51. Davies S.P., McQuaid K.R., Iber C. et al. Extreme dyspnea from unilateral pulmonary venous obstruction: demonstration of a vagal mechanism and relief by right vagotomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 184–188.
52. Taguchi O., Kikuchi Y., Hida W. et al. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 2183–2190.
53. Paintal A.S. Sensations from J receptors. *NIPS* 1995; 10: 238–243.
54. Banzett R.B., Lansing R.W., Reid M.B. et al. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir. Physiol.* 1989; 76: 53–67.
55. Banzett R.B., Lansing R.W., Brown R. 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir. Physiol.* 1990; 81: 1–17.
56. Chonan T., Mulholland M.B., Leitner J. et al. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2100–2106.
57. Lane R., Cockcroft A., Adams L. et al. Arterial saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin. Sci.* 1987; 72: 693–698.
58. Schwartzstein R.M., Manning H.L., Weiss J.W. et al. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990; 168: 185–399.
59. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
60. 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.
61. Killian K.J., Summers E., Jones N.L. et al. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1339–1345.
62. Burns B.H., Howell J.B.L. Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q. J. Med.* 1969; 38: 277–294.
63. Sue D.Y., Wasserman K., Moricca R.B. et al. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 94: 93–98.
64. Casaburi R., Patessio A., Loli F. et al. Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: 9–18.
65. Silvestri G.A., Mahler D. Evaluation of dyspnea in elderly patients. *Clinics Chest Med.* 1993; 14: 393–404.
66. Killian K.J., Jones S.L. The use of exercise testing and other methods in the investigation of dyspnea. *Clinics Chest Mod.* 1984; 5: 99–108.
67. Manning H. Effects of chest wall vibration on breathlessness during hypercapnic ventilatory response. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 1485–1486.
68. Rochester D. Respiratory muscles and ventilatory failure. *Am. J. Med. Sci.* 1993; 305: 394–402.
69. Altose M.D. Respiratory muscles and dyspnea. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 1–6.
70. Killian K.J., Jones N.L. Respiratory muscles and dyspnea. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 237–248.
71. Hamilton A.L., Killian K.J., Summers E. et al. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2021–2031.
72. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
73. Altose M.D., Cherniack N.S. Respiratory sensation and respiratory muscle activity. *Adv. Physiol. Sci.* 1981; 10: 111–119.
74. Burdon J.G.W., Juniper E.F., Killian K.J. et al. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 901–907.
75. Wilhelmsen L., Hagman M., Werko L. Recurrent pulmonary embolism: incidence, predisposing factors and prognosis. *Acta Med. Scand.* 1972; 192: 565–575.
76. Thoman R.L., Stoker G.L., Ross J.C. The efficacy of purselips breathing in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 93: 100–106.
77. O'Donnell D.E., Bain D.J., Webb K.A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 530–535.
78. Lane R., Cockcroft A., Adams L. et al. Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airway disease. *Clin. Sci.* 1987; 72: 693–698.
79. Chronos N., Adams L., Guz A. Effect of hyperoxia and hypoxia on exercise-induced breathlessness in normal subjects. *Clin. Sci.* 1988; 64: 531–537.
80. Demediuk B.H., Manning H., Lilly J. et al. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1222–1225.
81. Moy M.L., Lantin M.L., Harver A. et al. Language of dyspnea in assessment of patients with acute asthma treated with nebulized albuterol. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1998 (In press).
82. Gift A.G., Plaut S.M., Jacox A. Psychologic and physiologic factors related to dyspnea in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 1986; 15: 595–601.
83. Gift A.G., Cahill C.A. Psychophysiological aspects of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Heart Lung* 1990; 19: 252–257.
84. Dudley D.L., Martin C.J., Holmes T.H. Dyspnea; psychological and physiologic observations. *J. Psychosom. Res.* 1968; 12: 205–214.
85. Dales R.E., Spitzer W.O., Schechter M.T. et al. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1459–1463.
86. Rosser R., Guz A. Psychological approaches to breathlessness and its treatment. *J. Psychosom. Res.* 1981; 25: 439–447.
87. Guenard H., Gallego J., Dromer C. Exercise dyspnoea in patients with respiratory disease. *Eur. Respir. Rev.* 1995; 5: 6–13.

88. Fletcher C.M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema: an experimental study. *Proc. Res. Soc. Med.* 1952; 45: 577–584.
89. Schilling R.S.F., Hughes J.P.W., Dingwall-Fordyce I. Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory disease. *Br. Med. J.* 1955; 1: 65–68.
90. Fletcher C.M., Elmes P.C., Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 1: 257–266.
91. Nunnally J.C. *Psychometric Theory*, 2-nd ed. McGraw-Hill, New York. 1978.
92. McGavin C.R., Artvinli M., Naoe H. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1978; 2: 241–243.
93. Mahler D., Weinberg D., Wells C. et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
94. Mahler D., Rosiello R., Harver A. et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychological measurements of respiratory sensation in obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1229–1233.
95. Mahler D., Harver A., Rosiello R. et al. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease. *Chest* 1989; 96: 767–771.
96. Mahler D., Matthay R., Snyder P. et al. Sustained release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 22–25.
97. Archibald C.J., Guidotti T.L. Degree of objectively measured impairment and perceived shortness of breath with activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. J. Rehab.* 1987; 1: 45–54.
98. Eakin E.G., Sassi-Dambron D.E., Ries A.L. et al. Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *Int. J. Behav. Med.* 1995; 2: 118–134.
99. Eakin E.G., Prewitt L.M., Ries A.L. et al. Validation of the UCSD shortness of breath questionnaire. *J. Cardiopulm. Rehab.* 1994; 14: 322.
100. Means J.H. Dyspnea, *Medicine* 1924; 3: 309–416.
101. Meakins J.M. The cause and treatment of dyspnea in cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1923; 1: 1043–1055.
102. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand. J. Rehab. Med.* 1970; 2: 92–98.
103. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium Series* 1976; 28: 39–47.
104. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
105. Borg G. Perceived exertion: a note on 'history' and methods. *Med. Sci. Sports* 1973; 5: 90–93.
106. LeBlanc P., Bowie D.M., Summers E. et al. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 21–25.
107. Silverman M., Barry J., Hellerstein H. et al. Variability of the perceived sense of breathing during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 206–209.
108. Muza S.R., Silverman M.T., Gilmore G.C. et al. Comparison of scales used to quantitate the sense of effort to breathe in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 909–913.
109. Skinner J., Hutsler R., Bergsteinnova V. et al. The validity and reliability of a rating scale of perceived exertion. *Med. Sci. Sports* 1973; 5: 94–96.
110. Wilson R.C., Jones P.W. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clin. Sci.* 1991; 80: 65–70.
111. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.
112. Janson-Bjerklie S., Carrieri V.K., Hudcs M. The sensations of pulmonary dyspnea. *Nurs. Res.* 1986; 35: 154–159.
113. Janson-Bjerklie S., Ruma S.S., Stulbarg M. et al. Predictors of dyspnea intensity in asthma. *Nurs. Res.* 1987; 36: 179–183.
114. Rubinfeld A.F., Pain M.C.F. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882–884.
115. Comroe J.H., Jr. *Dyspnea*. *Mod. Con. of Cardiovascular Dis.* 1956; 25: 347–349.
116. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
117. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
118. Lareau S., Carrieri-Kohlman V., Janson-Bjerklie S. et al. Development and testing of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ). *Heart Lung* 1994; 23: 242–250.
119. Weaver T.E., Narsavage G.L. Physiological and psychological variables related to functional status in COPD. *Nurs. Res.* 1992; 41: 286–291.
120. Narsavage G.L., Weaver T.E. Hardiness and coping as predictors of outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1994; 43: 90–94.
121. Carrieri V.K., Janson-Bjerklie S. Strategies patients use to manage the sensation of dyspnea. *W. J. Nurs. Res.* 1986; 8: 284–305.
122. Kohlman-Carrieri V., Janson-Bjerklie S. Coping and self-care strategies. In: Mahler D.A., ed. *Dyspnea*. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY. 1990; 201–230.
123. Jones N.L., Jones G., Edwards R.H.T. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 477–491.
124. Marcus J.H., McLean R.L., Duffell G.M. et al. Exercise performance in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1970; 49: 14–22.
125. Kaltreider N.L., McCann W.S. Respiratory response during exercise in pulmonary fibrosis and emphysema. *J. Clin. Invest.* 1937; 16: 23–40.
126. Leblanc P., Bowie D.M., Summers E. et al. Breathlessness and exercise in patients with cardio-respiratory disease. *J. Appl. Physiol.* 1986; 133: 21–25.
127. O'Donnell D.E., Webb K.A. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation: physiologic correlates. *Chest* 1992; 102: 824–831.
128. Jones N.L., Jones G., Edwards R.H.T. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Clin. Sci.* 1966; 31: 39–50.
129. Bauerle O., Younes M. Role of ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 1870–1877.
130. Maltais F., LeBlanc P., Simard C. et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 442–447.
131. *Casaburi R., Patessio A., Ioli F. et al.* Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 9–18.
 132. *Reardon J., Awad E., Normandin E. et al.* Effects of a comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994; 105: 1046–1052.
 133. *O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L. et al.* The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152: 2005–2013.
 134. *Swinburn C.R., Wakefield J.M., Jones P.W.* Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airway disease is not altered by prevention of hypoxemia. *Clin. Sci.* 1984; 67: 146–149.
 135. *Harris-Eze A.O., Guruswamy S., Clemens E. et al.* Oxygen improves maximal exercise performance of patients with interstitial lung disease breathing air and oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 1105–1012.
 136. *Stein D.A., Bradley B.L., Miller W.* Mechanisms of oxygen effects on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81: 6–10.
 137. *Bradley B.L., Garner A.E., Billiu D. et al.* Oxygen-assisted exercise in chronic obstructive lung disease: the effect on exercise capacity and arterial blood gas tensions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 239–243.
 138. *Bye P.T.P., Esau S.A., Levy R.O. et al.* Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 236–240.
 139. *Dean N.C., Brown J.K., Himeiman R.B. et al.* Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 148: 941–945.
 140. *Lane R., Crockcroft A., Adams L. et al.* Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airway disease. *Clin. Sci.* 1987; 76: 693–698.
 141. *Ward S.A., Whipp B.J.* Effects of peripheral and central chemoreflex activation on the isopneic rating of breathing in exercise in humans. *J. Physiol.* 1989; 411: 27–43.
 142. *Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M.* Oxygen relieves breathlessness in 'pink puffers.' *Lancet* 1981; 1: 907–909.
 143. *Swinburn C.R., Mould H., Stone T.N. et al.* Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 913–918.
 144. *Schwartzstein R.M., Lahive K., Pope A. et al.* Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 58–61.
 145. *Liss H.P., Grant B.J.B.* The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 126–133.
 146. *Booth S., Kelly M.J., Cox N.O. et al.* Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1996; 153: 1515–1518.
 147. *Couser J.I., Make B.J.* Transtracheal oxygen decreases inspired minute ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 627–631.
 148. *Dewan N.A., Bell C.W.* Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea: a study comparing transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest* 1994; 105: 1061–1065.
 149. *Light R.W., Muro J.R., Sato R.I. et al.* Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 126–133.
 150. *Bellofiore S., DiMaria G.U., Privitera S., et al.* Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 812–816.
 151. *Johnson M.A., Woodcock A.A., Geddes D.M.* Dihydrocodeine for breathlessness in pink puffers. *Br. Med. J.* 1983; 286: 675–677.
 152. *Woodcock A. A., Gross E.R., Geddes D.M.* Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *Br. Med. J.* 1981; 283: 343–346.
 153. *Rice K.L., Kroncnberg R.S., Hidemark L.L. et al.* Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow limitation. *Br. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 287–292.
 154. *Leung R., Hill P., Burdon J.* Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1996; 51: 596–600.
 155. *Man G.C.W., Hsu K., Sproule B.J.* Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90: 832–836.
 156. *Mitchell H. P., Murphy K., Minty K. et al.* Diazepam in the treatment of dyspnoea in the 'pink puffer' syndrome. *Q. J. Med.* 1980; 49: 9–20.
 157. *Singh N.P., Despars J.A., Fischer C.E. et al.* Effect of buspirone on exertional dyspnea in chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 98: 325.
 158. *Widdicombe J.G.* Nervous receptors in the respiratory tract and lung. In: Hornbein T. D., ed. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol. 1: Regulation of Breathing, 17-th ed. Marcel Dekker, New York. 1981. 429–472.
 159. *Kimoff R.J., Cheong T.T., Cosio M.G. et al.* Pulmonary denervation: effects on dyspnea and ventilatory pattern during exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1034–1040.
 160. *Winning A.J., Hamilton R.D., Guz A.* Ventilation and breathlessness on maximal exercise in patients with interstitial lung disease after local anesthetic aerosol inhalation. *clin. Sci.* 1988; 74: 275–281.
 161. *Winning A.J., Hamilton R.D., Shea S.A. et al.* The effect of airway anesthesia on the control of breathing and the sensation of breathlessness in man. *Clin. Sci.* 1985; 68: 215–225.
 162. *Tallaride G., Baldoni F.* Cardio-respiratory reflex from muscles during dynamic and static exercise in the dog. *Appl. Physiol.* 1985; 58: 844–850.
 163. *Clark A.L., Piepoli M., Coats A.J.* Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise: evidence for metabolic receptors. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 299–305.
 164. *Clark A., Volterrani M., Swan J.W. et al.* Leg blood flow, metabolism and exercise capacity in chronic stable heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1996; 55: 127–135.
 165. *Manning H.L., Basner R.C., Ringler J. et al.* Effect of chest wall vibration on breathlessness in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 175–181.
 166. *Cristiano L.M., Schwartzstein R.* Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1552–1559.
 167. *Burns S.M.* Understanding, applying and evaluating pressure modes of ventilation. *AACN Clinical Issues* 1996; 7: 495–506.

168. *MacIntyre N.R.* Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986; 89: 677–683.
169. *MacIntyre N.R.* Effects of initial flow rates and breath termination criteria on pressure support ventilation. *Chest* 1991; 99: 134–138.
170. *Knebel A.R., Janson-Bjerklie S.L., Malley J.D. et al.* Comparison of breathing comfort during weaning with two ventilatory modes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 14: 14–18.
171. *Kollef M.H., Johnson R.C.* Transtracheal gas administration and the perception of dyspnea. *Respir. Care* 1990; 35: 791–799.
172. *Stark R.D., O'Neill P.A., Russell N.J.W. et al.* Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. *Clin. Sci.* 1985; 69: 29–36.
173. *Massod A.R., Reed J.W., Thomas S.H.* Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 629–634.
174. *Farncombe M., Chater S., Gillin A.* Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnea in patients with malignant disease. *Supp. Care Cancer* 1994; 2: 184–187.
175. *Farncombe M., Chater S., Gillin A.* The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat. Med.* 1994; 8: 306–312.
176. *Howe J.L.* Nebulized morphine for hospice patients. *Am. J. Hops. Pallat. Care* 1995; 12: 6.
177. *Farncombe M., Charter S.* Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease. *J. Pain Symptom Management* 1993; 8: 221–225.
178. *Pang W.S.* Dyspnea in advanced malignancies: a palliative approach. *Ann. Acad. Med.* 1994; 23: 183–185.
179. *Simon P.M., Basner R.C., Weinberger S.E. et al.* Oral mucosal stimulation modulates intensity of breathlessness induced in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 419–422.
180. *O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
181. *Fitzgerald M.X., Keelan P.I., Cugell D.W.* Long term results of surgery for bullous emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1974; 08: 566–587.
182. *Jones N.L., Rebeck A.S.* Tidal volume during exercise in patients with diffuse fibrosing alveolitis. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1979; 15: 321–327.
183. *Casaburi R., Porzasz J., Buens M.R. et al.* Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1541–1551.
184. *Campbell E.J.M., Friend J.* Action of breathing exercises in pulmonary emphysema. *Lancet* 1955. 325–329.
185. *Willeput R., Vaclaionelez J.P., Lendier D. et al.* Thoraco-abdominal motion during chest physiotherapy in patients affected by chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983; 44: 204–214.
186. *O'Donnell D.E., Webb K.A., Bertley J. et al.* Mechanisms of relief of exertional breathlessness following unilateral bullectomy and lung volume reduction surgery in emphysema. *Chest* 1996; 10: 18–27.
187. *Martinez F.J., Montes de Oca M., Whyte R.I. et al.* Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.
188. *Sciurba F., Rogers R., Keenan R. et al.* Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111: 317–322.
189. *Gelb A., Zamel N., McKenna R. et al.* Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 945–951.
190. *Lougheed M.D., Webb K.A., O'Donnell D.E.* Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: the role of the in-spiratory threshold load. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 911–920.
191. *Petrof B.J., Legare M., Goldberg P. et al.* Continuous positive airway pressure reduces the work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 281–289.
192. *O'Donnell D.E., Sanii R., Giesbrecht G. et al.* Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1185–1191.
193. *O'Donnell D.E., Sanii R., Younes M.* Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 38: 1510–1514.
194. *Petrof B.J., Calderini E., Gottfried S.B.* Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 178–188.
195. *Burrows B., Niden A.H., Barclay W.R. et al.* Chronic obstructive lung disease: relationship to clinical and physiologic findings to the severity of airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 665–678.
196. *Fletcher C.M.* Discussion. In *Bronchitis: An International Symposium*. Charles C.Thomas, Assen, Netherlands. 1961. 212.
197. *O'Donnell D.E., Webb K.A.* Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
198. *O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
199. *Chrystyn H., Mulley B.A., Peake M.D.* Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Br. Med. J.* 1988; 297: 1506–1510.
200. *Macklem P.T.* Symptoms and signs of respiratory muscle dysfunction. In: *Roussos C., ed. Thorax, Part C.* 1995; 85: 1751–1761.
201. *Braun N.M.* Respiratory muscle dysfunction. *Heart Lung* 1984; 13: 327–332.
202. *Campbell E.J., Hughes R.L., Sahagal V.* Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 679–686.
203. *Roussos C., Macklem P.T.* The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 786–797.
204. *Arora N.S., Rochester D.F.* Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J. Physiol.* 1982; 52: 64–70.

205. *Thurlbeck W.M.* Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978; 33: 483–487.
206. *Arora N.S., Rochester D.F.* Effect of chronic airflow limitation on sternocleidomastoid muscle thickness. *Chest* 85 (suppl.): 1984. 585–595.
207. *Efthimiou J., Fleming J., Gomes C. et al.* The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. 137: 1075–1082.
208. *Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C. et al.* Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435–1438.
209. *Annemie M.W., Schols J., Soeters P.B.* Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
210. *Driver A.G., MacAuley M., Smith J.L.* Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82: 568–571.
211. *Arora N.S., Rochester D.F.* Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 5–8.
212. *Hunter A., Carey M., Larsh H.* The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 376–381.
213. *Goldstein S.A., Thomashow B., Askanazi J.* Functional changes during nutritional repletion in patients with lung disease. *Clin. Chest Med.* 1986; 7: 141–149.
214. *Goldstein S.A., Thomashow B.M., Kvetan V. et al.* Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 636–644.
215. *Whittaker S., Ryan C.F., Buckely P.A. et al.* The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 283–288.
216. *Rogers R.M., Donahoe M., Costantino J.* Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1511–1517.
217. *Sridhar M.K., Galloway A., Lean M.E.J. et al.* An outpatient nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 720–724.
218. *Lewis M.I., Belman M.J., Door-Uyemura L.* Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1062–1068.
219. *Otte K.E., Ahlburg P., D'Amore F. et al.* Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema, *Journal of Parental Enteral Nutrition* 1989; 13: 152–156.
220. *Smith L., Cook D., Guyatt G. et al.* Respiratory muscle training in chronic airflow limitation; a meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 533–539.
221. *Harver A., Mahler D.A., Daubenspeck J.A.* Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 117–124.
222. *Kim M., Larson J., Covey M. et al.* Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1993; 42: 356–362.
223. *O'Neil S., McCarthy D.S.* Postural relief of dyspnea in severe chronic airflow limitation; relationship to respiratory muscle strength. *Thorax* 1983; 38: 585–600.
224. *Barach A.L., Beck G.J.* The ventilatory effects of the head-down position in pulmonary emphysema. *Am. J. Med.* 1954; 16: 55–60.
225. *Barach A.L.* Chronic obstructive lung disease: postural relief of dyspnea. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1974; 55: 494–503.
226. *Sharp J.T., Drutz W.S., Moisan T. et al.* Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201–211.
227. *Gigliotti F., Scano G., Goti P. et al.* Four-week negative pressure ventilation improves respiratory function in severe hypercapnic COPD patients. *Chest* 1994; 105: 87–94.
228. *Celli B., Rassulo B., Corral R.* Ventilatory muscle dysfunction in patients with bilateral idiopathic diaphragmatic paralysis: reversal by intermittent external negative pressure ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1276–1278.
229. *Shapiro S.H., Macklem P.T., Gray-Donald K. et al.* A randomized clinical trial of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease: design and methods. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 483–496.
230. *Renston J.P., Supinski G.S., DiMarco A.F.* Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994; 105: 1053–1060.
231. *Maltais F., Reissmann H., Gottfried S.B.* Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic air-flow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1027–1033.
232. *Dolmage T.E., Goldstein R.S.* Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest* 1997; 111: 948–954.
233. *Petrof B.J., Calderini E., Gottfried S.B.* Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 178–188.
234. *Dejkuijzen P.N.R., Decramer M.* Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 997–1003.
235. *Khaleeli A.A., Edwards R.H.T., Gohil K. et al.* Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin. Endocrinol.* 1983; 18: 155–166.
236. *Bowyer S.L., LaMothe M. P., Hollister J.R.* Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 76: 234–242.
237. *Janssens S., Decramer M.* Corticosteroid-induced myopathy and the respiratory muscles, report of two cases. *Chest* 1989; 95: 1160–1162.
238. *Odedra B.R., Bates P.C., Milward D.J.* Time course of the effect of catabolic doses of corticosteroid on protein turnover in rat skeletal muscle and liver. *Biochem. J.* 1983; 214: 617–627.
239. *Ferguson G.T., Irvin C.G., Cherniak R.M.* Effect of corticosteroids on diaphragm function and biochemistry in the rabbit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 156–163.
240. *Wang Y., Zintel T., Vasquez A. et al.* Corticosteroid therapy and respiratory muscle function in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 108–112.
241. *Picado C., Fiz J.A., Montserrat J.M. et al.* Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 14–20.
242. *Perez T., Becquart L.A., Stach B. et al.* Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1996; 153: 610–615.

243. *Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R. et al.* Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
244. *Kohlman-Carrieri V., Gromely J.* Coping strategies. In: Mahler D.A., ed. *Dyspnea*. Marcel Dekker, New York. 1998. 287–320.
245. *Smoller J.W., Pollack M.H., Otto M.W. et al.* State of the art: panic anxiety, dyspnea and respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 6–17.
246. *Devine E.C.* Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res. Nurs. Health* 1996; 19: 367–376.
247. *Sassi-Dabron D.E., Eakin E.G., Ries A. et al.* Treatment of COPD in dyspnea: a controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995; 107: 724–729.
248. *Thornby M.A., Haas F., Axen K.* Effect of distractive auditory stimuli on exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1213–1217.
249. *Renfro K.L.* Effect of progressive relaxation on dyspnea and state anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 1988; 17: 408–413.
250. *Gift A.G., Moore T., Soeken K.* Relaxation to reduce dyspnea and anxiety in COPD patients. *Nurs. Res.* 1992; 41: 242–246.
251. *Turk D.C., Rudy T.E.* Neglected topics in the treatment of chronic pain patients: relapse, non-compliance, and adherence enhancement. *Pain* 1991; 44: 5–28.
252. Cramphian Asthma Study of Integrate Care (GRASSIC). Effectiveness of routine self-monitoring of peak flow in patients with asthma. *Br. Med. J.* 1994; 308: 564–567.
253. *Carrieri-Kohlman V., Douglas M.K., Gromley J.M. et al.* Desensitization and guided mastery: treatment approaches for the management of dyspnea. *Heart Lung* 1993; 22: 226–234.
254. *Haas F., Salazar-Schicchi J., Axen K.* Desensitization to dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. In: Casaburi R., Petty T., eds. *Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation*. W.B. Saunders, Philadelphia 1993. 241–251.
255. *Schwartzstein R., Thiebault G.E.* Shortness of breath. In: Braunwald E., Goldman L., eds. *Primary Care Cardiology*. W.B.Saunders, Philadelphia. (In press).

Поступила 14.04.05
УДК 616.24-008.47

А.Ю.Третьяков

Особенности течения бронхиальной астмы в зависимости от реализации феномена преодоления болезни

Белгородский государственный университет, Институт последипломного медицинского образования

A. Yu. Tretiakov

Peculiarities of bronchial asthma (BA) course depending on the phenomenon of overcoming the disease

Summary

The object of the research was to study peculiarities of BA course with regard to a phenomenon of overcoming the disease.

Moderate asthma patients were recruited to the trial using a questionnaire of overcoming a disease (QOD); they were divided in 2 groups: with a high (the 1-st group) and a low (the 2-nd group) QOD index. Sputum eosinophil number, airway flow rate and pulmonary hemodynamics were investigated twice simultaneously in both the groups (in 6 and 10 or 12 months).

Patients with the high QOD index amounted 7.2 % of the patients examined. The 1-st group patients were characterized by stable treatment results, more stable condition under lower doses of inhaled steroids during the 6-month follow-up and a reliable reduction in the pulmonary hypertension to the end of the follow-up.

Thus, being included to the diagnostic algorithm the QOD index could allow distinguishing BA patients with favorable and unfavorable courses of the disease, improving the treatment strategy and reducing a probability of the pulmonary hypertension worsening.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности течения бронхиальной астмы (БА) в зависимости от степени реализации феномена преодоления болезни.

Используя опросник оценки показателя преодоления болезни (ППБ), проводили выборку больных, страдающих БА (сочетанная форма, средняя степень тяжести), и распределение на группы с высокими (1-я) и низкими (2-я) значениями данного показателя. Параллельно в каждой из групп проведено исследование уровня эозинофилии мокроты, бронхиальной проходимости и легочной гемодинамики с двумя контрольными регистрациями (через 6 и 10–12 мес.).

Пациенты с высокой степенью реализации изучаемого феномена составляли 7,2 % всей выборки больных БА. Испытуемых 1-й группы характеризует стабильность результатов, достигнутых на 1-м этапе лечения, устойчивость ремиссии (на фоне меньшей поддерживающей дозы ингаляционных глюкокортикостероидов) в ближайшие 6 мес. и достоверное снижение легочной гипертензии к окончанию срока наблюдения.

Включение в диагностическую программу, изучение величины показателя преодоления болезни позволяет дифференцировать больных БА на прогностически благоприятный и неблагоприятный типы течения заболевания, рационализировать лечебную тактику и снизить вероятность прогрессирования легочной гипертензии.

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к заболеваниям, клинические признаки которых находят максимальное воплощение в субъективном статусе больного [1]. Пароксизмально возникающий респираторный дискомфорт не только астенизирует функциональные системы организма, но и является фактором привлечения лимитирующих патологию механизмов. К ним в первую очередь относится способность человека рационально воздействовать на имеющееся у него соматическое неблагополучие. Преодоление болезни есть целенаправленно организованный труд больного, когда помимо выполнения врачебных назначений в результате творческого поиска пациентом осуществляются самостоятельное построение и последующая реализация комплекса saniрующих мероприятий, дополняющих и повышающих качество основного лечебного процесса [2]. В этом контексте преодоление болезни уже не есть только верное (или неверное) соблюдение заболевшим всех врачебных предписаний (или комплаент-

ность); ее нельзя также охарактеризовать через категорию "кооперативности" (как характеристики желаний и возможности пациента следовать этим врачебным рекомендациям в полном объеме) [3, 4]. Рассматриваемое понятие противоположно пассивной "потребительской" позиции пациента в деле улучшения своего здоровья и надежде человека на помощь, исходящую только от кого-то (будь то официальная медицина или паранаучные лечебные школы). Понятно, что данный процесс будет тем эффективнее, чем правильнее проведена больным оценка своего состояния, чем полнее вовлечены его познавательные (когнитивные) возможности и изучен имеющийся недуг, насколько адекватно выстроены приоритеты лечебно-профилактических действий и как настойчиво и последовательно они выполняются на практике.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей течения БА в зависимости от реализации феномена преодоления болезни у испытуемого.

Материалы и методы

В работу после предварительного скрининга 235 случаев БА включены 37 пациентов с сочетанной формой средней степени тяжести заболевания (17 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст — $35,6 \pm 9,7$ лет). Степень реализации феномена преодоления болезни выражена в работе через значения показателя преодоления болезни (ППБ). Его величину рассчитывали, используя разработанный нами опросник, который состоит, во-первых, из раздела качества оценки пациентом своего состояния (соматозогностическая шкала); во-вторых, изучения адекватности привлечения когнитивных функций испытуемого, степени самопознания патологии (познание заболевания у себя) и выяснения природы самой болезни как нозологической единицы (когнитивная шкала); в-третьих, рациональности построения всех лечебно-профилактических действий на основе полученных знаний с настойчивостью и последовательностью их реализации (шкала практических действий). Ответы на вопросы в соматозогностической шкале ранжировали от 0 до 3 баллов, в когнитивной шкале — от 1 до 10 баллов и в шкале практических действий — от 0 до 20 баллов.

После анализа результатов опросника 2-м этапом исследования является беседа с больным (которая фиксируется диктофонной записью) с дальнейшей конкретизацией и коррекцией первоначальных данных. Значения ППБ есть средняя арифметическая баллов, полученных через опросник после уточнения в ходе беседы.

Из общего количества обследованных больных БА (235 человек) высокие значения ППБ ($\leq 2,5$ у. е.) имели 17 испытуемых (1-я группа). Из оставшихся пациентов подобрана группа сравнения (лица с ППБ $> 2,5$ у. е., 23 человека — 2-я группа), так, чтобы уравновесить 1-ю группу по критерию пола, возраста и продолжительности заболевания.

Методом изучения активности воспаления в бронхах (первые 48 ч после госпитализации) явилась оценка количества эозинофилов в мокроте, полученной способом предварительной стимуляции с последующей обработкой и окраской материала на основе рекомендаций *M. Pizzichini et al.* [5]. Исследование легочной гемодинамики — в стандартном режиме доплерографической регистрации фазово-временной структуры систолы правого желудочка, расчетом систолического и диастолического давления в легочной артерии (СДЛА, ДДЛА) по *M. Isobe*, 1986 (оценка осуществлялось в период затухающего обострения при исключении за 24 ч до обследования ксантиновых производных и нитратов). Наблюдение за пациентами продолжали в течение года с контрольной оценкой через 6 и 10–12 мес.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ *Statgraphics Plus Windows 3.0* с использованием пакета непараметрических (метод Манна–Уитни) и па-

раметрических (метод Стьюдента) критериев, для сравнения качественных признаков — точный критерий Фишера и χ^2 .

Результаты

Средние цифры ППБ в 1-й группе составили 2,89 у. е. (с колебаниями — от 2,58 до 3,54), во 2-й — 2,33 у. е. (диапазон значений — от 1,88 до 2,40) и разницей между выборками — 19,4 % ($p < 0,001$). Получение максимальных значений ППБ достигалось в 2 группах по-разному. В 1-м случае главную роль играла сумма баллов сразу 3 шкал или только шкалы практических действий опросника, тогда как у лиц с низким ППБ — количество баллов когнитивной и соматозогностической шкалы. Минимальные цифры показателя во 2-й группе, наоборот, являлись следствием незначительной суммы баллов набранных в 3 шкалах, а в 1-й — в соматозогностической и когнитивной шкалах опросника.

При анализе сопряженности ППБ с фактором возраста, пола, социальной принадлежности, уровня образованности испытуемых достоверной связи установлено не было. Прослежена лишь тенденция более частого присутствия среди пациентов с высоким уровнем ППБ тех, кто имел высшее или средне специальное образование ($p > 0,05$). Помимо этого, различий параметров эозинофилии мокроты и бронхиальной проходимости между группами на 1-м этапе обследования тоже не найдено. В связи с этим дополнительно выполнена оценка характера противовоспалительной коррекции рецидива на догоспитальном этапе лечения. Здесь мы исходили из того положения, что при возникновении обострения БА, усилении симптомов заболевания (если речь не идет об urgentных ситуациях) пациенты не сразу обращаются за медицинской помощью, но какое-то время пытаются самостоятельно (или совместно с лечащим врачом) облегчить свое состояние. От того, насколько правильно бывают организованы эти действия, зависит конкретная картина, которую и приходится фиксировать при первичном осмотре. Оказалось, что среди пациентов с высокими значениями ППБ чаще присутствовали лица, получавшие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в дозе < 800 мкг / сут. ($p < 0,03$). Что касается группы сравнения, то здесь наряду с высокой дозой иГКС (> 800 мкг / сут.) больные вынуждены были также применять системные ГКС (сГКС).

Единый подход базисной терапии рецидива БА в стационаре состоял в фиксированном повышении дозы иГКС (беклометазон, будесонид) на 50 % от предшествовавшей амбулаторной (но не менее чем до 800 мкг / сут.) и системных (преднизолон) — в 2 раза (но не менее чем на 5 мг / сут.). При отсутствии или недостаточной эффективности первоначально выбранного режима к 7-му дню наблюдения, дальнейшее лечение подбирали индивидуально, а данный факт включали в характеристику группы,

Таблица 1
Активность воспаления, бронхиальная проходимость и легочная гемодинамика у больных среднетяжелой БА с высоким и низким ППБ, получающих единую дозу ИГКС

Показатели	1-я группа, n = 13	2-я группа, n = 10	P
Эозинофилы мокроты, %	3,8 (0–6)	7,9 (2–9)	0,01*
ОФВ ₁ , %	78,4 ± 4,7	72,0 ± 5,1	0,033
PEP, с	0,09 ± 0,008	0,10 ± 0,009	0,009
AT, с	0,10 ± 0,006	0,10 ± 0,007	0,058
ET, с	0,36 ± 0,007	0,36 ± 0,008	0,124
СДЛА, мм рт. ст.	32,9 ± 2,1	35,5 ± 3,9	0,01
ДДЛА, мм рт. ст.	13,7 ± 1,9	15,2 ± 2,1	0,034

Примечание: PEP – время предизгнания правого желудочка; AT – время ускорения систолического потока в выносящем тракте правого желудочка; ET – время изгнания крови из правого желудочка; * – достоверность различий по критерию Манна–Уитни.

к которой клинический случай принадлежал. Оказалось, что во 2-й группе подобных отступлений было больше: 16 больным требовалась соответствующая коррекция, тогда как в 1-й – только 2 ($p = 0,036$). Значимых различий при окончании 1-го стационарного лечения показателей легочной гемодинамики между 1-й и 2-й выборками не установлено.

На 2-м этапе исследования (спустя 6 мес.) проведено изучение устойчивости ремиссии и стабильности первоначально достигнутого результата. В связи с отказом испытуемых или их своевременной неявкой для контрольного обследования 2-я группа сократилась на 4 человека. Об эпизодах ухудшения течения БА, имевшихся за полугодовой период, высказались 8 пациентов (47,1 %) 1-й и 6 (31,6 %) – 2-й группы. Небольшой процент в последнем случае, вероятнее всего, отражает не отсутствие обострений, а меньшую наблюдательность за своим состоянием у больных с низким ППБ, и наоборот, у пациентов с высоким ППБ должное внимание к себе позволяло регистрировать даже незначительные ухудшения (свидетельствовала об этом большая сумма баллов в соматонозогностической шкале оценки ППБ). Примечательно, что рецидив заболевания у 5 больных с низким саногенным потенциалом служил не только причиной повышения дозы на период ухудшения, но и поводом сохранения ее на таком уровне вплоть до момента контрольного наблюдения. У пациентов 1-й группы умение правильно манипулировать лекарственными средствами способствовало

краткосрочности такой коррекции и, следовательно, меньшей суточной дозе ИГКС, регистрируемой в соответствующий срок. Так, на момент повторного исследования число случаев, где беклометазон или будесонид соответствовали ≤ 800 мкг / сут. и > 800 мкг / сут., в 1-й выборке составило 13 и 4, а во 2-й – 10 и 9.

Известно, что подъем уровня эозинофилов в мокроте точнее характеризует обострение заболевания и, в среднем, на 6 нед. опережает клинические признаки рецидива [6, 7]. Тем не менее активная противовоспалительная тактика в предшествующий период значительно меняет значения показателя. В связи с этим проведено сравнение между группами только тех случаев, где пациенты накануне получали единую (≤ 800 мкг / сут.) дозу ИГКС и не использовали за 4 нед. до обследования сГКС. При таком подходе все изучаемые характеристики у лиц с высоким ППБ существенно отличались от значений 2-й группы, свидетельствуя о незначительной активности воспаления, меньшем нарушении бронхиальной проходимости и легочной гемодинамики ($p < 0,05$). Так, показатели эозинофилии, ОФВ₁, СДЛА, ДДЛА между группами различались на 51,9; 8,2; 7,3 и 9,9 % (табл. 1). Подобная ситуация являлась поводом для проведения коррекции противовоспалительной тактики (в т. ч. в условиях стационара) у 7 человек (36,8 %) с низким ППБ и только у 1 (5,9 %) – с высоким ($p > 0,05$).

Почти все больные перед прохождением ежегодной социальной экспертизы вынуждены были вновь

Таблица 2
Динамика изучаемых характеристик в группах сравнения за 10–12 мес. мониторинга БА

Показатели	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 19	p
Эозинофилы мокроты, %	7,9 (4–12)	10,3 (3–14)	0,099*
	6,5 (3–10)	9,1 (2–12)	0,125*
ОФВ ₁ , %	62,9 ± 7,9	64,0 ± 8,2	0,339
	76,8 ± 6,7**	65,6 ± 7,7	0,018
СДЛА, мм рт. ст.	37,9 ± 4,7	35,6 ± 5,0	0,228
	30,4 ± 3,9**	38,2 ± 4,6	< 0,001
ДДЛА, мм рт. ст.	16,3 ± 2,9	16,9 ± 3,1	0,368
	11,5 ± 2,7**	17,2 ± 3,0	< 0,001

Примечание: числитель – значения на 1-м этапе; знаменатель – в заключительный период; * – достоверность различий по критерию Манна–Уитни; ** – статистически значимые различия ($p < 0,01$) показателей в начальный и заключительный период.

обращаться за медицинским заключением к консультантам-пульмонологам и повторно госпитализировались. Это позволило провести контрольную регистрацию в группах через 10–12 мес. после 1-го осмотра. На 3-м этапе исследования нарушения бронхиальной проходимости и легочной гемодинамики у пациентов с высоким ППБ имели меньшую выраженность (табл. 2): СДЛА, ДДЛА у них в данный момент были немного ниже, чем во 2-й период наблюдения ($p > 0,05$), и существенно отличались от первоначальных данных ($p < 0,001$). В то же время у лиц с низким ППБ за все время мониторинга эти показатели незначительно возросли, достигнув для СДЛА уровня 38,2 мм рт. ст. По критерию эозинофилии мокроты, как и во время 1-го наблюдения достоверной разницы между группами не отмечено. Однако больные 2-й выборки добивались такого эффекта большей дозой ГКС на предшествующем амбулаторном этапе лечения. Так, 9 из них за 2–4 нед. до поступления в стационар принимали и ГКС ≥ 800 мкг / сут., а все остальные вынуждены были сочетать их с таблетированными ГКС. В 1-й группе 14 человек контролировали болезнь дозой ГКС ≤ 600 мкг / сут., 2 — 800 мкг / сут. и 1 пациент использовал преднизолон 5–7,5 мг / сут. Существенная разница тактики стероидной терапии определила невозможность проведения сравнения между выборками активности воспаления при одинаковом режиме предшествующего лечения, как это было выполнено на предыдущем этапе.

Обсуждение

Пациенты с высоким потенциалом преодоления болезни составляют малую часть в популяции изучаемой нозологии, на них приходится всего 7,2 % от всей выборки лиц с БА (235 человек). За короткое время первоначального наблюдения существенной разницы основных параметров тяжести рецидива у больных с высоким и низким потенциалом преодоления болезни не зафиксировано. Тем не менее то положение, что для получения одинаковых результатов пациентам 1-й группы требовалась меньшая доза ГКС, говорит о меньшей экспрессии у них рецидива БА. Другой особенностью заболевания у испытуемых с высокими значениями ППБ можно считать устойчивость ремиссии в ближайшие 6 мес. после выписки. У больных 2-й группы, наоборот, несмотря на одинаковую тактику ГКС-терапии, активность воспаления, бронхиальная обструкция и легочная гипертензия были выше. Существенная нормализация гемодинамики в малом круге кровообращения к окончанию срока мониторинга в 1-й группе является важным аргументом, свидетельствующим о доброкачественной трансформации течения БА у лиц с высоким потенциалом преодоления болезни. Факт отсутствия разницы между группами показателя эозинофилии мокроты к 10–12 мес. наблюдения не может препятствовать такому сужде-

нию. Дело в том, что перестройка гемодинамики в системе легочной артерии при бронхообструктивных заболеваниях больше отражает долгосрочные процессы и потому является интегральной величиной многих патогенных и саногенных механизмов, а эозинофилия мокроты — атрибут скорее лабильных, скоротечных процессов и механизмов (мы уже показали, как влияет на него конкретная тактика терапии ГКС) [8, 9].

Говоря о самом феномене преодоления болезни, следует признать, что многие больные пытаются собственными усилиями облегчить свое состояние. Сюда входят поиски более эффективных, современных способов лечения, мероприятия, способствующие восстановлению спровоцированных функций организма, и т. д. Помимо умения грамотно осуществлять медикаментозную терапию, главным отличием испытуемых с высоким ППБ является построение и последовательное выполнение программы нелекарственного воздействия на болезнь (подобные пособия определили высокую сумму баллов шкалы практических действий опросника). Все пациенты 1-й группы помимо рационализации приема противовоспалительных и бронхолитических средств (достигнутой на этапе 1-й госпитализации) регулярно практиковали занятия лечебной физкультурой и физиотерапевтические процедуры. В программу входили оздоровительный бег, плавание, быстрая ходьба, упражнения на домашнем велотренажере (для больных, чувствительных к изменениям температуры и влажности атмосферного воздуха), закаливание, лечебный массаж (в т. ч. вибрационный и вакуумный типы массажа грудной клетки), регуляция пищевого режима. Так, аэробный тренинг у 12 из них превышал 5 ч в нед., 5 человек чрезвычайно последовательно соблюдали диету с уменьшением нутритивной нагрузки (редуцированные диеты, практика православных постов). Использование больными приведенного комплекса вспомогательной терапии способствовало тому, что почти все из них смогли перейти на иГКС (будесонид, беклометазон) и полностью отойти от приема сГКС (исключение составил 1 пациент, не сумевший по финансовым возможностям получать иГКС).

Самостоятельная деятельность пациентов с низким ППБ сводилась преимущественно к использованию лекарственных трав, применению продуктов пчеловодства (прополис, пчелиный воск), закаливанию, санаторно-курортному лечению, занятиям по системе Бутейко. Все указанные мероприятия отличались своей непродолжительностью и эпизодичностью (особенно это касается последнего метода, когда в силу своей психологической обременительности выполнение дыхательных упражнений у больных не превышало 1 мес.).

Легко заметить, что практические действия у лиц 1-й группы, помимо настойчивости в их выполнении, требуют от человека значительных усилий (или работы — в интерпретации понятия как физической категории), ведь одно дело — применение фитопре-

парата, а другое — получасовая нагрузка на велотре-нажере.

В нашей работе влияние некоторых факторов на результаты мониторинга (окологодовые или годовые ритмы биологических функций, колебания метеорологического фона) допустимо не учитывать. Объясняется это тем, что обе группы (их составляли жители 2 соседних областей — Курской и Белгородской) сформированы не сразу, но в течение 3 лет, по мере отбора на протяжении всего календарного года (исключая 2 летних месяца — период отпусков); так же вариабельны были сроки контрольных обследований.

В заключение необходимо остановиться на особенностях ситуаций, которые возникают во время регистрации величины ППБ. Так, при использовании соматозогностической и когнитивной шкал опросника большую роль в получении значений ППБ играет осведомленность человека в медицинских вопросах, то, насколько он владеет объективной информацией о своем заболевании. Значительное количество пунктов предполагаемых ответов прямо или косвенно связаны с данным фактором. Понятно, что уровень знаний о болезни зависит в т. ч. и от общей образованности самого испытуемого. Это должно было бы вносить существенные трудности в изучение ППБ у конкретного больного и снижать объективность метода. Для того чтобы отвергнуть такие опасения и подтвердить надежность предлагаемого способа оценки саногенной активности человека, нами использован подход, когда такого рода "помехи" имеют наибольшее воплощение. Речь идет о тех клинических случаях, где пациент — медицинский работник, чья информированность о патологии по определению всегда выше.

Среднее значение ППБ у врачей, страдающих БА (7 человек), соответствовало 2,12 у. е. (колебания — от 1,59 до 2,59) и практически не отличалось от средних цифр показателя всех остальных пациентов 2-й группы. Максимальный уровень ППБ (2,59 у. е.) установлен всего у 1 пациентки (врач-лаборант), где основную роль имели пункты опросника, свидетельствующие о знании человеком своей болезни, но не разделы шкалы практических действий. Иными словами, хорошей информированности о заболевании еще не достаточно, чтобы самостоятельно разработать и осуществлять комплекс оздоровительных мероприятий, которые наряду с основной лекарственной терапией повысили бы эффективность лечения.

Самый низкий ППБ регистрировался в тех случаях, когда врач не имел должных сведений о БА. Последний факт являлся не столько результатом малого интереса человека к своей болезни, сколько следствием страха узнать плохую новость о патологии, которая бы нарушила ту относительную стабильность "существования" его и болезни. Например, 2 пациента преднамеренно избегали всяких новых сведений о заболевании, тем более не пытались выйти за рамки прежних, устаревших принципов лечения (они по-прежнему применяли неселективные β -симпто-

митетики, таблетированный эуфиллин, сГКС, а о существовании более эффективных ингаляционных препаратов с минимальной биодоступностью узнали только из лекций на курсах профессиональной подготовки ФУВ). Среди врачей не было ни одного, кто бы пытался активно влиять на свое состояние с включением кроме медикаментозных средств способов повышения неспецифической устойчивости организма. Все действия сводились только к санаторно-курортному лечению, кратковременной фито-, аэроионотерапии. В тоже время врачи стремились на себе проверить эффективность ряда новых, "модных" методик терапии, не углубляясь в смысл и конкретную их обоснованность: 3 получали экстракорпоральные способы лечения, 2 (при явно сочетанной форме и длительном анамнезе БА) настойчиво практиковали специфическую иммунную терапию.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что высокий потенциал преодоления болезни позитивно влияет на качество противорецидивного лечения, а в долгосрочной перспективе — на эволюцию средней степени тяжести БА. Включение в диагностическую программу изучения величины ППБ позволяет дифференцировать больных БА на прогностически благоприятный и неблагоприятный тип течения заболевания, а значит, рационализировать лечебную (фармакологическую и немедикаментозную) тактику, снизить вероятность агрессивного развития болезни и формирование осложнений (в первую очередь легочной гипертензии и хронического легочного сердца).

Литература

1. Vila G., Nollet-Clemencon C., Blic J. et al. Assessment of anxiety disorders in asthmatic children. *Psychosomatics* 1999; 40 (5): 404–413.
2. Пауль К., Рад М., Бройтугам В. Психосоматическая медицина: Пер. с англ. М.: Гэотар Медицина; 1999.
3. Cochrane G. Compliance in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (56): 239–242.
4. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
5. Pizzichini M., Pizzichini E., Clelland L. et al. Sputum in severe exacerbation of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1501–1508.
6. Pizzichini M., Pizzichini E., Clelland L. et al. Prednisone dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 15–21.
7. Holz O., Kips J., Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 355–359.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1.
9. Polosa R., Renaud L., Cacciola R. et al. Sputum eosinophilia is more closely associated with airway responsiveness to bradykinin than methacholine in asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 551–556.

Поступила 07.07.04
© Третьяков А.Ю., 2005
УДК 616.248-092

Сравнительная эффективность отечественных бронхолитических средств в терапии бронхиальной астмы с учетом влияния патогенных факторов заболевания

Саратовский государственный медицинский университет, Саратовский военно-медицинский институт

A.V.Skorlyakov, T.G.Shapovalova, M.M.Kirillov, V.V.Arzhnikov

A comparative efficacy of Russian bronchodilating drugs in therapy of asthma with regards to pathological agents

Summary

We examined 364 asthma patients while treated in the Saratov pulmonary centre from 1989 to 2002. The aim of the work was to improve medication course programs including Russian oral bronchodilating drugs. The coefficient of harmony of changes which indicates a rate and synchrony of dynamics of clinical and laboratory parameters under a therapy was calculated using the method of regressive-and-graphic ratio. Severity of acute asthma exacerbation and, at less extent, severity of asthma course were proven to exert decisive influence upon results of the therapy.

Резюме

Обследованы 364 больных бронхиальной астмой (БА), находившихся на лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова в 1989–2001 гг. Исследование проводилось с целью оптимизации тактики применения курсовых медикаментозных программ с использованием пероральных бронхолитических средств отечественного производства. Методом регрессионно-графических соотношений разработан коэффициент гармоничности изменений, характеризующий быстроту и синхронность динамики клинико-терапевтических и лабораторно-инструментальных показателей на этапах терапии. Получены доказательства решающего влияния на полноту и качество результатов лечения, степени выраженности обострения БА и, в несколько меньшей мере, степени ее тяжести.

Высокий уровень заболеваемости (по различным данным, от 1 до 10 % всего населения планеты), в т. ч. среди лиц трудоспособного возраста, возводит бронхиальную астму (БА) в ранг актуальной медико-социальной проблемы [1, 2]. Увеличение числа летальных исходов, случаев инвалидизации дает основание считать, что использование новых методов и средств противоастматической терапии не всегда приносит ожидаемые результаты [3, 4]. Внедрение в практику современных лекарственных средств лечения БА не всегда сопровождается необходимой сравнительной оценкой их эффективности и результативности*. При в целом положительной характеристике их действия не разработана стройная критерийная база для проведения такого анализа [5, 6]. Кроме того, результативность современных отечественных бронхолитиков — Теопека, Сальгоса — изучена недостаточно полно, курсовой подход к их применению учитывался лишь в единичных работах [7, 8].

Выбор указанных лекарственных препаратов связан не только с наибольшей степенью разработки их эффективности, но и ввиду недоступности для большинства населения, особенно в сельской местности, современных ингаляционных пролонгированных β_2 -агонистов.

Мало изучены оптимальные и нежелательные сочетания этих средств с препаратами базисной терапии БА, не разработаны схемы рациональной последовательности включения их в курсовые медикаментозные программы (КМП), а также возможности прогнозирования результатов лечения. Практически отсутствуют данные о сравнительной оценке эффективности и результативности КМП с учетом совокупности влияния патогенных факторов БА: степени тяжести, степени выраженности обострения и клинико-патогенетического варианта.

Настоящее исследование проводилось с целью оптимизации тактики применения КМП с включением бронхолитических средств отечественного производства у больных БА на основе комплексной оценки их сравнительной эффективности и результативности. Были обследованы 364 больных БА, находившихся на лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова в 1989–2001 гг. Средний возраст пациентов составил 41,5 года. Из них мужчин было 76 (20,9 %), женщин — 288 (79,1 %). У большинства больных продолжительность заболевания превышала 3 года и преобладал неаллергический вариант БА (в 51,8 %); соответственно частота случаев аллергической астмы составила 14 %, смешанной —

* — Под термином "результативность" мы подразумеваем оценку быстроты и содружественности динамики КТП (клинико-терапевтических показателей) и ЛИП (лабораторно-инструментальных показателей) в течении БА на этапах клинического наблюдения, под термином "эффективность" — оценку быстроты динамики только КТП на этих же этапах.

34,2 %. Частота сопутствующей патологии не превышала 17 %. Лица с тяжелыми заболеваниями внутренних органов в число обследуемых не включались.

На догоспитальном этапе больные легкой и средне-тяжелой БА (БАЛТ, БАСТ без сГКС — 116 человек) получали β-адреномиметики (В-АМ) короткого действия и Эуфиллин, больные среднетяжелой, в ряде случаев (БАСТ с сГКС — 173 человека) и тяжелой БА (БАТТ — 75 человек) — системные глюкокортикоиды (сГКС) — В-АМ и Эуфиллин. Часть больных (24 — с БАЛТ, 60 — с БАСТ, 21 — с БАТТ) получали флунизолид.

На 3–5-е сут. пребывания в стационаре больным назначались КМП, включавшие в себя пероральные бронхолитические средства отечественного производства — Эуфиллин, Теопек, Сальгос. При этом количество больных внутри групп БАЛТ, БАСТ и БАТТ, получавших различные бронхолитические средства, было приблизительно равным. Больным БАЛТ (1-я группа), в среднем, в течение первых 3–5 сут. назначались инфузии Эуфиллина. Больным БАСТ в течение 1–2 нед. наряду с приемом одного из вышеобозначенных бронхолитиков проводились инфузии сГКС и Эуфиллина (2-я группа) и в ряде случаев назначался преднизолон в дозе 20 мг / сут. (3-я группа). Больные БАТТ (4-я группа) получали пероральные сГКС, в среднем — 25–30 мг / сут.

Пациенты обследовались трижды: при поступлении в стационар — непосредственно перед назначением КМП, на 10–15-е сут. (на высоте медикаментозной нагрузки) и на 20–25-й дни — перед выпиской из стационара.

В 3,5 % случаев среднетерапевтическая суточная доза перорального бронхолитического средства была уменьшена, а в 8 % случаев бронхолитический препарат был отменен ввиду выраженного побочного действия.

При анализе результативности курсовой медикаментозной терапии различными КМП использовались как клиничко-терапевтические показатели (КТП), включающие в себя оценку тяжести дыхательной недостаточности, количественную и качественную характеристику приступов удушья, продолжительность межприступных промежутков, выраженность бронхообструкции, по данным аускультации легких, характер и количество отделяемой мокроты, суточную потребность в ингаляциях В-АМ, необходимость в экстренной и плановой инфузионной терапии Эуфиллином и сГКС, так и лабораторно-инструментальные показатели (ЛИП), в т. ч. характер и степень нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), выраженность общевоспалительного синдрома (по определению лейкоцитарного индекса интоксикации, СОЭ, уровню среднемолекулярных пептидов плазмы крови), тип кровотока (исследование центральной гемодинамики), состояние вегетативного тонуса (по индексу Кердо и вегетативному показателю ритма (ВПР) и выраженность аллергического воспаления (на основе клинической симптоматики, результатов специфических аллергологических проб, уровня эозинофилии крови).

Алгоритм оценки степени выраженности обострения БА предполагал оценку КТП и ЛИП в баллах согласно специально разработанным шкалам. Сравнительная оценка результативности лечения больных БА в группах осуществлялась на основе анализа динамики изначально измененных КТП и ЛИП, а также методом качественного анализа по индивидуальным результатам лечения больных в каждой группе. Для упрощения оценки, учитывая множественность использованных критериев, а именно — 21, нами был разработан коэффициент гармоничности изменений, характеризующий быстроту и синхронность динамики КТП и ЛИП на этапах терапии и представляющий собой соотношение скоростей изменений средних величин суммарных КТП и ЛИП:

$$K_g = \frac{\text{скорость клиничко-терапевтических изменений}}{\text{скорость лабораторно-инструментальных изменений}}$$

Методом регрессионно-графических соотношений вариационного ряда показателей K_g в динамике БА были определены пределы их диагностических значений. При этом варианты соотношений динамики КТП и ЛИП были следующими:

1. Отсутствие динамики показателей (такой вариант имел место в ряде случаев на 1-м этапе наблюдения).
2. Прекращение динамики изменений КТП и ЛИП (такой вариант отмечался в ряде случаев на 2-м этапе наблюдения).
3. Дисгармоничность динамики исследуемых показателей: разнонаправленные соотношения скоростей динамики КТП и ЛИП.
4. Асинхронность динамики показателей: отмечаются значительные различия в темпе изменений.
5. Динамика КТП и ЛИП носит характер содружественного улучшения.
6. Динамика КТП и ЛИП носит характер содружественной нормализации.

Отрицательные значения K_g свидетельствовали о дисгармоничной (разнонаправленной) динамике КТП и ЛИП, положительные ($< 0,35$ и $> 2,5$) — о ее асинхронности и, зачастую, об отставании динамики ЛИП по отношению к КТП, и положительные (от 0,5 до 2,5) определяли синхронность и содружественность изменений (таблица).

Отмечено, что при БАЛТ и БАСТ без сГКС наиболее быстрая клиническая динамика была характерна для Сальгоса, но при этом на 1-м этапе обследования отмечался большой процент дисгармоничных соотношений анализируемых показателей, вероятно, вследствие избыточной стимуляции ВНС и ЦГД, явившейся причиной множества побочных эффектов, в ряде случаев приведших к отмене препарата (о чем указано ранее). Однако эти явления практически нивелировались на 2-м этапе, о чем свидетельствует и наибольший процент (50) полных ремиссий (с нормализацией всех параметров лабораторно-инструментального блока) при использовании этого препарата в составе КМП (по данным качественного анализа — в 60,9 % случаев).

Характер динамики соотношений скоростей изменений КТП и ЛИП при БА на этапах обследования (%)

Группа	Варианты КМП	Варианты динамики КТП и ЛИП в течение БА									
		Без динамики	Прекращение динамики	Дисгармоничность		Асинхронность		Содружественное улучшение		Содружественная нормализация	
				Этапы		Этапы		Этапы		Этапы	
				1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й
1-2	Эуфиллин	2,9	5,9	23,5	5,9	44,1	26,6	8,8	20,6	17,6	44,1
	Теопек	2,8	5,7	25,7	17,1	42,8	40,0	28,7	14,4	—	22,8
	Сальтос	—	—	42,3	—	38,5	34,6	15,4	15,4	3,8	50,0
3	Эуфиллин	—	—	20,0	12,5	55,0	35,0	22,5	25,5	2,5	27,5
	Теопек	—	—	18,2	9,1	61,8	49,1	12,7	16,4	7,3	25,4
	Сальтос	—	—	23,7	13,4	55,9	48,8	16,9	17,5	3,5	20,3
4	Эуфиллин	2,9	—	14,8	11,8	58,8	50,0	23,5	23,5	—	14,7
	Теопек	—	8,3	8,3	8,3	66,7	41,7	25,0	25,0	—	16,7
	Сальтос	—	—	8,7	8,7	61,0	60,9	26,1	17,4	4,2	13,0

Для Эуфиллина было характерно более постепенное, медленное развитие эффекта, но он был менее дисгармоничным и асинхронным. При этом достигнутый результат был несколько худшим, чем при использовании Сальтоса — полная ремиссия достигнута в 44,1 % случаев (по данным качественного анализа — в 48,5 %).

При приеме Теопека отмечался высокий процент дисгармоничности в силу стимулирующего действия на ВНС и ЦГД как на 1-м, так и на 2-м этапах обследования, но все же в значительно меньшей мере, чем при применении Сальтоса. Это происходило вследствие значительного запаздывания динамики ЛИП (процент полных ремиссий в этой группе составил 22,8; по данным качественного анализа — 38,5). В целом при БАЛТ наиболее быстрый и лучший эффект достигался при приеме Сальтоса.

При БАСТ с сГКС высокий процент дисгармоничности динамики КТП и ЛИП на 1-м этапе обследования был характерен для всех КМП также вследствие стимулирующего воздействия терапии на ЦГД и ВНС, но это отношение было менее заметным, чем в группах БАЛТ и БАСТ без сГКС. Асинхронность отмечалась как на 1-м, так и на 2-м этапах во всех группах, что свидетельствовало об определенном и значительном отставании улучшений ЛИП. В целом при БАСТ с сГКС были отмечены значительно худшие результаты в достижении полных ремиссий, чем при БАЛТ и БАСТ без сГКС; соответственно — 20,3 % при КМП с включением Сальтоса (по данным качественного анализа — в 20,8 %), от 25,4 % до 27,5 % — при использовании Теопека и Эуфиллина (по данным качественного анализа — от 27,5 % до 31,3 %). Заметного преимущества какой-либо КМП выявлено не было.

При БАТТ динамика показателей на 1-м этапе была наименее дисгармоничной вследствие более вялого реагирования ЛИП на проводимую терапию. Гиперсимпатикотония и существенные изменения параметров ЦГД отмечались лишь в единичных случаях. Асинхронность в значительной степени отмечалась во всех группах лечения как на 1-м, так и на

2-м этапах вследствие очень медленного улучшения измененных ЛИП. В целом яркого преимущества в результативности какой-либо из использованных КМП выявлено не было, однако, судя по результатам (см. таблицу), необходимо отметить некоторое, хотя и незначительное, преимущество Теопека по уровню достижения полных ремиссий, по сравнению с Эуфиллином и особенно с Сальтосом. Вероятное объяснение этому — снижение рецепции и торможение реагирования В-системы у больных БАТТ вследствие биохимических и структурных изменений субстрата бронхиального дерева. У Теопека, как известно, основной бронхолитический эффект опосредован миорелаксирующим действием.

В целях наибольшей достоверности решения основной задачи исследования последовательно проводилось несколько "внутренних" типов анализа для всех 4 групп, но и при этом основным принципом объединения больных в подгруппы были степень тяжести заболевания и характер проводимой терапии (КМП): 1-й — тип анализа без учета вариантности БА (общий сравнительный анализ); 2-й — с учетом вариантности БА (доказательный анализ влияния варианта БА на результаты лечения); 3-й — без учета вариантности БА, но с учетом степени выраженности обострения заболевания (доказательный анализ влияния степени выраженности обострения заболевания на результаты лечения); 4-й — заключительный анализ — с учетом всех указанных патогенных факторов БА с последующим определением корреляционных связей КТП и ЛИП и выявлением достоверных критериев, определяющих результативность терапии БА.

В целом проведенное исследование позволило констатировать:

1. При БАЛТ различной вариантности наиболее быстрый клинический эффект достигался при приеме Сальтоса (отсутствие каких-либо симптомов БА к концу госпитализации отмечено у 55 % больных неаллергической БА и СБА и у 87 % — при АБА), при этом у больных с неаллергической БА

достигнутый результат был более быстрым и полным, тогда как при СБА (смешанной БА) полнота развития результата запаздывала при всех КМП, а при аллергической БА наилучшая результативность была достигнута при приеме Теопека (высокие результаты были достигнуты в 75 %, тогда как при приеме Сальтоса — в 50 %, Эуфиллина — в 60 %). В целом наилучшая эффективность и результативность достигались у больных АБА.

- При БАСТ без сГКС влияние варианта БА на результаты лечения было столь же закономерно, но прослеживалось значительно меньше.
- При БАСТ с сГКС и БАТТ влияние варианта БА и используемых КМП на исход лечения практически не прослеживалось. Больных с чисто атопической формой БА среди больных БАТТ не было. При всех КМП было отмечено запаздывание динамики ЛИП и значительно худшие результаты, чем при БАЛТ и БАСТ без сГКС, однако по числу полных ремиссий в течении БА необходимо отметить некоторое преимущество Теопека и Эуфиллина при неаллергической БА. Высокие результаты лечения в этом случае были достигнуты в 21–22 % случаев, тогда как при приеме Сальтоса — в 16,7 %. При СБА существенных различий в результативности КМП не было. При АБА лучший результат получен при приеме Теопека (в 44,5 %), тогда как при использовании Сальтоса он достигался лишь в 22 % случаев.
- Было доказано, что наилучшая результативность была характерна для лечения больных БАЛТ и БАСТ без сГКС (38,5–60,9 % полных ремиссий) и значительно худшей — при БАСТ с сГКС (соответственно — 20,8–32,5 %) и БАТТ (9,1–16,7 %).
- Результативность проведенного комплексного лечения зависела от степени тяжести заболевания и степени выраженности обострения и в меньшей мере — от вида бронхолитика в составе КМП.
- Все используемые пероральные бронхолитические средства в той или иной степени сопровождались побочными действиями, связанными с гиперсимпатикотонией (сердцебиение, тремор, нарушение сна, повышенная возбудимость) и возникновением симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, боль в эпигастральной области). Это требовало корректировки лечения, а в ряде случаев — отмены препарата. Наиболее часто (в 12,5–14,3 %) побочные действия отмечались при применении Сальтоса, особенно при АБА.

В процессе обобщения полученных результатов доказано следующее:

- Быстрота достижения положительного результата лечения больных БА прежде всего зависит от степени выраженности обострения: чем оно более выражено, тем хуже результаты лечения больных в стационарный период.
- На качество лечения в целом (полноту и синхронность) определяющее влияние оказывала степень тяжести самой БА.

- При БАЛТ и БАСТ без сГКС существенное влияние на результативность лечения оказывает клинико-патогенетический вариант БА: при АБА она значительно выше, чем при неаллергической и смешанной астме.
- Достоверными маркерами прогнозируемой эффективности лечения (по данным корреляционного анализа) служат следующие факторы: степень дыхательной недостаточности, суточное количество, тяжесть и длительность приступов удушья, продолжительность межприступных промежутков, сроки наступления неполной ремиссии, суточные дозы Эуфиллина и длительность проводимого курса его внутривенных инфузий.
- Выбор бронхолитика перорального применения (особенно Сальтоса) должен быть обоснован с учетом противопоказаний, возможных побочных действий, а предпочтительность выбора — с учетом факторов БА, что показали результаты проведенного анализа.

Получены доказательства решающего влияния на формирование и качество общего результата лечения БА — в первую очередь степени выраженности обострения заболевания и, несколько в меньшей мере, степени ее тяжести. В результате анализа большого клинического материала были выработаны критерии, методики и алгоритмы анализа эффективности и результативности лечения, что дает врачу возможность комплексной и своевременной оценки состояния больного и принятия правильных и своевременных решений по тактике ведения больного БА.

Литература

- Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
- Hannaway P.J. Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (1, pt 2): 94.
- Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. "Global Asthma control": возможно ли достижение целей терапии? Аллергология 2001; 1: 15–20.
- Paskam S. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15 (1): 233.
- Сильвестров В.П. Некоторые дискуссионные замечания к материалам международного консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы (письмо в редакцию). Рос. мед. журн. 1996; 2: 16–18.
- Ермаков В.С., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Фармакоэкономическая и клиническая эффективность применения отечественных противоастматических средств. Пульмонология 1997; 3: 65–70.
- Титова Е.В. Фармакокинетика, фармакодинамика и клиническая эффективность отечественных пролонгированных препаратов теофиллина и салбутамола у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
- Смирнова Н.А., Кузнецов А.Н. Опыт использования отечественных противоастматических препаратов. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. док. М.; 1999. 256, № 36. 14.

Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



- Один ингалятор вместо двух
- Контроль над астмой достигается на меньших дозах стероидов
- Турбухалер
- Быстрое облегчение симптомов
- Гарантированный прием базисной терапии иГКС
- Гибкое дозирование
- Возможность однократного приема



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
180/4,5 мг / доза, 80/4,5 мг / доза

СОСТАВ: Каждое доставляемое дозе (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты будесонид 180 мкг/доза и формотерол фумарат дигидрат 4,5 мкг/доза. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 180/4,5 мкг/доза (неограниченная ингаляция) доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующая монопрепарата Турбухалер, т.е. будесонида 200 мкг/доза (неограниченная ингаляция) и формотерола 6 мкг/доза (неограниченная ингаляция). Соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 мкг/доза (неограниченная ингаляция).

ПОКАЗАНИЯ: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда пациентам необходимо использовать комбинацию препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонистов длительного действия), в частности пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" в таких пациентах, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

ХОБЛ: Симптоматическая терапия у пациентов с легкой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) < 80% от расчетного нормального уровня) и с повторяющимися обострениями в выходные, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

Взрослые и подростки (12 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза и 180/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

ХОБЛ, Взрослые: 2 ингаляции Симбикорта Турбухалера 180/4,5 мг / доза два раза в день.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечаются в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются тахикардия, головная боль, раздражение глаз. β_2 -агонистов может вызывать побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти эффекты обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной текстом инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, корп. 2-5. Тел.: (095) 799 56 99

А.Г.Малявин

Использование физических факторов в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой

ГУ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва

A.G.Maliavin

Physiotherapeutic methods in treatment and rehabilitation of the patients with asthma

Summary

Effect of different physiotherapeutic methods (transcranial electromagnetic stimulation combined with other positions of electrodes (adrenal glands, spleen, thymus or thyroid gland); transcranial electric impulse therapy; cryomassage of the chest; interval normobaric hypoxic training and silvinitic speleotherapy) on clinical signs, blood and sputum laboratory parameters, immune and endocrine systems, spirometric, echocardiographic and cardiointervallographic parameters were investigated in 308 patients with moderate asthma.

As a result efficacy of the methods was evaluated and differentiated indications for their administration were developed with regards to characteristic features of the disease and co-morbid status.

Резюме

Изучено влияние различных видов физиотерапевтических воздействий (комбинированные электромагнитные воздействия трансцеребрально и на области надпочечников, селезенки, тимуса и щитовидной железы; электроимпульсных трансцеребральных воздействий; криомассажа грудной клетки; интервальной гипоксической тренировки и сильвинитовой спелеотерапии) на динамику клинических параметров, лабораторных показателей анализов крови и мокроты, иммунологических и эндокринных показателей, данных спирометрии, эхокардиографии и вариационной кардиоинтервалографии у 308 больных среднетяжелой бронхиальной астмой. На основании полученных результатов определена эффективность изученных методик, разработаны дифференцированные показания к их назначению с учетом особенностей течения заболевания и сопутствующей патологии.

Актуальность проблемы

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании патогенеза бронхиальной астмы (БА), и это позволило выработать согласованную концепцию лечения, в которой основной упор сделан на базисную медикаментозную терапию, что вполне оправдано с точки зрения современных взглядов на сущность заболевания [1]. В то же время в клинической практике хорошо известны ситуации, когда при наличии сопутствующей патологии, плохой переносимости, тахифилаксии, побочных эффектов или иных причин применение медикаментов ограничено или желательна его минимизация, что и может быть решено путем включения в лечебно-реабилитационную программу средств физиотерапии.

Как показывают многочисленные исследования, физические факторы способны внести весомый вклад в процесс лечения и реабилитации больных БА. Комплексное действие физических факторов достигается, с одной стороны, их физическими особенностями, проникающей способностью, адекватностью физическим процессам в организме и возможностью влияния на регулирующие системы [2], а с другой — оно предопределено многофакторностью аллергического воспаления при БА и заинтересованностью разнообразных систем организма в их реализации. К сожалению, многие предложенные методики физической терапии БА представлены без сравнительного анализа и определения четких критериев их назначе-

ния. Мало публикаций по длительному наблюдению результатов использования физиотерапии, что не позволяет объективно определить ее возможности и эффективность в сочетании с медикаментозной терапией. В то же время, не противопоставление лекарственной и немедикаментозной терапии БА, а их разумное сочетание, учитывая свойственное физическим факторам длительное последствие, а также немаловажный психологический аспект, дает возможность существенно повысить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий [3].

Объектами изучения в настоящей работе стали разные по своей сущности и механизмам действия физические факторы. Их анализ в одной статье позволяет не только осуществить простое сравнение эффективности при БА, но и получить полезные сведения об особенностях их применения, возможных специфических показаниях в зависимости от фазы, степени тяжести и особенностей течения заболевания, от сопутствующей патологии, оценить длительность последствия и способность влиять на характер течения БА. В практическом плане по результатам исследования может быть осуществлен выбор наиболее адекватной методики для включения в лечебно-реабилитационную программу, сочетающую базисную медикаментозную терапию и различные физические факторы, что важно с точки зрения оптимизации лечения.

Цель исследования — изучить влияние физических факторов, определить их роль, место и эффективность в процессе лечения и реабилитации больных БА в зависимости от варианта течения, степени тяжести патологического процесса и сопутствующей патологии.

Дизайн исследования

Проведено открытое когортное проспективное исследование, в котором методом простой рандомизации больные были разделены на клинически сопоставимые группы. Всем больным назначали адекватную базисную медикаментозную терапию и курс лечебной физкультуры. Клинические, инструментальные и лабораторные исследования проводили в 3 этапа: до лечения, после курса лечения и в отдаленный период через 6–12 мес.

Характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач обследованы 308 больных БА в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем — $43,2 \pm 5,2$ года) с давностью заболевания от 1 до 22 лет (в среднем — $8,1 \pm 2,1$ года). Основные сведения представлены в табл. 1.

Методики исследования

Исследования проводили с использованием стандартизованных индивидуальных карт. Клинически оценивали количество приступов экспираторного диспноэ, провоцирующие их факторы, одышку вне приступов, характер кашля и количество используемых медикаментов. Всем больным проводили ис-

следование ФВД с анализом кривой "поток—объем" на компьютерных спироанализаторах *Fukuda* и *Pulmo-test*, ЭКГ; оценивали клинический анализ крови и мокроты, биохимический анализ крови с определением уровней СРБ гексоз-орциновым методом, фибриногена, церулоплазмينا модифицированным методом Ревина, серотонина методом *Snyder* в модификации *В.И.Кулинского* и *А.С.Костюковской* и гистамина методом Шора.

Иммунологическое исследование включало в себя определение содержания в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по *G.Mancini*, Т- и В-лимфоцитов методом розеткообразования по *M.Jondal et al.* и субпопуляций Т-лимфоцитов по методу *Moretta et al.* Проводили также реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с фитогемагглютинином.

По показаниям проводили рентгенологические исследования органов грудной клетки. У больных 1-й группы (комбинированные воздействия ЭМВ) радиоиммунологически определяли в периферической крови содержание АКТГ, альдостерона и кортизола. У больных 2-й группы (СМТ-электросон) дополнительно проводили УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) и радиоиммунологическое исследование содержания в периферической крови кортизола, трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, тиреоглобулина, тироксинсвязывающего глобулина и антител к тиреоглобулину. Больным 4-й группы (ИГТ) дополнительно назначали ЭхоКГ и кардиоинтервалографию.

Полученные результаты проанализированы с использованием методов вариационной статистики с учетом числа параметров и их распределения (параметрический тест Стьюдента, непараметрический тест Вилкоксона, коэффициент корреляции Пирсона) на основе компьютерной программы *Statistica*.

Таблица 1
Характеристика обследованных больных

Признаки	Количество больных
Пол	
мужской	123 (39,9 %)
женский	185 (60,1 %)
Возраст (лет)	
15–25	36 (11,7 %)
26–45	89 (28,9 %)
46–55	120 (39 %)
56–67	63 (20,5 %)
Клинико-патогенетический вариант	
экзогенный	240 (77,9 %)
эндогенный	68 (22,1 %)
Фаза заболевания	
обострение	95 (30,8 %)
неполная ремиссия	213 (69,2 %)
Тяжесть течения заболевания	
легкая	46 (14,9 %)
среднетяжелая	262 (85,1 %)
Сопутствующие заболевания	
ХОБЛ	152 (49,4 %)
тиреоидит	108 (35,1 %)
поллиноз	87 (28,2 %)
гипертоническая болезнь	64 (20,8 %)
ИБС	47 (15,3 %)

Подразделение больных на группы и описание лечебных методик

В группе сравнения (32 больных), сформированной методом случайной выборки, помимо базисной медикаментозной терапии и лечебной гимнастики назначали ложные процедуры электромагнитной или электроимпульсной терапии без включения выходной мощности аппаратов.

Больным 1-й группы назначали трансцеребрально ЭП УВЧ (27,12 МГц). Конденсаторные пластины диаметром 12 см от аппарата "Ундатерм 80-1" располагали битемпорально с фиксированным зазором по 2,5 см с каждой стороны. В течение первых 3 процедур время воздействия увеличивали последовательно от процедуры к процедуре — 5–15 мин, используя 4-ю ступень мощности аппарата, затем повышали ступень мощности на 1 градацию и также последовательно увеличивали продолжительность воздействия, затем еще увеличивали ступень мощности (6-я ступень, 60 Вт) и также довели длительность

процедур до максимальной (15 мин), затем с этими параметрами проводили последующие процедуры. На курс назначали 20 процедур ежедневно. Через день (на курс — 10 процедур) через 15 мин после процедур трансцеребрального воздействия ЭП УВЧ дополнительно проводили процедуры ДМВ-терапии (ЭМП СВЧ, 460 МГц, 3-я ступень мощности (35–40 Вт) аппарата "Волна-2") продолжительностью по 10 мин. Прямоугольный излучатель 16 x 35 см располагали с зазором 3–5 см у больных группы 1А (35 пациентов) над поясницей, на уровне Th10–L4, над областью проекции надпочечников, у больных группы 1Б (59 пациентов) — над областью проекции селезенки, косо вдоль X–XII ребер — между переднеподмышечной и заднеподмышечной линиями, у больных группы 1В (7 пациентов) — над областью проекции тимуса и ЩЖ, над передней поверхностью шеи и верхней частью грудины.

2-я группа была разделена на 2: в подгруппу 2А (31 пациент) вошли больные БА без сопутствующей патологии ЩЖ, а в подгруппу 2Б (34 пациента) — больные БА с сопутствующими заболеваниями ЩЖ. Всем этим больным на фоне базисной терапии назначали по 10–12 ежедневных процедур трансцеребрального (глазнично-сосцевидное расположение электродов) воздействия СМТ от аппарата "Амплипульс-5". Использовали переменный режим, III род работы, соотношение длительности посылок и пауз 1 : 1,5, частоту 30 Гц, глубину модуляций 59 %, силу тока — до достижения ощущения вибрации под электродами (в среднем — 2–2,5 мА), время воздействия — 15 мин.

Больным 3-й группы (35 пациентов) назначали 8–10 ежедневных процедур криотерапии, которая заключалась в поглаживании асимметричных зон грудной клетки и живота (спереди — верхней части левой половины грудной клетки и правой половины живота, сзади — правой половины поясницы и правой половины грудной клетки до угла лопатки и левого надплечья и левой лопатки) криопакетами до достижения кожной гипозестезии (3–5 мин). Объем криопакетов составлял 300–500 мл, до процедуры их

охлаждали в морозильной камере до температуры –22 °С. Проводили 4 цикла (по 2 спереди и сзади) с интервалом 1,5–2 мин, общая продолжительность процедуры — 17–26 мин.

Пациенты 4-й группы (25 больных) на фоне базисной терапии получали по 10–12 ежедневных процедур ИГТ. Она заключалась в попеременном вдыхании воздушной гипоксической смеси из аппарата гипоксикатора с концентрацией кислорода 10–12 % (3–5 мин) и атмосферного воздуха (5 мин). За процедуру использовали 4–5 циклов. В 5-й группе (50 пациентов) использовали силивинитовую спелеотерапию. Ежедневно в течение 12–15 дней больные по 45 мин находились в микроклимате искусственной силивинитовой спелеокамеры "Спеклика-1" при температуре 20–22 °С и относительной влажности 65 %.

Полная информация о составе групп больных представлена в табл. 2.

Клиническая эффективность изучавшихся лечебных методик продемонстрирована в табл. 3. При этом следует отметить хорошую переносимость и седативный эффект процедур во всех группах, кроме группы 1В, в которой отмечались плохая переносимость процедур и высокая частота обострений БА. Более раннее начало клинической динамики, которая, как правило, выражалась начиная с 3–4 процедуры, являлось предиктором более выраженного клинического эффекта по окончании курса лечения. В отдаленный период отмечалось урежение частоты заболеваемости ОРВИ или изменение характера последствий, заключающееся в том, что ОРВИ перестали вызывать закономерные до начала курса лечения обострения БА.

Относительно более высокая эффективность лечения отмечена в группе 1А у больных с обильным выделением мокроты и при астматической триаде, в группе 1Б — у больных с атопической сенсibilизацией и с сопутствующей ХОБЛ, у больных 2-й группы — с сопутствующими тиреоидитом и гипертонической болезнью, в 3-й группе — при легкой форме БА и сопутствующем остеохондрозе позвоночника,

Таблица 2
Клиническая характеристика групп больных

Группа	Пол		Средний возраст, лет	Среднее число приступов диспноэ в сутки	Тяжесть БА		Фаза БА		Давность БА		
	М, %	Ж, %			легкая, %	средняя, %	обострение, %	неполная ремиссия, %	< 5 лет, %	5–10 лет, %	> 10 лет, %
1А	65,7	34,3	42,7	3,1 ± 0,6	14,3	85,7	31,4	68,5	31,4	34,3	34,3
1Б	33,9	66,1	41,8	4,2 ± 0,9	16,9	83,1	18,6	81,5	35,6	45,8	18,7
1В	28,6	71,4	47,1	3,8 ± 1,2	0	100	0	100	36,2	58,4	5,4
2А	35,5	64,5	44,1	2,1 ± 0,5	38,7	61,3	54,8	45,2	61,3	16,1	22,6
2Б	17,6	82,4	43,8	2,8 ± 0,7	29,4	70,6	38,2	61,8	50	29,4	20,6
3	31,4	68,6	41,2	3,5 ± 0,5	5,7	94,3	20	80	31,4	51,4	17,1
4	32	68	43,4	3,9 ± 0,9	12	88	36	64	48	20	32
5	36	64	49,1	4,1 ± 0,4	30	70	32	68	46	24	30
сравнения	34,3	65,7	43,8	1,9 ± 0,7	34,4	65,6	6,3	93,7	37,5	43,8	18,8

Таблица 3

Клиническая эффективность лечения больных БА в различных группах

Группа	Эффективность лечения, %				Ухудшение	Уменьшение числа приступов, в разы	В отдаленном периоде				
	Общая эффективность	Значительное улучшение	Улучшение	Без динамики			Снижение дозы бронхолитиков, в разы	Дальнейшее улучшение, %	Стабильное состояние > 12 мес., %	Стабильное состояние 6–12 мес., %	Стабильное состояние < 6 мес., %
1А	80	42,8	37,2	20	0	3,1	4,1	23,5	64,7	–	11,8
1Б	74,6	30,5	44,1	16,9	8,5	2,3	3,1	–	80	8	12
1В	14,3	0	14,3	42,9	42,9	нет	нет	–	–	–	–
2А	93,5	6,5	87,1	6,5	0	3,2	3,4	–	13	62,5	24,5
2Б	79,4	5,9	73,5	20,6	0	3,4	3	4,5	12	59,5	24
3	68,6	0	68,6	22,8	8,6	1,9	2,4	–	23,8	66,7	9,5
4	80	28	52	16	4	2,7	3,7	14,9	76,5	2,7	5,9
5	82	36	46	16	2	3,4	2,7	16,6	66,7	16,6	–
сравнения	50	6,3	43,7	40,7	9,3	1,1	1,1	–	–	–	–

в 4-й — при сопутствующих поллинозе, артериальной гипертензии и ИБС, а в 5-й — у больных с сопутствующими поллинозом и артериальной гипертензией.

Дифференцированный анализ эффективности методики показал, что комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки и криомассажа более выражено у больных с экзогенной БА, причем криомассаж более эффективен у больных в фазу неполной ремиссии. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников, СМТ-электросон, сильвинитовая спелеотерапия и ИГТ эффективны как при экзогенной, так и при эндогенной БА, причем ИГТ в большей степени эффективна у больных в фазу неполной ремиссии заболевания.

Динамика лабораторных показателей

Показатели клинического и биохимического анализа крови больных БА в целом характеризовались

большой вариабельностью. При этом отмечена значительная доля пациентов с исходной эозинофилией и ускоренной СОЭ. После курсов лечения ни в одной из групп больных в целом не происходили направленные достоверные изменения, однако исходно повышенные показатели изменялись существенно (табл. 4), что в определенной мере свидетельствовало о противовоспалительном действии процедур разной степени выраженности. В группе сравнения не изменялись даже исходно повышенные показатели.

В 5-й группе дополнительно исследовали мокроту, оценивая ее характер, наличие лейкоцитов, эозинофилов, эпителия, бактериальной и грибковой флоры. После курса сильвинитовой спелеотерапии произошла положительная динамика практически по всем параметрам (рис. 1), что демонстрировало противовоспалительный эффект, включающий в себя антиаллергический и бактериостатический компоненты.

Таблица 4

Достоверная динамика исходно повышенных лабораторных показателей

а) При трансцеребральных воздействиях ($M \pm m, P < 0,05$)

Показатели	Группы больных (левый столбец — до курса, правый — после курса)							
	1А		1Б		2А		2Б	
Лейкоциты, 10^3 кл. / п. з.	9,8 ± 1,8	6,9 ± 2,4	9,6 ± 2,1	7,2 ± 0,9	–	–	–	–
Лимфоциты, %	–	–	–	–	46,1 ± 1,8	37,6 ± 2,4	–	–
Эозинофилы, %	6,2 ± 0,8	4,3 ± 0,6	10,0 ± 2,1	4,3 ± 1,4	8,6 ± 1,0	5,3 ± 0,8	8,7 ± 1,4	5,4 ± 1,3
СОЭ, мм / ч	–	–	20,8 ± 2,4	13,6 ± 1,8	–	–	–	–
СРБ, у. е.	–	–	–	–	–	–	1,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Церулоплазмин, г / л	–	–	–	–	0,45 ± 0,03	0,38 ± 0,02	–	–
Гистамин, мкмоль / л	–	–	0,74 ± 0,14	0,49 ± 0,11	–	–	–	–
Серотонин, мкмоль / л	–	–	–	–	1,08 ± 0,07	0,72 ± 0,04	0,80 ± 0,05	0,66 ± 0,03

б) При воздействиях криомассажем, ИГТ и спелеотерапии

	3		4		5	
Эозинофилы, %	5,6 ± 0,8	3,4 ± 0,4	7,3 ± 1,2	2,4 ± 1,4	6,3 ± 1,0	3,2 ± 0,4
Палочкоядерные л., %	–	–	–	–	1,5 ± 0,3	0,8 ± 0,2
СОЭ, мм / ч	23,5 ± 4,3	13,1 ± 2,9	23,0 ± 4,1	14,1 ± 3,9	20,8 ± 2,8	14,0 ± 1,9

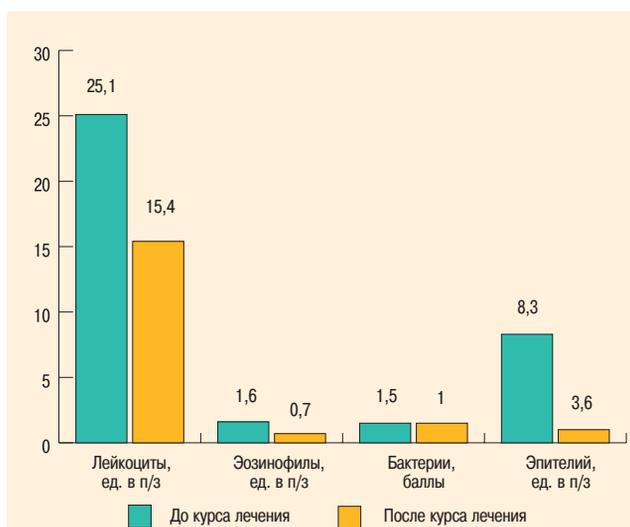


Рис.1. Изменение показателей анализа мокроты под влиянием силвинитовой спелеотерапии

Изменение иммунологических показателей

Противовоспалительное действие и эффект вторичной профилактики обострений могут быть связаны с обнаруженным существенным влиянием процедур на иммунную систему больных, которое в целом можно определить как нормализующее. У больных БА в целом не отмечено направленного изменения изучавшихся показателей в среднем, однако у подавляющего большинства отмечены существенные колебания отдельных показателей по сравнению со здоровыми лицами, что в определенной мере свиде-

тельствовало о дискоординации иммунной системы. Это может быть объяснено преморбидными дефектами в иммунной системе, антигенной стимуляцией различной степени выраженности и фазностью протекания аллергического воспаления в бронхах.

Результаты исследований в группах 1А и 1Б продемонстрировали существенную динамику первично измененных показателей (табл. 5, 6).

У больных группы 1Б не только снизилось количество прекоммитированных лимфоцитов в РБТЛ с ФГА, в среднем — с $1\ 272,4 \pm 128,1$ до $941,1 \pm 96,7$ абс. / мкл ($p < 0,05$), но и повысился иммунорегуляторный индекс стимуляции ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о том, что на фоне снижения аллергической "настроенности" больных повышались функциональные возможности лимфоцитов, т. е. иммунная система демонстрировала более адекватную готовность к ответу на антигенный стимул. Показатели гуморального иммунитета существенно не изменились. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать исследованные методики в качестве эффективных средств устранения дискоординации в иммунной системе больных БА, что имеет большое значение в реализации общего лечебного эффекта.

В группе 2А после курса лечения в целом повысился только иммунорегуляторный индекс с $0,86 \pm 0,1$ до $1,11 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Динамика остальных показателей также зависела от исходных значений. Отмечено снижение исходно повышенного абсолютного уровня Т-лимфоцитов с $1\ 405,2 \pm 46,5$ до $761,1 \pm 86,8 \times 10^9 / л$ ($p < 0,001$) и повышение исходно сниженного относительного уровня с $41,4 \pm 2,3$ до $55,4 \pm 3,0\ %$ ($p < 0,001$). Повысился с $15,1 \pm 0,7$ до $21,9 \pm 1,9\ %$ ($p < 0,01$)

Таблица 5

Изменение иммунологических показателей под влиянием курса комбинированного воздействия ЭМВ транскеребрально и на область проекции надпочечников ($M \pm m, n = 35$)

Показатели	До курса лечения	После курса лечения	P_T
Т-лимфоциты			
при исходно нормальном уровне ($n = 16$), %	$48,4 \pm 7,3$	$34,1 \pm 11,6$	$< 0,001$
при исходно сниженном уровне ($n = 19$), %	$27,8 \pm 5,9$	$37,3 \pm 14,8$	$< 0,001$
В-лимфоциты			
при исходно сниженном уровне ($n = 16$), %	$11,8 \pm 3,0$	$20,4 \pm 8,1$	$< 0,01$
$10^9 / л$	$282,5 \pm 150,5$	$457,0 \pm 284,9$	$< 0,01$
при исходно нормальном и повышенном уровне ($n = 19$), %	$24,2 \pm 6,3$	$16,7 \pm 4,9$	$< 0,05$
Т-супрессоры			
при исходно сниженном уровне ($n = 13$), %	$7,2 \pm 2,5$	$11,8 \pm 2,6$	$< 0,01$
$10^6 / л$	$79,6 \pm 46,3$	$127,5 \pm 58,4$	$< 0,05$
при исходно повышенном уровне ($n = 18$), %	$18,7 \pm 3,0$	$15,1 \pm 5,5$	$< 0,01$
Т-хелперы			
при исходно сниженном уровне ($n = 27$), %	$12,2 \pm 5,3$	$20,0 \pm 9,6$	$< 0,001$
$10^6 / л$	$119,4 \pm 78,1$	$191,9 \pm 119,0$	$< 0,05$
при исходно повышенном уровне ($n = 3$), %	$32,0 \pm 1,4$	$15,0 \pm 5,7$	$< 0,05_{кз}$
$10^6 / л$	$384,2 \pm 129,7$	$225,8 \pm 76,6$	$< 0,01_{кз}$
T_x / T_c			
при исходно сниженном соотношении ($n = 29$)	$1,0 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$	$< 0,01$
при исходно повышенном соотношении ($n = 4$)	$3,1 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,5$	$< 0,05_{кз}$
T_0-лимфоциты			
при исходно сниженном уровне ($n = 5$), %	$50,4 \pm 5,4$	$60,0 \pm 8,9$	$< 0,01_{кз}$
$10^6 / л$	$517,7 \pm 249,7$	$989,7 \pm 303,4$	$< 0,01_{кз}$
при исходно повышенном уровне ($n = 16$), %	$82,0 \pm 5,6$	$71,4 \pm 9,2$	$< 0,01$
$10^6 / л$	$879,4 \pm 471,1$	$714,9 \pm 228,8$	$< 0,01$

Таблица 6
Изменение иммунологических показателей под влиянием курса комбинированного воздействия ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки ($M \pm m, n = 53$)

Показатели	До курса лечения	После курса лечения	P_T
Т-лимфоциты			
при исходно сниженном уровне ($n = 34$), %	$36,3 \pm 2,3$	$39,8 \pm 1,6$	$< 0,001$
$10^9 / л$	$587,4 \pm 105,2$	$850,4 \pm 143,8$	$< 0,001$
В-лимфоциты			
при исходно сниженном уровне ($n = 38$), %	$16,2 \pm 2,3$	$23,3 \pm 4,1$	$< 0,01$
$10^9 / л$	$309,2 \pm 115,7$	$476,6 \pm 185,9$	$< 0,01$
Т-супрессоры, %	$15,5 \pm 6,4$	$17,8 \pm 3,7$	$< 0,05$
$10^6 / л$	$119,6 \pm 51,1$	$138,1 \pm 46,1$	$< 0,05$
Т-хелперы			
при исходно сниженном уровне ($n = 30$), %	$16,5 \pm 5,2$	$25,3 \pm 6,9$	$< 0,01$
$10^6 / л$	$111,0 \pm 61,1$	$149,0 \pm 91,3$	$< 0,05$
T_x / T_c	$1,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,6$	-
T_0-лимфоциты			
при исходно сниженном уровне ($n = 22$), %	$50,3 \pm 5,1$	$55,0 \pm 3,9$	$< 0,05$
$10^6 / л$	$341,6 \pm 99,3$	$403,4 \pm 92,8$	$< 0,05$

исходно сниженный уровень Т-хелперов, и снизился исходно повышенный уровень Т-супрессоров с $24,0 \pm 1,1$ до $20,1 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$) и с $247,8 \pm 13,7$ до $168,3 \pm 19,5 \times 10^6 / л$ ($p < 0,01$), а также повысилось исходно сниженное количество T_0 -лимфоцитов с $375,0 \pm 18,6$ до $489,5 \pm 43,4 \times 10^6 / л$ ($p < 0,02$) и снизилось исходно повышенное содержание IgG в крови с $13,6 \pm 0,3$ до $12,3 \pm 0,5$ г / л ($p < 0,05$).

Подобные тенденции отмечены и у больных группы 2Б. Уровень Т-лимфоцитов повышался с $40,1 \pm 1,3$ до $47,1 \pm 3,0$ % ($p < 0,05$) и с $670,9 \pm 36,0$ до $828,6 \pm 77,2 \times 10^9 / л$ ($p < 0,01$) у больных с исходно низкими показателями. Сниженное относительное содержание Т-хелперов повысилось с $16,0 \pm 0,8$ до $19,5 \pm 1,2$ % ($p < 0,01$), а абсолютное содержание Т-супрессоров повысилось с $105,6 \pm 5,8$ до $151,2 \pm 20,9 \times 10^6 / л$ ($p < 0,01$). Повышенный стартовый уровень T_0 -лимфоцитов снижался с $758,5 \pm 45,7$ до $453,5 \pm 61,1 \times 10^6 / л$ ($p < 0,02$), а пониженный — повышался с $372,3 \pm 19,7$ до $466,5 \pm 31,2 \times 10^6 / л$ ($p < 0,02$). После курса лечения достоверно возросла с 523 ± 53 до $1\ 020 \pm 178$ имп. / мин ($p < 0,01$) исходно сниженная спонтанная пролиферативная активность лимфоцитов в тесте РБТЛ, а также сниженная митогенстимулированная активность ($p < 0,02$). Показатели гуморального звена иммунитета существенно не изменились, вместе с тем, исходно повышенный у большинства больных (72 %) уровень ЦИК, косвенно свидетельствующий об активности аутоиммунного воспаления, имел тенденцию к снижению с $0,18 \pm 0,01$ до $0,15 \pm 0,001$ у. е. ($p < 0,05$). Степень функциональной активности ШЖ не оказывала существенного влияния на динамику иммунологических показателей.

Множественный корреляционный анализ позволил выявить переход от "линейного" к более адекватному "решетчатому" типу взаимодействий иммунологических показателей в обеих группах (рис. 2).

У больных 3-й группы отмечено снижение уровня Т-лимфоцитов (с $53,8 \pm 4,1$ до $47,2 \pm 4,8$ %, $p < 0,05$) и В-лимфоцитов (с $18,8 \pm 2,8$ до $15,1 \pm 1,7$ %, $p < 0,05$),

происходившее в основном за счет пациентов с исходно повышенными показателями, можно рассматривать как снижение готовности организма к неадекватной гиперергической реакции на антигены, в т. ч. и на атопические аллергены. Непосредственное влияние процедур криомассажа на иммунную систему может реализовываться через активизацию находящихся в коже "периферийных" клеток иммунной системы — клеток Лангерганса.

В результате курса ИГТ у больных БА достоверно повышался уровень Т-лимфоцитов в крови с $48,6 \pm 6,7$ до $56,4 \pm 9,0$ % ($p_T < 0,01$), несколько повышался уровень Т-хелперов с $170,5 \pm 54,5$ до $217,6 \pm 52,4 \times 10^6 / л$ ($p_T < 0,05$). Количество прекоммитированных лимфоцитов в РБТЛ имело тенденцию к снижению ($p = 0,05$).

При изучении *гормонального профиля* выявлено существенное влияние некоторых методик на содержание гормонов в крови. При исходно нормаль-

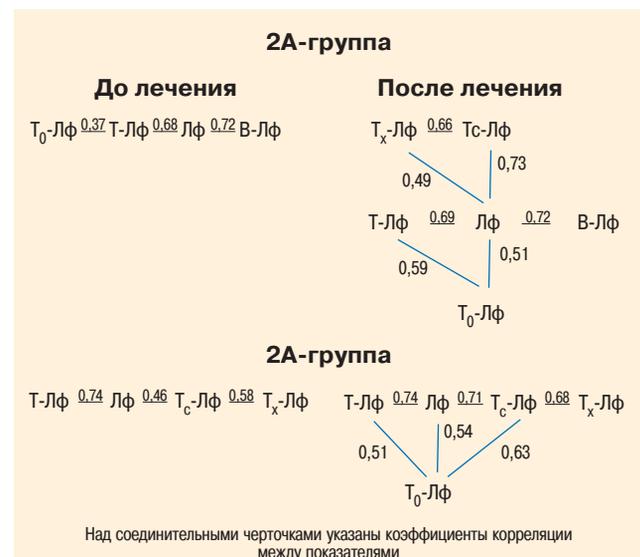


Рис. 2. Сравнительный анализ корреляционных взаимодействий в иммунной системе больных 2-й группы под влиянием трансцеребрального воздействия СМТ (группа 2А)

Таблица 7

Динамика показателей ФВД у больных БА под влиянием курса силвинитовой спелеотерапии ($M \pm m, n = 50$)

Время исследования	ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	ПОС, %	МОС ₂₅ , %	МОС ₅₀ , %	МОС ₇₅ , %
До лечения	93,9 ± 4,2	83,6 ± 4,0	75,1 ± 4,8	74,2 ± 5,3	62,6 ± 5,8	48,3 ± 5,4	37,1 ± 3,8*
После лечения	104,4 ± 3,9	93,1 ± 4,0	88,1 ± 5,0	88,1 ± 4,5	76,6 ± 5,2	58,6 ± 4,6	46,0 ± 4,4*

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

ных уровнях гормонов в крови изменений практически не отмечалось, а динамика показателей наблюдалась только у лиц с исходно измененными показателями.

В частности, в группе 1А после курса лечения отмечено достоверное снижение исходно повышенных уровней ТТГ (с $7,64 \pm 1,55$ до $6,33 \pm 3,28$ нмоль / л; $p_T < 0,05$), кортизола (с $1\,027 \pm 309$ до 705 ± 233 нмоль / л; $p_T < 0,001$) и альдостерона (с $1\,049 \pm 138$ до 985 ± 464 нмоль / л; $p_T < 0,05$) и повышение исходно сниженных уровней кортизола (с 212 ± 22 до 387 ± 153 нмоль / л; $p_{K3} < 0,05$) и АКТГ (с $1,4 \pm 0,4$ до $15,6 \pm 8,4$ нг / л; $p_{K3} < 0,05$). У остальных больных уровень АКТГ даже несколько снизился (с $41,6 \pm 31,8$ до $30,6 \pm 24,2$ нг / л; $p_T < 0,01$). При этом коэффициент корреляции между уровнями АКТГ и кортизола в крови вырос с 0,17 до 0,37 ($p < 0,005$). Восстановление нормальных реципрокных взаимоотношений между АКТГ и кортизолом сопровождалось еще одним интересным феноменом. У больных с положительной клинической динамикой наблюдалась обратная связь между уровнями кортизола и В-лимфоцитов в периферической крови ($r = -0,56$; $p < 0,01$). У остальных больных эта связь отсутствовала, что в определенной мере может свидетельствовать о важной роли кортизолочувствительности лимфоцитов в реализации лечебного эффекта процедур.

У больных группы 2Б произошло повышение исходно сниженного уровня Т₄ с 83 ± 9 до 102 ± 13 мкг / л ($p_T < 0,01$) и снижение исходно повышенного уровня с 143 ± 20 до 117 ± 20 мкг / л ($p_T < 0,05$). Такой результат может быть объяснен опосредованным влиянием на ЩЖ за счет нормализующего влияния на подкорковые центры через систему гипоталамус–гипофиз–ЩЖ. В остальных группах эндокринные показатели существенно не изменялись.

Перестройка нейроэндокринноиммунных взаимоотношений в конечном счете снижает интенсивность аллергического воспаления в бронхах, что

приводит к снижению их чувствительности и реактивности, уменьшению спазма, отека слизистой и вязкости мокроты и, соответственно, к улучшению мукоцилиарного клиренса. В итоге происходит улучшение скоростных показателей воздушного потока.

Данные спирографических исследований

За исключением больных 5-й группы, у которых силвинитовая спелеотерапия приводила к улучшению практически всех основных спирографических показателей (табл. 7), в остальных группах в среднем значения достоверно не изменялись, что можно рассматривать как положительный фактор с учетом значительного снижения суммарной дозы бронхолитических препаратов.

Не менее важно улучшение исходно сниженных показателей (табл. 8) и сохранение значений показателей в отдаленный период в соответствии с клиническим состоянием. Опережение снижения доз медикаментов, потребных для купирования приступов, по сравнению со снижением среднесуточного числа приступов экспираторного диспноэ, свидетельствует также и об уменьшении выраженности приступов. Дополнительное седативное действие процедур не только снижает вероятность возникновения нейрогенных приступов экспираторного диспноэ, но и формирует правильный стереотип дыхания у больных БА за счет влияния на его нейровегетативное обеспечение.

У репрезентативной части больных 4-й группы были проведены ЭхоКГ и вариационная кардиоинтервалография (табл. 9). Исследования проводили не менее чем через 1 ч после процедуры ИГТ и не менее чем через 3 ч после последнего применения медикаментов, обладающих вегетотропным действием.

Несмотря на снижение дозы адrenomиметиков, у больных БА наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению симпатикотонических влияний, о чем

Таблица 8

Динамика исходно сниженных спирографических показателей у некоторых групп больных ($M \pm m, P_T < 0,05$)

Параметры	Группа											
	1А		1Б		2А		2Б		3		4	
ЖЕЛ, %	-	-	-	-	89,2 ± 2,4	96,0 ± 3,5	88,8 ± 4,2	95,3 ± 3,6	-	-	-	-
ФЖЕЛ, %	-	-	-	-	83,7 ± 3,3	90,6 ± 2,9	80,9 ± 3,6	84,1 ± 3,4	-	-	-	-
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	49,2 ± 1,0	55,7 ± 1,6	56,4 ± 1,2	65,7 ± 1,6	-	-	-	-	-	-	47,5 ± 1,2	57,8 ± 1,6
ПОС, %	36,7 ± 1,8	47,7 ± 4,0	43,6 ± 1,7	58,4 ± 4,2	53,7 ± 2,3	59,9 ± 3,8	42,9 ± 6,2	49,1 ± 5,3	51,7 ± 4,2	63,9 ± 5,0	40,4 ± 2,0	51,6 ± 2,3
МОС ₅₀ , %	-	-	-	-	47,2 ± 5,4	52,8 ± 4,9	41,2 ± 5,6	55,1 ± 5,1	46,4 ± 3,8	55,3 ± 4,2	-	-
МОС ₂₅ , %	25,6 ± 1,4	31,9 ± 2,1	29,6 ± 1,6	37,9 ± 2,3	-	-	29,6 ± 4,5	34,1 ± 4,3	36,1 ± 4,3	46,1 ± 4,1	28,7 ± 2,1	39,0 ± 2,3

Таблица 9
Динамика показателей ЭхоКГ и кардиоинтервалографии под влиянием курса ИГТ (M ± m, n = 18)

Показатели	До лечения	После лечения	P _T
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,85 ± 0,28	4,99 ± 0,31	< 0,05
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,01 ± 0,11	2,84 ± 0,07	< 0,05
Сократимость миокарда, %	38,1 ± 0,1	41,2 ± 0,2	< 0,05
Ударный объем кровообращения, мл	74,9 ± 1,4	76,2 ± 2,0	–
Минутный объем кровообращения, л / мин	5,46 ± 0,67	5,54 ± 0,45	–
Фракция выброса, %	65,6 ± 0,7	72,3 ± 1,2	< 0,01
Размер правого желудочка, см	1,35 ± 0,06	1,38 ± 0,05	–
Амплитуда моды, %	44,94 ± 2,45	50,27 ± 1,83	< 0,05
Индекс напряжения, у. е.	125,8 ± 39,6	220,3 ± 27,9	< 0,05

свидетельствовало возрастание показателей индекса напряжения и амплитуды моды в кардиоинтервалографических исследованиях, и увеличение мощности работы сердца, что свидетельствует о выраженном вегетотропном действии ИГТ.

Заключение

Полученные результаты в совокупности с литературными данными позволяют заключить, что в основе

механизмов лечебного действия комбинированных воздействий ЭМВ и СМТ-электросна лежит нормализация нейроэндокринноиммунных взаимоотношений, обеспечивающая противовоспалительный, бронхолитический и седативный эффекты с длительным последствием и феноменом вторичной профилактики обострений БА.

Действие криомассажа связано со стрессовыми реакциями, изменением биомеханики дыхания, согласованной с кожными сосудами фазной реакции

Таблица 10
Особенности применения различных методик у больных БА

Методика	Прирост эффективности лечения	Предпочтительные варианты течения БА	Предикторы эффективности на сопутствующие заболевания	Положительное влияние положительного эффекта	Длительность сохранения	Специальные показания
ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников	+30 %	Экзогенная и эндогенная, средней тяжести в фазе обострения или неполной ремиссии	Иммунный (субпопуляционный) и гормональный дисбаланс	Дисфункция яичников, вторичное бесплодие, ревматические заболевания	10–12 мес. у 87 % больных	Относительная надпочечниковая недостаточность, "астматическая триада"
ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки	+24,6 %	Экзогенная средней тяжести в фазе обострения или неполной ремиссии	T-клеточный дефицит, дедифференцировка T-лимфоцитов и снижение функциональной активности лимфоцитов	ХОБЛ	6–8 мес. у 80 % больных	Клеточный иммунодефицит, сопутствующее неспецифическое воспаление в бронхах
СМТ-электросон	+36,1 %	Экзогенная и эндогенная, средней тяжести в фазе обострения или неполной ремиссии	Иммунный и гормональный дисбаланс	Тиреодит, гипертоническая болезнь	6–12 мес. у 75 % больных	Сопутствующий тиреодит, гипертоническая болезнь I–II ст.
Криомассаж	+18,4 %	Экзогенная легкая или средней тяжести в фазе неполной ремиссии	Адекватная терморегуляция, нарушение биомеханики дыхания	Остеохондроз позвоночника	5–6 мес. у 76 % больных	Неврологические и мышечно-трофические проявления остеохондроза позвоночника
ИГТ	+30 %	Экзогенная и эндогенная средней тяжести в фазе неполной ремиссии	нет	Сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ, аллергический ринит	10–12 мес. у 91 % больных	ИБС, стенокардия напряжения 1–2 ФК, гипертоническая болезнь I–II ст.
Сильвинитовая спелеотерапия	+32 %	Экзогенная и эндогенная, средней тяжести в фазе обострения или неполной ремиссии	нет	ХОБЛ, аллергический ринит	10–12 мес. у 83 % больных	Отмена пероральных кортикостероидов, сопутствующий аллергический ринит

гладкой мускулатуры бронхов (спазм—расслабление), мобилизацией в кожу эозинофильных лейкоцитов и формированием альтернативной доминанты. ИГТ приводит к немедленной мобилизации компенсаторных механизмов газообмена, в т. ч. путем снижения бронхиальной чувствительности и реактивности, и симпатикотонического действия. Противовоспалительное действие реализуется за счет снижения в условиях гипоксии интенсивности перекисного окисления липидов и умеренной иммунной модуляции.

Благоприятные для больных БА параметры спелеокамеры (низкая бактериальная обсемененность, аллергенная стерильность, стабильность температуры и влажности) наряду с повышенной за счет радиоактивного излучения изотопа K⁴⁰ и трибоэлектрического эффекта аэроионизации обеспечивают противовоспалительное, бактериостатическое, бронхо- и секретолитическое и седативное действие процедур. Основные эффекты изученных методик схематично представлены в табл. 10 и 11.

Выводы

1. Применение различных физических факторов (комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на области проекции надпочечников и селезенки, СМТ-электросна, криомассажа, ИГТ и сильвинитовой спелеотерапии) повышает эффективность лечения больных БА легкого течения и средней тяжести в среднем на 18–36 %, по сравнению с изолированной базисной медикаментозной терапией, обладает длительным последствием (6–12 мес.) и эффектом вторичной профилактики в отношении обострений.
2. При эндогенной и экзогенной БА в фазе обострения и неполной ремиссии клинически эффективно назначение комбинированного воздействия ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников, СМТ-электросна и сильвинитовой спелеотерапии; ИГТ эффективна в фазу неполной ремиссии. При экзогенной БА в фазе обострения и неполной ремиссии эффективно назначение комбинированного воздействия ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки, а назначение криомассажа — в фазу неполной ремиссии.
3. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников нормализует уровни АКТГ, ТТГ, кортизола и альдостерона в крови, восстанавливает реципрокные взаимоотношения между АКТГ и кортизолом и кортизолочувствительность лимфоцитов; СМТ-электросон нормализует уровень тироксина в крови.
4. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально на области проекции надпочечников и селезенки, СМТ-электросон нормализуют исходно измененные уровни Т- и В-лимфоцитов, ликвидируют субпопуляционный дисбаланс и дедифференцировку лимфоцитов. Криомассаж снижает уровни Т- и В-лимфоцитов в крови, а ИГТ повышает уровни Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки и СМТ-электросон восстанавливают первичную функциональную и митогенную активность лимфоцитов. СМТ-электросон снижает исходно повышенный уровень IgG и ЦИК в крови и восстанавливает ассоциативность иммунологических показателей.
5. Противовоспалительное действие изученных физических факторов подтверждается помимо влияния на эндокринную и иммунную систему снижением эозинофилии и лейкоцитоза в крови, замедлением СОЭ. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки снижает уровень гистамина и альбумино-глобулиновый коэффициент, СМТ-электросон нормализует уровни серотонина, церулоплазмينا и СРБ в крови, а спелеотерапия значительно улучшает характер отделяемой мокроты за счет

Таблица 11
Основные эффекты изученных методик

Методика	Эффект								
	Иммунная модуляция	Противовоспалительный	Улучшение мукоцилиарного клиренса	Эндокринная модуляция	Седативный	Улучшение бронхиальной проходимости	Гемодинамический	Вегетативная регуляция	Уменьшение атопической сенсibilизации
ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников	++	++	++	++	+	+	±	+	+
ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки	++	++	++	-	+	+	±	+	+
СМТ-электросон	+	++	-	+	++	+	+	++	+
Криомассаж	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Интервальная гипоксическая тренировка	+	+	++	не изучено	+	+	++	++	+
Сильвинитовая спелеотерапия	не изучено	++	++	не изучено	++	++	+	+	+

- снижения числа лейкоцитов, эозинофилов и эпителиальных клеток и бактериальной обсемененности.
- Противовоспалительное действие изученных физических факторов в совокупности с седативным, вегетотропным и мукокинетическим действием обеспечивает бронхолитический эффект, что подтверждается приростом скоростных показателей воздушного потока, по данным спирографии. Применение воздействия ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников, СМТ-электросна и спелеотерапии приводит к увеличению объемных спирометрических показателей.
 - Особенности действия физических факторов позволяют дифференцированно подходить к их назначению, исходя из индивидуальных особенностей течения БА у конкретного больного и наличия сопутствующей патологии. Комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции надпочечников в большей степени показано больным БА с относительной надпочечниковой недостаточностью и больным с простагландиновым механизмом формирования бронхоспазма; комбинированное воздействие ЭМВ трансцеребрально и на область проекции селезенки — больным экзогенной БА с выраженным клеточным иммунодефицитом.

СМТ-электросон является методикой выбора у больных БА с сопутствующим тиреоидитом; криомассаж эффективен при адекватной терморегуляции и сопутствующих нейромышечных проявлениях остеохондроза позвоночника; ИГТ за счет мягкого симпатикотонического действия более эффективна при сопутствующих сердечно-сосудистых расстройствах, ограничивающих прием адреномиметиков. Сильвинитовая спелеотерапия за счет отсутствия специфических противопоказаний, благоприятного влияния на течение ХОБЛ и аллергического ринита может рассматриваться как одно из универсальных средств лечения больных БА и вторичной профилактики обострений.

Литература

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
- Боголюбов В.М. (ред.). Медицинская реабилитация (Руководство для врачей). М.; Пермь: ИПК "Звезда"; 1998; т. 1–3.
- Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. и др. СПб.: СЛП; 1997.

Поступила 01.09.04
© Малявин А.Г., 2005
УДК 616.248-085.83

О.А.Шальнова, М.М.Кириллов, М.М.Орлова, С.М.Кириллов, Е.С.Чумакова

Изучение патологии легких у юношей призывного возраста как возможность исследования ранних форм бронхиальной астмы и хронического бронхита

Саратовский военно-медицинский институт, Саратовский пульмонологический центр

O.A.Shalnova, M.M.Kirillov, M.M.Orlova, S.M.Kirillov, E.S.Chumakova

Lung diseases in called-up aged patients

Summary

A problem of lung pathology in called-up aged men notwithstanding its great significance has not been studied completely. Four hundred outpatients of the Saratov Pulmonary Center were recruited to this investigation. Of them, 243, or 60.7 %, patients of called-up age and younger were admitted by military registration offices. Sixty patients (15 %) more of the same age were admitted to the clinic by city outpatient departments for treatment. Asthma prevailed at the nosology structure of lung diseases in the called-up aged patients (90.1 %); chronic obstructive bronchitis (COB) (4.5 %) and chronic non-obstructive bronchitis (CNOB) (2.9 %) were rarer. Most of the patients (91.4 %) were in stable condition. Of the patients admitted by the outpatient departments, asthma and COB also predominated but 63.4 % of them had acute exacerbations. Such situation apparently reflects different motivations of admission to a hospital in these patient groups (expert evaluation or conventional diagnosis and treatment). Preliminary diagnosis of the military registration offices was mostly confirmed. The diagnosis was changed in 10 % of the cases demonstrating underestimation or overestimation of asthma and COB, 30 % of the patients needed the diagnosis to be verified. The collective "portrait" of a called-up aged man is the following: a student of 17 years old with stable intermittent or mild persistent asthma, rarer mild COB, with no lung function disorders, low blood eosinophil number, regular pollinosis, not requiring therapy.

Резюме

Вопрос о патологии легких у лиц призывного возраста, при всей значимости, подтвержденной недавними событиями, изучен недостаточно. В период с 1999 по 2001 г. нами были обследованы 400 больных стационара дневного пребывания (СДП) пульмонологического центра (ПЦ) г. Саратова. Допризывники и призывники составили 60,7 % (243 человека). Еще 60 больных призывного возраста (15 %) поступили в СДП не по направлению РВК, а из поликлиник — на лечение. Нозологическая структура заболеваний легких в группе призывников была представлена главным образом бронхиальной астмой (БА) (90,1 %), реже — хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) (4,5 %) и хроническим необструктивным бронхитом ХНБ (2,9 %). 91,4 % обследованных находились в фазе ремиссии. У лиц, направленных в СДП поликлиниками города, также доминировали БА и ХОБ, однако, в отличие от основной группы, они в 63,4 % случаев поступали в стационар в стадии обострения. Очевидно, что отмеченные особенности отражали разную мотивировку госпитализации больных указанных групп (экспертная оценка заболевания и, напротив, традиционные диагностика и лечение). Направительный диагноз ВВК в большинстве случаев подтверждался. В 10 % случаев он изменялся, выявляя как гипо-, так и гипердиагностику БА и ХОБ, в 30 % — уточнялся. "Портрет" призывника — пациента СДП центра: возраст — 17 лет, учащийся, с эпизодической и персистирующей БА легкого течения (БАЛТ) (реже — с ХОБ легкой степени) в стадии ремиссии, без нарушения ФВД, с невысокой эозинофилией крови, частыми проявлениями поллиноза, не требующий лечения. Наиболее важно и оригинально исследование возможностей использования опыта экспертно-диагностической работы с юношами призывного возраста в условиях СДП ПЦ в качестве полигона для решения фундаментальных задач диагностики обструктивной патологии легких, а именно ранних ремиссионных форм БА и ХОБ, что невозможно было бы организационно обеспечить иными способами.

Вопрос о патологии легких у лиц призывного возраста, при очевидной социальной и военно-медицинской значимости, подтвержденной известными недавними событиями, изучен недостаточно. Вместе с тем тысячи терапевтов и пульмонологов, педиатров и аллергологов — врачей военно-врачебных комиссий, поликлиник и специализированных центров привлечены к его практическому решению. Немногие сообщения, имеющиеся в литературе [1–8], в т. ч. военно-медицинской [9–12], касаются в основном эпидемиологической и организационной сторон дела. Приводимые данные не дают системного представления о демографической, социальной и нозологической структурах заболеваний органов дыхания у данного контингента больных, концентрирующего в себе проблемы подростковой и ранней взрослой патологии, не дают конкретной оценки

клинико-функциональных особенностей ранних, в большинстве своем стабильных форм бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного бронхита (ХОБ), не содержат экспертного анализа патологии легких у призывников, не раскрывают возможностей новой формы пульмонологической службы — стационара дневного пребывания пульмонологического центра (СДП ПЦ) в их обследовании. Исключение составляют лишь наши собственные публикации [13–16].

Целью данной работы служит последовательное рассмотрение указанных нерешенных аспектов вопроса. Среди них наиболее важным и оригинальным является исследование возможностей использования опыта экспертно-диагностической работы с юношами призывного возраста в условиях СДП ПЦ в качестве полигона для решения фундаментальных

задач диагностики обструктивной патологии легких, а именно ранних ремиссионных форм БА и ХОБ, что невозможно было бы организационно обеспечить иными способами.

В период с 1999 по 2001 гг. нами были обследованы 400 больных СДП ПЦ г. Саратова (больница № 8). Лица, направленные военно-врачебными комиссиями райвоенкоматов (ВВК РВК) — допризывники и призывники — составили 60,7 % (243 пациента). Эта группа больных явилась основой нашего исследования. Еще 60 больных призывного возраста (15 %) поступили в СДП не по направлению РВК, а из поликлиники города — на лечение. Остальные — около 100 больных стационара с заболеваниями легких — относились к более старшей возрастной группе (старше 27 лет), и материалы их обследования здесь не рассматриваются. Следует отметить, что среди больных основного стационара центра (с круглосуточным пребыванием на койке — 1 310 человек за 2000 г.) пациенты, направленные ВВК РВК, составили 0,4 %, а лица призывного возраста — всего 15,0 %. Из этого сопоставления становится ясно, что именно СДП ПЦ является тем местом, где могут решаться проблемы, связанные с патологией легких у юношей призывного возраста и, собственно, призывников.

94,6 % поступивших допризывников и призывников (все мужчины) были в возрасте 15–19 лет, и лишь 5,4 % — 20–27 лет (средний возраст — $17,4 \pm 0,1$ года). 83,9 % являлись учащимися средних и высших учебных заведений, что соответствовало их возрасту. 4,6 % составили рабочие, 0,4 % — служащие, 0,8 % — гуманитарии и 10,3 % — безработные. 96,8 % призывников поступали в стационар в осенне-зимне-весенний период года, на лето приходилось только 3,2 %. Средняя продолжительность госпитализации составила 5,7 дня.

Нозологическая структура заболеваний легких в группе призывников была представлена главным образом БА — 90,1 %, реже ХОБ — 4,5 % и хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) — 2,9 %. В единичных случаях наблюдались аллергические заболевания верхних дыхательных путей (1,2 %), бронхоэктатическая болезнь, очаговый пневмосклероз, рецидив пневмоторакса, муковисцидоз (по 0,4 %). Пневмония, случаев острого бронхита, в отличие от пациентов СДП старшей возрастной группы, среди призывников не наблюдалось. Важно отметить, что 91,4 % обследованных призывников с БА и ХОБ находились в фазе ремиссии.

Аналогичные характеристики лиц призывного возраста (15–27 лет), направленных в СДП ПЦ не ВВК РВК, а поликлиниками города, по обращаемости выглядели иначе. Правда, и среди них абсолютно доминировали случаи БА и ХОБ, однако, в отличие от основной группы, они в 63,4 % поступали в стационар в стадии обострения заболеваний. Здесь мужчины составляли лишь 88,0 %, лица до 19 лет — только 70,0 %, а учащиеся — 62,0 %. Поступление

этих больных в стационар в различные сезоны года было более равномерным (в т. ч. летом поступили 23,3 %). Сроки пребывания в стационаре в этой группе больных в 80,0 % превышали 7 дней, в 7,0 % случаев достигая 15–28 дней. Очевидно, что отмеченные особенности отражали разную мотивировку госпитализации больных указанных групп, объединенных одним возрастом. Для призывников таковой служила необходимость в экспертной оценке их заболевания, для поликлинической группы — в традиционной диагностике и лечении. Это свидетельствует и о том, что термины "патология легких у призывников" и "патология легких у лиц призывного возраста", используемые в литературе, не идентичны.

СДП, являясь неотъемлемой составной частью пульмонологического центра и составляющий до 10,0 % "кочной мощности" и 13,0 % численности больных, использовал в обследовании призывников все имеющиеся в центре диагностические возможности. Диагностический спектр в обследовании призывников включал в себя: общие анализы крови и мочи — 96,0 % и 70,0 %, анализ мокроты — 10,0 %, ЭКГ — 85,0 %, исследование ФВД с нагрузочными пробами — 98,0 %, пикфлоуметрию — 41,0 %, рентгенографию органов грудной клетки — 76,0 %, аллергологические исследования — 60,0 %. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определялся в 95,0 % случаев, биохимические исследования проводились в 11,0 %. У 40,0 % больных проводилось изучение вегетативного тонуса (пробы Кердо, Хильдебранта, кардиоинтервалография, исследование МОК), у 23,0 % рассчитывался адаптационный показатель по *Р.М.Баевскому*. В необходимых случаях исследования проводились в динамике. У части призывников оценивались познавательная и психоэмоциональная сферы (пробы Крепелина, САН, свободного заданного темпа). С целью оценки анамнестической динамики у больных БА использовался оригинальный опросник, концентрировавший имеющиеся документальные сведения анамнеза догоспитального этапа. При наличии у обследуемых сопутствующей патологии внутренних органов (диагностировалась у призывников в 26,0 % случаев) диагностический спектр расширялся за счет УЗИ брюшной полости, ФГС, ЭхоКГ и других методов, реально использовавшихся у 1,5–8,0 % пациентов.

В целом указанный объем и сроки обследования оказывались достаточными для решения диагностических и экспертных задач.

С учетом документальных данных анамнеза, результатов обследования в аллергологическом центре и в консультативно-диагностическом блоке пульмонологического центра направительный диагноз военно-врачебной комиссии в СДП в большинстве случаев подтверждался. Тем не менее в 10,0 % случаев направительный диагноз существенным образом изменялся, выявляя как гипо-, так и гипердиагностику БА и ХОБ, а в отдельных случаях — практическое здоровье обследуемого. Почти у трети больных,

Таблица 1
Клинико-функциональные показатели у призывников-пациентов СДП ПЦ, больных БА различной степени тяжести

Группы больных	n	Койко-дни	Случаи атопического варианта, %	Случаи фонового ХБ, %	Случаи дыхательной недостаточности, %	Случаи поллиноза, %	Случаи с рентгено-логическими изменениями, %	Случаи с нарушениями ФВД, %	Случаи эозинофилии, %
БАЛТ									
эпизодическая	78	4,9	68,0	8,7	2,2	61,0	6,5	10,8	8,7
персистирующая	105	5,7	46,2*	20,3*	4,7	70,1	24,6*	18,0*	22,5*
БАСТ	36	7,1	26,9*	60,0*	16,6*	50,0	49,0*	43,0*	45,0*
БА в целом	219	5,7	50,8	13,5	7,5	63,6	31,0	17,0	17,1

Примечание: * – статистически достоверная разница с показателями при эпизодической БАЛТ, $p < 0,05$.

особенно с легкими формами БА и ХОБ, в ходе обследования диагноз уточнялся (это касалось степени тяжести заболеваний, выраженности обострения, проявлений атопии и нарушений ФВД).

Рассмотрим клинико-функциональные особенности БА у призывников – как очевидно, приоритетной формы патологии легких данного контингента больных. При этом имеет значение как суммарная характеристика астмы (219 человек), так и сопоставление ее конкретных форм с различной степенью тяжести (табл. 1).

С учетом преобладания легких форм БА (72,3 %) установленные показатели в целом оказались достаточно умеренными и типичными. Вместе с тем обра-

щала на себя внимание закономерность нарастания выраженности изменений (кроме частоты случаев поллиноза) с увеличением степени тяжести заболевания. Эта закономерность была, конечно, ожидаемой – однако важно, что ее удавалось выявить в условиях ремиссии заболевания. Выявленная разница имела в большинстве случаев статистически значимый характер ($P < 0,05$). Что касается снижения частоты случаев поллиноза по мере утяжеления астмы, то это вполне соответствует классическим представлениям [17, 18]. Показатели общевоспалительных реакций в сравниваемых группах, в частности ЛИИ, находились в пределах нормы (ЛИИ в среднем составила 1,88 баллов, при норме – $1,86 \pm 0,1$).

Таблица 2
Частота встречаемости факторов анамнестической динамики в группах больных БА различной степени тяжести (%)

Факторы анамнестической динамики	Группы больных БА		
	БАЛТ		БА средней тяжести
	интермиттирующая, n = 93	персистирующая, n = 127	n = 70
Наличие документации предыдущих обследований	10	30*	60*
Наличие результатов обследования в аллергологическом центре	50	70	70
Сведения о частоте обострений БА (с появлением приступов удушья) в течение последних 2 лет	10	20*	50*
Сведения о выраженности аллергических процессов	80	80	70
Сведения о частоте госпитализаций в течение болезни	0	10*	30*
Данные об интенсивности лечения на предыдущем этапе	10	20	40*
Данные об эозинофилии в прошлом	10	20*	30*
Наследственный фактор	5	10	15
Сочетание БА с бронхитом	20	30	50*
Сведения о заболеваниях, предшествующих и сопутствующих БА			
вирусные заболевания	20	20	30
пневмония, гайморит	5	10	20
аллергологический конфликт	70	50	30*
Сведения о ночной астме	0	5	10
Темп формирования БА			
неуклонное нарастание	0	5	10
непрогрессирующее течение	90	80	70
Сведения о курении и его продолжительности	30	40	45*
Продолжительность заболевания			
до 1–2 лет	50	20*	5*
> 2 лет	50	80	90*

Примечание: * – разница статистически достоверна ($p < 0,05$), по сравнению с показателями при эпизодической БА.

Сопутствующая патология у больных БА была представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (6,9 %), желудочно-кишечного тракта (17,6 %), почек (3,1 %), эндокринной системы (5,3 %), ЛОР-, неврологической и дерматологической патологией (15,0 %). Относительно более частой была патология желудочно-кишечного тракта и печени (хронический гастрит, язвенные поражения гастроуденальной зоны, хронический холецистит). Это в части наблюдений требовало дополнительного обследования и терапевтической коррекции.

Важно акцентировать внимание на групповой разнице показателей, характерных для эпизодической и персистирующей форм БА. Практическая дифференциальная диагностика этих форм астмы (на основе Международного консенсуса по БА от 1992 г. и положений Глобальной инициативы для БА от 2002 г.) оказывалась достаточно затруднительной, особенно в условиях ремиссии. Некоторое значение в этих случаях имела оценка частоты диагностически положительных результатов пикфлоуметрии и нагрузочных проб с физической нагрузкой и бронхолитиками.

Уровень колебаний пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 20,0 % при пикфлоуметрии при эпизодической БА легкого течения (БАЛТ) составил 10,7 % выполненных исследований (3 случая из 28), при персистирующей БАЛТ — 20,0 % (10 из 50), при БА средней тяжести (БАСТ) — 8,3 % (1 из 12). Установленные изменения не были ни частыми, ни выраженными. Часто решающее значение в дифференциальной диагностике эпизодической и персистирующей форм БАЛТ в условиях ремиссии в их течении при неинформативности клинических и функциональных данных, полученных в СДП, приобретала оценка документально подтвержденной анамнестической динамики. С этой целью использовалась оригинальная методика (опросник). Это позволяло определить частоту встречаемости и, в конечном счете, дифференциально-диагностическое значение тех или иных факторов анамнестической динамики и обобщенно выявить различия при сравнении групп больных с различной степенью тяжести заболевания (табл. 2).

Очевидно, что с нарастанием степени тяжести БА увеличивалась интенсивность и значимость анамнестической динамики. Важно, что это сопоставление

улавливает закономерную разницу между группами больных интермиттирующей и персистирующей БАЛТ.

Психологический статус, оцененный у 11 больных БАЛТ, выявил некоторое снижение показателей умственной работоспособности, особенно по частоте ошибки в счете, снижение показателей психоэмоционального состояния. Вероятно, такие данные отражали не столько влияние болезни, которое не могло быть значительным в фазе ремиссии, сколько влияние ситуации ответственного экспертного обследования. Это подтверждает результаты предшествовавших исследований, проведенных в нашей клинике при легкой астме [19].

Клинические проявления вегетативных нарушений у больных БА чаще свидетельствовали о преобладании симпатических реакций. Специальные исследования, проведенные у 100 человек с помощью оценки вегетативных индексов, это подтверждали, причем при оценке показателей кардиоинтервалографии (36 больных) — статистически достоверно. Так, вегетативный показатель ритма (ВПР) при эпизодической БАЛТ составил 8,5, при персистирующей БАЛТ — 7,6, при БАСТ — 7,7 (в контроле — $3,6 \pm 0,31$). В целом он превышал норму в 2–2,5 раза у 31 обследованного (81,0 %).

Адаптационный показатель был несколько повышенным лишь при БАСТ (2,23, при БАЛТ он составил 2,07–2,08, а в норме — $2,1 \pm 0,06$, $p > 0,1$).

Результаты оценки клинико-функционального состояния призывников, больных ХНБ и ХОБ, в целом оказались ожидаемыми (табл. 3).

Среди больных ХБ легкие формы были представлены в 50 %. Важно, что во всех случаях ХНБ, в отличие от обструктивных форм бронхита, отсутствовали нарушения ФВД и проявления дыхательной недостаточности.

При ХОБ (особенно II ст.) отмечена несколько большая, чем при БАЛТ и БАСТ, частота рентгенологических проявлений диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, явлений обструкции при исследовании ФВД и дыхательной недостаточности. Изменения, выявленные при ХОБ, по-видимому, имели стабильный (малообратимый) характер, т. к. были установлены преимущественно в стадии ремиссии. Об этом же свидетельствует отсутствие

Таблица 3
Клинико-функциональные показатели у призывников-пациентов СДП, больных ХНБ и ХОБ

Группы больных	Показатели							
	п	Койко-дни	Случаи с дыхательной недостаточностью, %	Случаи с рентген. изменениями, %	Случаи с нарушениями ФВД, %	Случаи с сопутствующей патологией, %	Средний показатель ЛИИ	Адаптационный показатель
ХНБ	7	7,1	–	43,0	–	28,0	–	2,1
ХОБ								
легкой степени	6	5,5	16,6	16,6	33,3	–	1,81	2,1
средней степени	3	5,7	33,3	66,6	66,6	33,3	1,17	2,66
в целом	9	5,6	22,2	33,3	44,4	11,1	1,56	2,42

признаков воспалительного процесса в бронхах (нормальные цифры ЛИИ). Обращает на себя внимание, в противоположность БА, и отсутствие явлений аллергического плана — поллиноза и эозинофилии. ХОБ средней тяжести характеризовало повышение адаптационного показателя, что могло свидетельствовать о снижении адаптационного потенциала при хронизации обструктивного бронхита.

Среди особенностей организационного обеспечения контингента призывников с патологией легких в условиях СДП ПЦ выявилось явное преобладание диагностической и экспертной функций при минимуме лечебной работы. Это было связано с преобладанием легких ремиссионных форм БА и ХОБ, относительной редкостью сопутствующей патологии внутренних органов у молодых людей и, соответственно, с краткостью их пребывания в стационаре. Материалы обследования призывников в СДП направлялись в ВВК РВК и уже там служили основой для принятия решения о годности к военной службе.

Необходимость в лечении возникала лишь в случаях обострения заболеваний легких (9,0 % — при БА, 29,0 % — при ХОБ). Назначались, как правило, лишь β_2 -агонисты короткого действия, реже — пролонгированные бронхолитики, эуфиллин, отхаркивающие средства и физиотерапевтические процедуры (15,0 %). Инвазивные способы введения медикаментов не использовались. В противоположность этому, в группе пациентов призывного возраста, направленных в СДП не ВВК РВК, а поликлиниками, в большинстве своем — в стадии обострения БА, ХНБ и ХОБ, 70,0 % госпитализированных нуждались в лечении с применением, в частности, глюкокортикоидов и использованием парентеральных способов введения лекарств. Это, естественно, требовало втрое больших сроков пребывания больных в СДП. В данной группе больных диагностический процесс утрачивал самостоятельное значение и полностью служил задачам терапии.

Выводы

1. "Портрет" призывника — пациента СДП ПЦ с патологией легких — включает в себя следующие основные признаки: возраст — 17 лет, учащийся, с эпизодической и персистирующей БАЛТ (реже с ХОБ легкой степени), как правило, в стадии ремиссии, без выраженных нарушений ФВД, с редкой и невысокой эозинофилией крови, с частыми проявлениями рино-конъюнктивального синдрома; пациент, как правило, не требующий лечения.
2. Сопоставление результатов обследования призывников, больных БА различной степени тяжести, позволяет уточнить существующие групповые дифференциально-диагностические критерии легкой эпизодической, легкой персистирующей и среднетяжелой форм заболевания в условиях ремиссии. В этих условиях, когда исчезают традиционные клинико-функциональные различия,

решающее значение приобретают ретроспективная оценка характера и интенсивности анамnestической динамики, относительно большая вероятность положительных результатов нагрузочных проб для выявления скрытых нарушений ФВД, большая частота и выраженность явлений поллиноза и других аллергических процессов (нейродермит и др.).

3. При ХОБ отмечена несколько большая, чем при БАЛТ и БАСТ, частота рентгенологических проявлений диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, явлений обструкции при исследовании ФВД и дыхательной недостаточности, особенно при ХОБ II ст. Выявленные изменения имеют стабильный (малообратимый) характер, т. к. установлены преимущественно в стадии ремиссии. В противоположность БА отсутствуют явления аллергического плана — поллиноза и эозинофилии. ХОБ средней тяжести характеризует повышение адаптационного показателя, что свидетельствует о снижении адаптационного потенциала при хронизации обструктивного бронхита.
4. Опыт обследования призывников — пациентов СДП ПЦ, больных ранними формами обструктивных заболеваний легких, — подтверждает адекватность данной стационарной формы пульмонологической помощи решению необходимых диагностических, экспертных и терапевтических задач. Указанный опыт, важный сам по себе, позволяет в силу особенностей организации обследуемого контингента больных решать фундаментальные вопросы диагностики и дифференциальной диагностики легких ремиссионных форм БА и ХОБ, что невозможно было бы обеспечить иными способами.

Литература

1. Алексеев Н.А., Якушев А.М., Жукова Н.В. Деятельность стационара дневного пребывания многопрофильной больницы. *Здравоохранение Российской Федерации* 2000; 5: 16–18.
2. Блинова А.С., Почивалов А.В., Звягин А.А. К вопросу эпидемиологических исследований бронхиальной астмы у школьников. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 396.
3. Заигрова Н.К., Матюхина А.В., Ракита Д.Р. К вопросу о ранней диагностике интермиттирующей бронхиальной астмы. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 53.
4. Игнатьев В.А., Илькович М.М., Исаева И.И. и др. Анализ работы стационара дневного пребывания в условиях пульмонологической клиники. В кн.: Сборник резюме 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 175.
5. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Каргина С.А. и др. Дневной стационар пульмонологического центра. В кн.: Сборник резюме 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 175.
6. Кириллов М.М., Чумакова Е.С., Шальнова О.А. и др. Клинико-функциональные особенности легкой эпи-

- зодической и персистирующей бронхиальной астмы. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 58.
7. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Чумакова Е.С. и др. Особенности контингента больных призывного возраста в дневном стационаре пульмонологического центра. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 194.
 8. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Чумакова Е.С. и др. Особенности демографической, социальной и нозологической структур больных стационара дневного пребывания пульмонологического центра. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2003; 1: 57–58.
 9. Карташов В.Т., Зубков И.А., Фидаров Э.З. и др. Стационарозамещающие формы медицинской помощи в России и за рубежом. Воен.-мед. журн. 2003; 4: 4–9
 10. Рахманов Р.С., Генрих К.Р. К вопросу о комплексной оценке показателей здоровья при подготовке призывной молодежи к военной службе. Воен.-мед. журн. 1999; 5: 11–14.
 11. Сидорович И.А. Возможности дневного стационара амбулаторно-поликлинического учреждения в лечении больных хирургического профиля. Воен.-мед. журн. 2002; 8: 9–11.
 12. Фассахов Ф.С., Войцехович. Г.С., Храмов В.Р. и др. Характеристика бронхиальной астмы у больных призывного возраста. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 77.
 13. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Скорляков А.В. Болезни легких у призывников. Вестн. новых мед. технологий 2003; 10 (4): 62–63.
 14. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Скорляков А.В. и др. Патология легких у призывников. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2004; 4: 44–47.
 15. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Скорляков А.В. и др. Болезни легких у лиц призывного возраста. В кн.: Сборник резюме 14-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М; 2004. № 1200.
 16. Кириллов М.М., Шальнова О.А., Кириллов С.М. и др. Пульмонология призывного возраста. Воен.-мед. журн. 2004; 9: 17–19.
 17. Емельянов А.В. Поллинозы. В кн.: Частная аллергология. СПб.; 2001; гл.1: 10–27.
 18. Петрова М.А., Лаврова О.В., Монахов К.Н. и др. Возможности доклинической диагностики бронхиальной астмы. В кн.: Частная аллергология. СПб; 2001; гл. 4.1: 139–144.
 19. Орлов В.Н. Изменения психики и вегетативной нервной системы у больных бронхиальной астмой на фоне курсовой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1996.

Поступила 17.09.04

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.248+616.233-002.2]-053.7-07

М.Л.Каракина

Эффективность программы ведения больных военнослужащих с бронхиальной астмой согласно международным рекомендациям

Консультативно-диагностическая поликлиника № 94 Приволжско-Уральского военного округа, Екатеринбург

M.L.Karakina

Efficacy of management programme for asthma patients in military servicemen with regards to international guidelines

Summary

Management of asthma patients is little known in departmental, partly in military medicine. This study was designed to evaluate the efficacy of a management programme for asthmatic militaries. We assessed asthma attack rate (day and nighttime), need in bronchodilators, peak expiratory flow rate and forced expiratory volume for 1 s as per cent of predictive values, number of acute exacerbations and admissions to a hospital per a year and their length, days lost from work, calls for emergency aid before and 1 year after implementation of the programme. We found significant reductions in frequency of nighttime asthma attacks, need in bronchodilators, number of calls for emergency aid, rates of acute exacerbations and hospitalizations, their length, improvement in lung function. Therefore, we concluded that the management programme for asthmatic militaries is effective.

Резюме

Программа ведения больных бронхиальной астмой (БА), состоящая из 6 частей, в ведомственной, в частности, в военной медицине мало изучена. Целью исследования являлась оценка эффективности этой программы у военнослужащих с БА. Оценивались следующие показатели: частота приступов удушья (дневных и ночных), частота ингаляций бронхолитиков, пиковая скорость выдоха и объем форсированного выдоха за 1-ю с в процентах от должного, число обострений и госпитализаций в год, их продолжительность, число дней временной нетрудоспособности, количество вызовов бригады скорой медицинской помощи (СМП) до ведения по программе и через 1 год. При этом отмечено достоверное уменьшение числа ночных приступов удушья, частоты ингаляций бронхолитиков, числа обострений и госпитализаций, а также их продолжительности, количества вызовов СМП, улучшение функции внешнего дыхания. Сделан вывод об эффективности программы ведения (6 частей) у военнослужащих с БА.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. БА является наиболее распространенным заболеванием, представляющим значительную социальную проблему как для государственного, так и для ведомственного здравоохранения. При отсутствии адекватной противовоспалительной терапии болезнь способна привести к развитию необратимых изменений в бронхах, к утяжелению симптомов самого заболевания, существенно ограничить физическую активность пациента, привести к инвалидизации и летальному исходу.

В 2002 г. опубликован Доклад рабочей группы *GINA (Global Initiative for Asthma)*, где отражены вопросы определения БА, связанный с ней ущерб, факторы риска и механизмы развития БА, диагностика, классификация. Особое внимание уделено программе ведения больных БА, которая включает в себя следующие мероприятия: обучение больных для формирования партнерских отношений в процессе ведения, оценку и мониторинг БА, устранение воздействия факторов риска, разработку индивидуальных планов длительной медикаментозной терапии и планов купирования обострений, регулярное динамическое наблюдение [1].

Внедрение программы ведения больных БА в России осуществляется в рамках Национальной програм-

мы по борьбе с бронхиальной астмой. Она доказала свою эффективность [2, 3], тогда как в ведомственной, в частности, в военной медицине действенность этой программы мало изучена. Целью работы явилось исследование эффективности программы ведения больных военнослужащих с БА. Военная служба связана с экстремальными ситуациями (боевые действия, учения на полигонах, переохлаждение, перегревание), с повышенными физическими нагрузками, особым порядком обращения за медицинской помощью, нередко — с недоступностью специализированной (аллергологической, пульмонологической) медицинской помощи (служба в отдаленных гарнизонах).

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов, наблюдаемых в консультативно-диагностической поликлинике № 94 (94 КДП) в период 1998–2003 гг. Из 80 пациентов в исследовании участвовали 13 женщин (16,25 %) и 67 мужчин (83,75 %). Средний возраст пациентов составил 48,1 лет.

Легкая интермиттирующая БА была у 2 пациентов (2,5 %), легкая персистирующая — у 13 (16,25 %), средней степени тяжести — у 37 (46,25 %), тяжелая — у 28 (35 %).

Атопическая форма БА установлена у 24 пациентов (30 %), аспириновая — у 12 (15 %), прочая — у 44 (65 %). Сопутствующие заболевания: аллергический риноконъюнктивит — 22 пациента (27,5 %), атопический дерматит — 1 (1,25%), лекарственная аллергия — 2 (2,5 %), полипозная риносинусопатия — 12 (15 %), непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов — 7 (8,75 %), ишемическая болезнь сердца (все формы) — 10 (12,5 %), гипертоническая болезнь — 17 (21,25 %), язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки — 6 (7,5 %), гельминтозы — 2 (2,5 %), другие — 5 пациентов (6,25 %).

Оценивались следующие показатели: частота приступов удушья дневных и ночных (ЧПУ), частота ингаляций бронхолитиков (ЧИБ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), пиковая скорость выдоха (ПСВ), утренние показатели (в процентах от должных), степень тяжести БА, число обострений в год, их продолжительность, количество госпитализаций в год, связанных с обострением БА, число дней временной нетрудоспособности, количество вызовов бригады скорой медицинской помощи, число посещений врача в год по поводу обострения заболевания. Эти же показатели оценивались через 1 год после начала ведения больных по технологии SPAMP [4].

Сравнение показателей проводилось с помощью стандартного пакета статистических программ *Microsoft Excel*. Достоверность значимых различий средних показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

В качестве базисной терапии больным назначались следующие меры: специфическая иммунотерапия — 8 пациентов; производные кромоглициевой кислоты (кромогликат) — 14; ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазона дипропионат) — 61; системные глюкокортикоиды (преднизолон) — 5.

Бронхолитические препараты назначались при 96 случаях БА: β_2 -агонисты — 59 случаев, теофиллины — 27, Беродуал — 10. Все пациенты принимали предписанное лечение, аэрозольными ингаляторами пользовались правильно, что проверялось на контрольных осмотрах (1 раз в 3 мес.). Все пациенты прошли курс обучения, включающий в себя индивидуальные занятия и занятия в астма-школе. Образовательный курс в астма-школе состоял из 8 занятий. В процессе обучения рассматривались следующие темы: строение дыхательных путей, факторы, способствующие появлению и обострения заболевания, профилактика болезни, оказание помощи при при-

ступе астмы, базисная терапия, лекарственные препараты и возможные побочные эффекты. На практических занятиях пациенты обучались правильной технике ингаляции, навыкам самоконтроля, оценке клинических симптомов, использованию пикфлоуметра [5].

Результаты и обсуждение

До назначения базисной терапии ЧПУ у больных с БА 1-й степени составила от 1 до 4 раз в год (в среднем — 2,5 приступа в год). У больных БА 2-й степени частота дневных приступов удушья — в среднем 3,82 в нед., ночные — реже, в среднем 2,51 в мес. У больных с БА 3-й степени частота дневных приступов удушья составила в среднем 1,23 в день, ночных — 4,78 в мес. При тяжелой БА частота дневных приступов удушья — 2,01 в день, ночных — в среднем, 3,24 в нед.; всего — 36 157 приступов в год, в среднем — 451,2 приступа (дневных) на 1 пациента в год. Ночных — 7 408 приступов, в среднем — 92,6 приступа на пациента в год. ЧИБ составила: при БА 1-й степени — 2 ингаляции в год, при БА 2-й степени — 4,1 ингаляции в нед., при БА 3-й степени — 1,08 ингаляции в день, при БА 4-й степени — 4,0 ингаляции в день. ОФВ₁ до назначения базисной терапии варьировался от 35 % до 94 % от должных показателей, в среднем — 67,4 %. ПСВ варьировалась от 44 % до 107 % от должных показателей, в среднем — 69,21 %. Число обострений у наблюдаемой группы было от 1 до 10 раз в год (в среднем — 2,54 в год). Продолжительность обострений составила в среднем 15,85 дней (таблица).

Число госпитализаций было в исследуемой группе от 0 до 4 раз в год, в среднем — 1,13, их продолжительность составила в среднем 24,65 суток. При этом период временной нетрудоспособности равнялся 23,7 дня. Число вызовов бригады СМП было от 0 до 2 раз в год, т. е. 0,28 на каждого больного. Препараты, используемые бригадой СМП: системные глюкокортикоиды (Преднизолон до 90 мг) в/в, Беродуал (до 4 мл) через небулайзер, Эуфиллин до 240 мг в/в, 25%-ная сернокислая магнезия — 10,0 в/в.

Число врачебных посещений составило от 1 до 22 раз в год (в среднем — 4,28 раза на 1 больного).

Через 1 год больных БА 1-й степени было 4 (5 %), 2-й степени — 19 (23,75 %), 3-й степени — 32 (40 %), 4-й степени — 25 (31,25 %) (рис. 1). ЧПУ днем уменьшилась (26 854 в год против 36 157 до назначе-

Таблица
Динамика продолжительности обострений, госпитализаций, временной нетрудоспособности в процессе ведения больных по технологии SPAMP

Признаки	Продолжительность обострений, дни	Продолжительность госпитализаций, дни	Число дней временной нетрудоспособности
До назначения базисной терапии	15,85	24,65	23,7
Через год	7,8*	13,2*	15,7*

Примечание: * — $P < 0,05$.

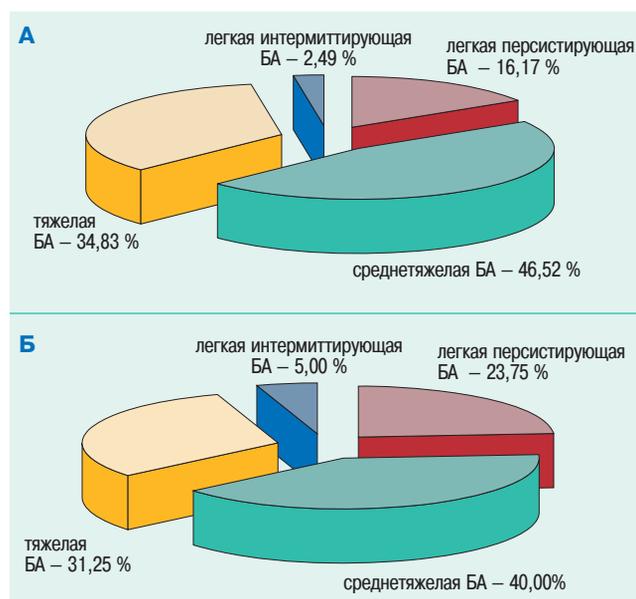


Рис. 1. Распределение больных по степени тяжести БА в процентах от основного количества: А — до лечения; Б — через год после ведения по программе



Рис. 2. Частота приступов удушья

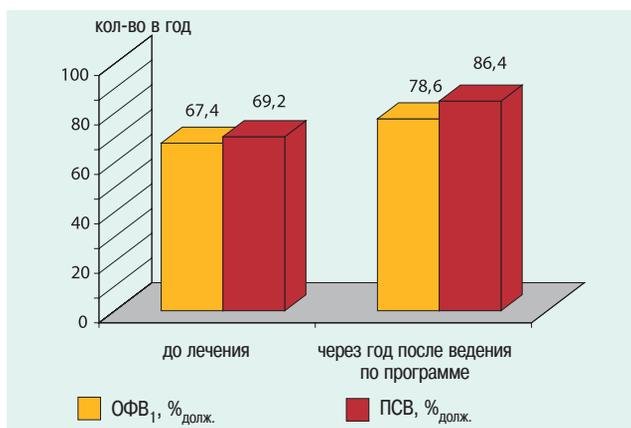


Рис. 3. Динамика функциональных показателей

ния базисной терапии), т. е. — 335,8 приступа на пациента в год. В отношении ночных приступов сохраняется та же тенденция (58,6 против 92,6 приступов на пациента в год) (рис. 2).

ЧИБ до назначения базисной терапии составляла в среднем по группе 719,8 ингаляций на каждого

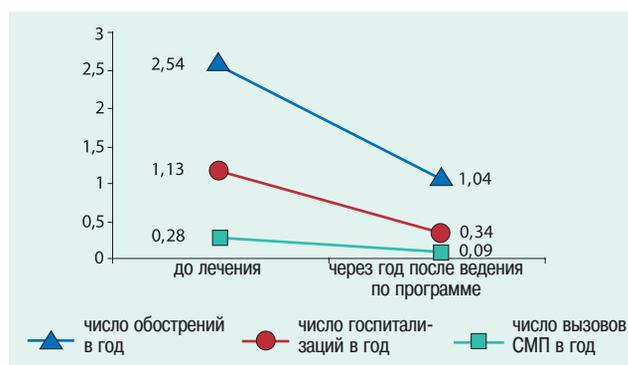


Рис. 4. Динамика некоторых клинических показателей

пациента в год, после приема базисных препаратов была значительно меньше — 456,9 ингаляций в год.

ОФВ₁ после применения противовоспалительных базисных средств составил 78,6 % от должных величин. ПСВ (утром) составила в среднем 86,4 % от должных величин (рис. 3). Число обострений в наблюдаемой группе уменьшилось, в среднем — 1,04 на пациента в год, их продолжительность в среднем составила 7,8 суток. Количество госпитализаций, связанных с обострением заболевания, равнялось 0,34 раза на пациента в год; средняя продолжительность госпитализаций — 13,2 суток в год.

Число вызовов бригад СМП составило после ведения по программе терапии 0,09 в год (рис. 4).

Вывод

Ведение военнослужащих с БА по программе GINA значительно уменьшает количество приступов удушья — как дневных, так и ночных, потребность в короткодействующих бронхолитиках, улучшает показатели ФВД, уменьшает число обострений БА, вызовов СМП и госпитализаций, связанных с обострением, а также их продолжительность, что доказывает эффективность этой технологии у представленной группы пациентов.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Бельтюков Е.К. Эффективность локальной программы диагностики, лечения, профилактики бронхиальной астмы в небольшом промышленном городе Среднего Урала. Пульмонология 2002; 4: 82–85.
3. Федосеева Л.С. Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях. Пульмонология 2002; 5: 72–76.
4. Бельтюков Е.К. Клинико-экономический анализ эффективности современной технологии ведения больных бронхиальной астмой в условиях локальной противоастматической программы. Пульмонология 2003; 1: 83–89.
5. Беленко Л.В., Лещенко И.В. Влияние обучающих программ на качество жизни больных бронхиальной астмой. Воен.-мед. журн. 2002; 6: 42–46.

Поступила 09.01.04
© Каракина М.Л.
УДК 616.248-057.36

Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида при тяжелом обострении бронхиальной астмы: контролируемое исследование

Кафедра военно-морской и общей терапии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

V.P.Sereda, A.S.Svistov

Efficacy of nebulized budesonide suspension in acute severe asthma: a controlled trial

Summary

A goal of the study was to evaluate efficacy of inhaled budesonide suspension via nebulizer compared with systemic steroids in acute severe bronchial asthma. We examined 68 patients admitted for acute severe asthma ($FEV_1 < 40\%_{pred}$, $PEF < 150$ L / min). A first-step therapy included inhaled salbutamol 5 to 10 mg, oxygen, prednisolone IV for 1.5 to 2 h. Then the patients were divided into 2 groups: good respondents ($n = 32$) with increase in FEV_1 up to $50\%_{pred}$ at least and patients with insufficient response ($n = 36$) and co-existing COPD which still had $FEV_1 < 40\%_{pred}$. The group 1 patients were randomized in 2 subgroups: experimental (budesonide 4 mg / day) and control (prednisolone 120 mg / day IV). All of the group 2 patients received oral prednisolone 30 mg / day and were also randomized in experimental (prednisolone + budesonide 4 mg / day) and control (prednisolone + placebo) subgroups. The clinical course and pulmonary function were assessed after 5 days of the treatment.

As a result, the efficacy of budesonide in the group 1 was similar to that of IV steroids. The group 2 patients receiving budesonide demonstrated faster clinical improvement and better FEV_1 and PEF dynamics as compared to the controls ($p < 0.05$). Administration of budesonide allowed reducing the duration of the steroid therapy.

So, inhaled budesonide can replace systemic steroids in patients with acute severe asthma and good response to the first-step therapy. Early addition of budesonide to prednisolone in patients with more severe asthma and COPD allows to reach the asthma control faster and to reduce doses of steroids.

Резюме

Цель — определить клиническую эффективность ингаляций через небулайзер суспензии будесонида при тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА) и возможность его применения альтернативно системным глюкокортикостероидам (ГКС). Обследованы 68 больных, поступивших с тяжелым обострением заболевания: $ОФВ_1 < 40\%_{долж.}$ и $ПСВ < 150$ л / мин. Терапия 1-й линии включала ингаляции сальбутамола 5–10 мг за 1,5–2 ч, кислородотерапию и в/в 120 мг преднизолона. Хороший ответ на первоначальную терапию (повышение $ОФВ_1 > 50\%_{долж.}$) выявлен у 32 больных (1-я группа), а недостаточный ответ ($ОФВ_1 < 40\%_{долж.}$) — у 36 пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких — ХОБЛ (2-я группа). После этого проводили рандомизацию больных. Половина пациентов 1-й группы получала будесонид 4 мг / сут., а половина — преднизолон в/в 120 мг / сут. Во 2-й группе оценивали эффективность препарата в дополнение к терапии преднизолоном *per os* 30 мг / сут.: 18 больных получали будесонид 4 мг / сут. и 18 — плацебо (физиологический раствор).

У больных с хорошим ответом на первоначальную терапию к 6-му дню лечения выявлена сравнимая положительная динамика клинико-функциональных показателей. Во 2-й группе пациентов, получавших будесонид, выявлена значимо ($p < 0,05$) более выраженная положительная динамика симптомов астмы, $ОФВ_1$ и $ПСВ$, что позволило сократить курс лечения системными ГКС.

Применение небулизированного будесонида вместо системных ГКС при обострении БА возможно в случае хорошего ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию (прирост $ОФВ_1 > 50\%_{долж.}$), свидетельствующем об эффективном купировании бронхоспазма. При более тяжелом течении астмы и сопутствующей ХОБЛ раннее назначение суспензии будесонида позволяет повысить эффективность лечения обострения и сократить объем системной стероидной терапии.

Традиционная программа оказания неотложной помощи при обострении бронхиальной астмы (БА) предполагает назначение ингаляций бронхолитиков через небулайзер, системных глюкокортикостероидов (ГКС) и кислородотерапию (КТ). ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами и обязательно должны включаться в лечение всех обострений, кроме самых легких [1]. Системное применение ГКС характеризуется медленным развитием лечебного действия [2] и может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, особенно при проведении повторных курсов лечения по поводу обострения заболевания [3]. С целью минимизации системных побочных эффектов

от приема ГКС рекомендуется проводить раннее снижение их дозы или отмену после стабилизации состояния больных. Видимо, раннее назначение ингаляционных ГКС при обострении БА является оправданным. Однако до настоящего времени эффективность такого подхода не определена, что требует проведения рандомизированных контролируемых исследований [1, 4].

Тяжесть состояния больных не позволяет использовать традиционно применяемые в качестве базисной терапии ингаляционные ГКС. Это связано с выраженной бронхиальной обструкцией и дыхательной недостаточностью, что приводит к неспособности пациентов создать инспираторный поток,

достаточный для правильного использования ингаляторов. Высокий уровень сопротивления дыхательных путей воздушному потоку, возникающий вследствие острого воспалительного процесса [5], не позволяет обеспечить доставку таких лекарственных препаратов в глубокие отделы бронхиального дерева. Немаловажную роль играют также гипер- и дискринические нарушения: обтурация просвета дыхательных путей слизистыми пробками может в значительной степени затруднять "доставку" ингаляционного ГКС. Эффективным решением проблемы доставки ингаляционных ГКС в респираторный тракт при обострении БА является создание лекарственных форм препаратов в виде суспензии для ингаляции через небулайзер. В России для небулизации доступен только один ГКС — будесонид (суспензия Пульмикорта, "AstraZeneca"). Ингаляция Пульмикорта через небулайзер обеспечивает более глубокую его доставку в условиях тяжелой бронхообструкции, а фармакологические свойства препарата определяют быстрое наступление противовоспалительного эффекта, причем уже после 1-й ингаляции [6, 7].

В последние годы небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта нашла широкое применение в педиатрической практике [8], что связано с высокой безопасностью препарата, даже при назначении высоких доз [9, 10]. Показано, что такая терапия может быть альтернативой назначению пероральных ГКС, обладая рядом преимуществ: более ранним развитием лечебного эффекта и большей его выраженностью [11]. Добавление к традиционной терапии (оральный преднизолон 1 мг / кг / сут. в сочетании с ингаляциями сальбутамола) ингаляций будесонида при тяжелом обострении БА у детей позволяет ускорить стабилизацию состояния больных [12]. Однако на сегодняшний день еще мало исследований, посвященных применению этого препарата во время обострения БА у взрослых [13]. Наименее изучены вопросы эффективности ингаляций суспензии будесонида через небулайзер при тяжелом обострении БА и возможности его применения альтернативно системным ГКС. С этим связаны существенные различия в рекомендуемых дозировках небулизированного будесонида: от 2–4 мг / сут. [14] до 20 мг / сут. [15]. В отдельных исследованиях [14] отсутствует сравнение эффективности ингаляционного и системного путей введения ГКС. Показано, что при наличии ХОБЛ преимущества последнего неоспоримы [3]. Даже в педиатрической практике при наиболее тяжелых обострениях БА системные ГКС значительно более эффективны ингаляционных в плане улучшения функции легких и предотвращения госпитализаций [16].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ингаляционного применения через небулайзер суспензии будесонида (Пульмикорт, "AstraZeneca") при тяжелом обострении БА и определить возможность его применения в качестве альтернативы системным ГКС.

Материал и методы

Пациенты

Обследованы 68 больных БА (43 женщины и 25 мужчин в возрасте от 19 до 59 лет, средний возраст — $38 \pm 7,5$ лет) различной степени тяжести, поступивших в стационар с "некупирующимся приступом удушья". Обострение заболевания характеризовалось медленным темпом развития — от 24 до 120 ч, что сопровождалось передозировкой β_2 -агонистов на догоспитальном этапе. На основании клинико-функциональных показателей и их "ответа" на первоначальную терапию β_2 -агонистами у всех обследованных диагностировано тяжелое обострение БА [1]. У всех включенных в исследование пациентов при поступлении регистрировали выраженные обструктивные нарушения: объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) < 40 % от должного и значения пиковой скорости форсированного выдоха (ПСВ) < 150 л / мин. Терапия 1-й линии включала в себя следующее: ингаляции сальбутамола через небулайзер в зависимости от тяжести состояния — 2,5–5 мг, в дальнейшем при отсутствии эффекта — по 2,5 мг через 20–40 мин до максимальной кумулятивной дозы 10 мг в течение 1,5–2 ч; КТ (4 л / мин) через носовые канюли; в/в введение ГКС (120 мг по в/в преднизолону).

Протокол исследования

На 1-м этапе исследования были сформированы 2 основные группы больных в зависимости от ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию: группа больных БА с хорошим ответом на эту терапию ($n = 32$) и группа пациентов с недостаточным ответом или отсутствием ответа на терапию 1-й линии ($n = 36$). Критерии включения в группу хорошего ответа: уменьшение одышки, значимый прирост ПСВ и $ОФВ_1 > 50\%$ _{долж.}, нормализация SaO_2 . Критерии включения в группу плохого ответа: минимальная динамика респираторных симптомов, постбронходилатационные значения ПСВ и $ОФВ_1 < 40\%$ _{долж.}, снижение SaO_2 , а также клинические и анамнестические данные, свидетельствующие о наличии необратимого ограничения воздушного потока сопутствующей ХОБЛ.

Пациентов с хорошим ответом на терапию 1-й линии мы считали перспективными для назначения ингаляций суспензии будесонида альтернативно системным ГКС. В остальных случаях (плохой ответ) оценивали эффективность небулизированного будесонида, в сравнении с плацебо, только в виде дополнения к системной ГКС-терапии. На 2-м этапе исследования (после проведения терапии 1-й линии) осуществляли рандомизацию больных внутри сформированных групп. Таким образом, в каждой из двух групп больных БА были сформированы по 2 подгруппы, сравнимые по полу, возрасту, тяжести течения БА и клинико-функциональным показателям (табл. 1):

Таблица 1

Исходные демографические и клинические параметры пациентов

Параметры	Хороший ответ на терапию 1-й линии (n = 32)		Плохой ответ на терапию 1-й линии (n = 36)	
	Группа Буд (n = 16)	Группа Пр (n = 16)	Группа Пр + Буд (n = 18)	Группа Пр + Пл (n = 18)
Возраст, годы	34 ± 6,8	32 ± 6,3	47 ± 7,2	50 ± 8,3
Пол: мужчины / женщины	5 / 11	5 / 11	7 / 11	8 / 10
Продолжительность заболевания, годы	10 ± 4,5	8 ± 3,9	12 ± 5,7	13 ± 6,2
Течение БА				
легкое	1	1	–	–
средней тяжести	15	15	7	6
тяжелое	–	–	11	12
Количество ингаляций β ₂ -агонистов в течение суток до включения в исследование (госпитализации)	12 ± 3,7	11 ± 3,3	18 ± 4,9	20 ± 5,2
ЧДД, мин ^{-1*}	18 ± 2,6	19 ± 3,4	24 ± 3,5	26 ± 3,9
ЧСС, мин ^{-1*}	112 ± 13,9	115 ± 14,5	122 ± 15,1	118 ± 13,7
ОФВ ₁ , % долж.*	57 ± 3,8	56 ± 4,1	32 ± 4,7	30 ± 4,3
ОФВ ₁ , л*	1,8 ± 0,21	1,7 ± 0,19	0,86 ± 0,12	0,75 ± 0,09
ПСВ, л / мин*	224 ± 29,7	212 ± 26,4	162 ± 24,9	157 ± 22,6
SaO ₂ , % (КТ)*	97 ± 1,7	96 ± 2,2	92 ± 2,6	91 ± 2,7

Примечание: * – значения параметров на момент включения в исследование – непосредственно после проведения терапевтических мероприятий 1-й линии; КТ – кислородотерапия.

1. Терапия Пульмикортом (группа Буд, n = 16) – ингаляции через небулайзер по 2 мг x 2 раза в сутки (через 15–20 мин после ингаляции 2,5 мг сальбутамола). В дальнейшем введение системных ГКС им не проводили.

2. Группа сравнения (группа Пр, n = 16) – терапия в/в ГКС 2 раза в сутки (120 мг / сут. по в/в преднизолону).

3. Терапия Пульмикортом в дополнение к системным ГКС (Пр + Буд, n = 18) – ингаляции через небулайзер по 2 мг x 2 раза в сутки и системные ГКС *per os* и / или в/в 3 раза в сутки (30 мг / сут. по пероральному преднизолону).

4. Группа сравнения (Пр + Пл, n = 18) – терапия плацебо (ингаляционно 2 мл физиологического раствора через небулайзер) и системные ГКС *per os* и / или в/в в той же дозе.

Ингаляцию активного препарата проводили через струйный, активируемый вдохом небулайзер *Pari*

Turbo Boy / Pari LC Plus ("Pari GmbH", Германия) до полного осушения камеры небулайзера. Дополнительная терапия во всех группах была сравнимой и включала в себя: ингаляции бронхолитиков через небулайзер в режиме "по требованию", КТ – до достижения стойких показателей сатурации (SaO₂) > 94 %, инфузионную терапию, в/в введение растворов КСЛ и MgSO₄.

Методы исследования

Динамику клинических симптомов заболевания и данных физикального исследования в процессе лечения оценивали ежедневно по балльной шкале (табл. 2). Исследование бронхиальной проходимости проводили путем регистрации кривой "поток–объем" форсированного выдоха на спироанализаторе РИД-124D (Россия) по стандартной методике с использованием системы должных величин по

Таблица 2

Основные клинические показатели больных БА в баллах

Показатель	Оценка
Дневные симптомы БА	0 – отсутствуют; 1 – в течение короткого промежутка времени; 2 – в течение 2–3 коротких промежутков времени; 3 – большую часть дня, но не нарушающие дневную активность; 4 – большую часть дня, нарушающие дневную активность; 5 – непрерывное удушье
Ночные симптомы БА	0 – отсутствуют; 1 – при пробуждении, но не вызывающие раннего пробуждения; 2 – вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение; 3 – вызывают пробуждение 2 и более раз; 4 – сильно нарушают сон; 5 – отсутствие сна – удушье
Кашель	0 – нет; 1 – незначительный, не доставляет беспокойства; 2 – эпизоды сильного кашля; 3 – частые эпизоды сильного риступообразного кашля; 4 – непрерывный кашель
Одышка	0 – нет; 1 – при значительной физической нагрузке (подъем по лестнице); 2 – при небольшой нагрузке (ускорение обычной ходьбы); 3 – при минимальной нагрузке; 4 – в покое; 5 – удушье, вынужденное положение
Хрипы	0 – нет; 1 – при форсированном дыхании; 2 – единичные, локализованные; 3 – обильные, генерализованные; 4 – мозаичное дыхание; 5 – немое легкое

Таблица 3
Динамика клинических симптомов у больных БА в течение 5-дневного курса лечения обострения заболевания (баллы)

Клинические показатели	До лечения				После лечения (6-й день терапии)			
	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18
Дневные симптомы БА (0–5)	4,2 ± 0,29	4,1 ± 0,31	4,6 ± 0,25	4,7 ± 0,24	1,3 ± 0,32	1,5 ± 0,28	1,6 ± 0,38	2,2 ± 0,32*
Ночные симптомы БА (0–5)	4,1 ± 0,33	4,0 ± 0,34	4,7 ± 0,24	4,8 ± 0,21	0,6 ± 0,27	1,0 ± 0,39	1,3 ± 0,30	1,8 ± 0,35*
Кашель (0–4)	3,4 ± 0,27	3,3 ± 0,32	3,6 ± 0,25	3,7 ± 0,24	1,2 ± 0,22	1,0 ± 0,20	1,4 ± 0,29	1,5 ± 0,26
Одышка (0–5)	4,2 ± 0,35	4,1 ± 0,33	4,5 ± 0,26	4,5 ± 0,31	0,7 ± 0,32	0,6 ± 0,27	1,4 ± 0,31	1,9 ± 0,34*
Аускультативная картина (0–5)	3,5 ± 0,28	3,4 ± 0,27	3,7 ± 0,24	3,8 ± 0,21	1,3 ± 0,36	1,4 ± 0,33	1,7 ± 0,31	2,3 ± 0,36*

Примечание: различия между группами Пр + Буд и Пр + Пл после лечения, как в независимых выборках, значимы: * – $p < 0,05$.

Р.Ф.Клементу и соавт. (1986). Ежедневно проводили пикфлоуметрию в период купирования астматического состояния каждый час, а в последующем 4–5 раз в день. Оценивали абсолютные значения ПСВ, ее отношения к должному и суточную вариабельность ПСВ [1]. Мониторинг SaO₂ в период терапии обострения БА проводили с помощью пульсоксиметра *Nellcor Puritan Bennett* (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы *Statistica for Windows v. 5.0*. С учетом малого числа наблюдений в исследуемых выборках и использования бальной шкалы для оценки клинических данных межгрупповые сравнения, как в независимых выборках, проводили непараметрическими методами — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Полученные данные представлены как $Mean \pm SE * t_{95}$ (SE — стандартная ошибка среднего, t_{95} — значение критерия Стьюдента для числа степеней свободы в группе), что соответствует 95%-ному доверительному интервалу для среднего ($Mean$).

Результаты

В результате курса лечения во всех группах больных БА наблюдали значимую положительную динамику клинических и функциональных показателей. Однако регресс клинических симптомов БА существенно опережал улучшение показателей бронхиальной проходимости. У пациентов с хорошим ответом на первоначальную бронхолитическую терапию уже в течение первых часов лечения наблюдали исчезновение одышки в покое и восстановление разговорной речи, снижение частоты приступов удушья с более быстрым их купированием и снижение потребности в ингаляциях сальбутамола. У больных БА с недостаточным ответом на первоначальную терапию астматическое состояние в большинстве случаев ($n = 30$) было купировано к исходу 1-х суток и у 6 пациентов — на 2-е сутки. У больных БА с хорошим ответом на первоначальную бронхолитическую терапию наряду с улучшением клинического состояния наблюдали нормализацию показателей SaO₂: средние ее значения составляли исходно $93 \pm 2,5 \%$,

Таблица 4
Динамика показателей петли "поток–объем" у больных БА в течение 5-дневного курса лечения обострения заболевания (%_{долж.})

Показатели	До лечения				После лечения (6-й день терапии)			
	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18	Буд n = 16	Пр n = 16	Пр + Буд n = 18	Пр + Пл n = 18
ЖЕЛ	47 ± 8,6	48 ± 7,3	41 ± 6,2	40 ± 5,3	82 ± 5,5	79 ± 5,5	70 ± 5,9	66 ± 6,7
дилат.*	64 ± 5,6	62 ± 5,5	46 ± 5,6	45 ± 5,0	86 ± 4,2	84 ± 4,1	72 ± 5,4	68 ± 6,3
ФЖЕЛ	42 ± 7,5	43 ± 6,3	37 ± 6,2	36 ± 5,3	75 ± 5,7	73 ± 6,2	67 ± 5,7	62 ± 5,8
дилат.*	61 ± 4,4	62 ± 5,5	51 ± 4,2	53 ± 3,4	82 ± 4,1	82 ± 4,9	71 ± 4,9	69 ± 5,1
ОФV ₁	28 ± 4,0	29 ± 3,6	22 ± 3,3	21 ± 2,6	68 ± 6,8	66 ± 7,2	56 ± 6,1	45 ± 6,3**
дилат.*	57 ± 3,8	56 ± 4,1	32 ± 4,7	30 ± 4,3	82 ± 5,4	79 ± 6,1	63 ± 6,4	57 ± 5,2
ПОС	31 ± 5,3	34 ± 4,3	24 ± 4,3	22 ± 3,2	75 ± 7,3	74 ± 7,7	61 ± 5,8	53 ± 6,2
дилат.*	60 ± 4,3	58 ± 4,6	36 ± 4,4	34 ± 3,7	86 ± 5,3	83 ± 5,6	68 ± 6,6	63 ± 5,4
СОС _{25–75}	13 ± 2,4	15 ± 1,9	10 ± 1,9	9 ± 1,4	53 ± 7,4	51 ± 6,7	40 ± 4,3	29 ± 5,8**
дилат.	31 ± 4,7	37 ± 6,0	15 ± 3,6	13 ± 2,6	64 ± 6,2	61 ± 5,4	49 ± 5,3	39 ± 5,2**
T _{выд} , с	5,4 ± 0,60	5,4 ± 0,66	3,9 ± 0,39	4,2 ± 0,43	3,7 ± 0,53	3,8 ± 0,51	4,4 ± 0,55	4,8 ± 0,64
дилат.*	4,9 ± 0,43	4,8 ± 0,38	5,4 ± 0,46	5,7 ± 0,37	3,3 ± 0,39	3,6 ± 0,41	4,4 ± 0,53	5,3 ± 0,65**

Примечание: * — постбронходилатационные значения показателей: до лечения — после ингаляции кумулятивной дозы сальбутамола от 5 до 10 мг, после лечения — после ингаляции 2,5 мг сальбутамола через небулайзер; различия между группами Пр + Буд и Пр + Пл после лечения, как в независимых выборках, значимы: ** – $p < 0,05$.

а после проведения терапевтических мероприятий 1-й линии — $97 \pm 1,8 \%$. У пациентов с недостаточным ответом на терапию 1-й линии средние значения SaO_2 составили исходно $87 \pm 1,9 \%$, после ингаляций β_2 -агониста и КТ в 1-й день — $91 \pm 2,6 \%$, и во 2-й день терапии — $94 \pm 2,3 \%$.

К 6-му дню терапии достигнута существенная редукция дневных и ночных симптомов БА, одышки, исчезновение (значительное уменьшение) хрипов в легких (табл. 3), что сопровождалось расширением физической активности больных. При этом в группах Буд и Пр динамика клинических показателей была сравнимой. Однако в опытной группе (Буд) к концу лечения наблюдали меньшую выраженность ночных симптомов БА, чем в группе сравнения (Пр). Ни у одного из пациентов группы Буд утренние симптомы БА не приводили к пробуждению от них, в то время как в группе Пр у большинства больных сохранялись эпизоды утреннего диспноэ, а у 4 пациентов они приводили к раннему пробуждению. У больных с более тяжелым течением и обострением БА в опытной группе (Пр + Буд) наблюдали значимо ($p < 0,05$) более выраженную положительную динамику клинических показателей, по сравнению с группой Пр + Пл. Добавление к системной ГКС-терапии будесонида позволило добиться значимой редукции дневных и ночных симптомов БА, уменьшения одышки и улучшения аускультативной картины в легких.

В результате лечения в группах Буд и Пр наблюдали сравнимую положительную динамику объемных и скоростных показателей петли "поток-объем", в то время как в группе Пр + Буд она была значимо ($p < 0,05$) более выраженной, по сравнению с группой Пр + Пл (табл. 4). Следует отметить, что к 6-му дню терапии в группе Буд нормализацию показателей бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 > 80 \%$ должн.) после введения сальбутамола наблюдали у 12 (75%) больных, в то время как в группе сравнения (Пр) — только в половине случаев. У больных БА групп Пр + Буд и Пр + Пл в результате лечения не наблюдали нормализацию показателей бронхиальной проходимости, в т. ч. постбронходилатационных, что связано с исходно более тяжелым течением заболевания и сопутствующей ХОБЛ. В опытной группе (Пр + Буд) к 6-му дню терапии прирост ОФВ_1 после ингаляции β_2 -агониста был менее выраженным, чем в группе сравнения (Пр + Пл). Эти данные, а также более выраженная положительная динамика показателей бронхиальной проходимости свидетельствуют о том, что ингаляции суспензии будесонида приводят к устранению различных обратимых компонентов бронхообструктивного синдрома — воспалительного отека слизистой и бронхоспазма.

В процессе лечения в группах Буд и Пр наблюдали постепенное повышение ПСВ и снижение ее суточной вариабельности (рисунок, верхние графики). Стабилизацию ПСВ в диапазоне "зеленой

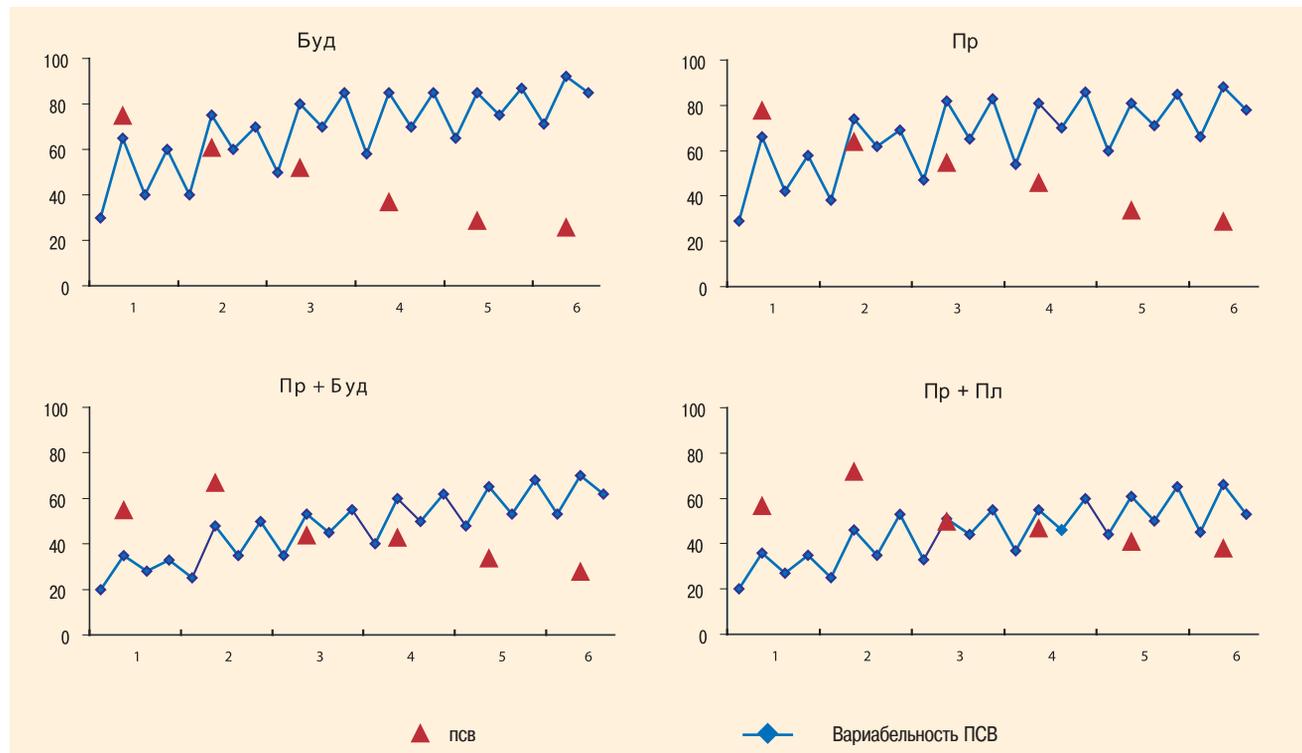


Рисунок. Динамика ПСВ (% долж.) и ее вариабельности (%) в течение 5-дневного курса лечения обострения БА. По осям абсцисс — дни лечения. Верхние графики — группы больных БА с хорошим ответом на терапию 1-й линии, нижние — группы больных БА с недостаточным ответом на терапию 1-й линии и более тяжелым течением заболевания.

зоны" ($> 80\%$ _{долж.} или лучшего индивидуального значения) наблюдали в опытной (Буд) группе у 7 (44%), а в контрольной (Пр) — у 6 (38%) больных БА. Суточная вариабельность ПСВ снизилась в опытной группе до $26 \pm 2,8\%$, а в контрольной — до $28 \pm 3,2\%$. Стабильность состояния позволила перевести больных БА обеих групп на прием традиционных средств базисной терапии с 6-го дня лечения.

У пациентов групп Пр + Буд и Пр + Пл (рисунок, нижние графики) также наблюдали положительную динамику показателей пикфлоуметрии в процессе лечения. Обращает на себя внимание повышение вариабельности ПСВ ко 2-му дню терапии, что было связано с улучшением ответа этого показателя на введение бронхолитиков вследствие развития противовоспалительного эффекта ГКС у исходно более "тяжелых" пациентов. Суточная вариабельность ПСВ снизилась в опытной группе (Пр + Буд) до $28 \pm 3,8\%$, а в контрольной (Пр + Пл) — лишь до $36 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$). Это коррелировало с меньшей выраженностью "утренних провалов" клинико-функциональных показателей в опытной группе. Стабильность состояния больных БА позволила провести раннее сокращение объема системной ГКС-терапии в опытной группе (Пр + Буд).

Таким образом, применение ингаляций суспензии будесонида в комплексном лечении обострений БА способствует положительной динамике клинико-функциональных показателей и позволяет эффективно купировать обострение заболевания. С практической точки зрения представляется важным определение критериев для применения небулизированного будесонида в качестве альтернативы системным ГКС. По нашим данным, наиболее важным критерием является ответ клинико-функциональных показателей на первоначальную агрессивную бронхолитическую терапию.

При хорошем ответе на терапию 1-й линии наблюдается значимый прирост ПСВ и ОФВ₁, причем повышение последнего $> 50\%$ _{долж.} Дополнительными объективными критериями являются исчезновение (значительная редукция) свистящих хрипов в легких, уменьшение ЧДД, нормализация показателей SaO₂. Динамика показателей петли "поток—объем" при недостаточном ответе на первоначальную терапию характеризуются преимущественным приростом ФЖЕЛ и незначительной динамикой скоростных показателей (постбронходилатационные значения ОФВ₁ $< 40\%$ _{долж.}). Дополнительными объективными критериями являются улучшение проведения дыхания на периферию, значительная редукция (вплоть до исчезновения) свистящих хрипов, доминирование в аускультативной картине сухих низкочастотных ("жужжащих") хрипов, исчезновение свистящего дыхания, откашливание сгустков мокроты, уменьшение ЧДД, прирост показателей SaO₂, как правило, не достигающий нормальных значений. Приведенные критерии позволяют определить необходимость назначения системных ГКС при плани-

ровании небулайзерной терапии суспензией будесонида при обострении БА.

Обсуждение

Хороший ответ клинико-функциональных показателей на первоначальную терапию β_2 -агонистами, проявляющийся значимым приростом ПСВ и ОФВ₁ $> 50\%$ _{долж.} в сочетании с редукцией клинических симптомов тяжелого обострения БА, свидетельствует о доминировании бронхоспазма в генезе бронхообструктивного синдрома. После его купирования возможно начало терапии суспензией будесонида через небулайзер, без последующего введения системных ГКС. Сравнительная положительная динамика клинических и функциональных показателей в группах больных БА, получавших различные схемы стероидной терапии, свидетельствует о том, что ингаляционное введение через небулайзер суспензии будесонида по эффективности не уступает системному применению ГКС. При этом клинически эффективной является доза препарата 4 мг / сут., что соответствует данным исследований [14].

К 6-му дню терапии в группе Буд наблюдали меньшую выраженность ночных симптомов БА, по сравнению с группой Пр, а также более выраженное снижение суточной вариабельности ПСВ. Это свидетельствует о снижении гиперреактивности бронхов, что, видимо, связано с более быстрым развитием противовоспалительного эффекта при ингаляционном введении ГКС [6, 7, 11]. Этим можно объяснить и более частую нормализацию постбронходилатационных показателей бронхиальной проходимости в опытной группе (Буд) уже к 6-му дню терапии. Значимый прирост ОФВ₁ в результате курса лечения и его приближение к нормальным значениям косвенно свидетельствуют об отсутствии выраженного ремоделирования дыхательных путей у этих больных БА. У них перспективным является применение небулизированного будесонида вместо системных ГКС. Стабилизация состояния пациентов к 5–6-му дню такого лечения позволяет перевести их на прием традиционных средств базисной терапии БА.

Недостаточный ответ клинико-функциональных показателей на терапию 1-й линии у больных с тяжелым обострением БА и исходно более тяжелым течением заболевания свидетельствует о доминировании в генезе обструкции, помимо бронхоспазма, таких компонентов, как воспалительный отек слизистой бронхов, гипер- и дискриния, а также ремоделирование дыхательных путей. Клинические и анамнестические данные, а также отсутствие нормализации показателей бронхиальной проходимости в результате курса лечения подтверждают наличие необратимого ограничения воздушного потока у этих пациентов, что свидетельствует о сочетании БА с ХОБЛ. Перечисленные компоненты бронхообструктивного синдрома существенно уменьшают доставку ингалированных лекарственных препаратов в респиратор-

ный тракт, а тяжесть состояния больных диктует необходимость назначения системных ГКС [1, 5]. У таких пациентов перспективно применение небулизированного будесонида только в дополнение к системным ГКС.

Ингаляционное введение препарата в дополнение к системным ГКС позволило добиться значимого ($p < 0,05$), по сравнению с плацебо, увеличения показателей бронхиальной проходимости, ПСВ и уменьшения суточной вариабельности ПСВ. Последнее, наряду с уменьшением ответа $ОФВ_1$ на ингаляцию бронхолитика к концу лечения, отражает уменьшение бронхиальной гиперреактивности. Все это связано с потенцированием и ускорением развития противовоспалительного эффекта стероидной терапии [12].

В исследовании [14], проведенном у больных с тяжелым обострением БА, развившимся на фоне стабильно тяжелого течения заболевания, продолжительность курса небулайзерной терапии суспензией будесонида без назначения системных ГКС составляла от 7 до 20 дней. В то же время при лечении тяжелых обострений БА в стационаре, в случае отсутствия немедленного ответа на введение бронхолитиков, назначение системных ГКС является обязательным, поскольку ускоряет купирование обострения заболевания [1]. При наиболее тяжелых обострениях БА у детей также предпочтительны системные ГКС ввиду значительно большей эффективности [16]. По нашим данным, дополнение комплексной терапии обострения БА введением небулизированного будесонида повышает ее эффективность и ускоряет сроки стабилизации состояния больных, позволяет в последующем сократить продолжительность курса системной ГКС терапии.

Выводы

1. Ингаляции суспензии будесонида через небулайзер в комплексном лечении тяжелых обострений БА демонстрируют высокую клиническую эффективность, сравнимую с системными ГКС.
2. Применение препарата в качестве альтернативы системным ГКС при обострении БА возможно в случае хорошего ответа клинико-функциональных показателей на первоначальную бронхолитическую терапию (значимый прирост $ОФВ_1 > 50\%$ долж.), свидетельствующего об эффективном купировании острого бронхоспазма.
3. У больных БА с более тяжелым течением заболевания и сопутствующей ХОБЛ раннее назначение небулизированного будесонида позволяет существенно повысить эффективность комплексной терапии астматических состояний и в последующем сократить объем системной ГКС-терапии.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 1999; 116 (2): 285–295.
3. Цой А.Н. Применение глюкокортикостероидов в лечении хронических обструктивных болезней легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1999. 445–461.
4. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Pollack C.V. Jr., Rowe B.H. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2003; Iss. 2: ab002308–20021.
5. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (12): 482–486.
6. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 12 (3): 88–92.
7. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 32–36.
8. Jenne H.A. Место будесонида (Пульмикорта) суспензии для небулайзера в терапии бронхиальной астмы у детей. *Клин. фармакол. и терапия.* 1999; 8 (5): 40–43.
9. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (5): 789–796.
10. Wales D., Makker H., Kane J. et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids: a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy adult volunteers. *Chest* 1999; 115 (5): 1278–1284.
11. Devidayal S.S., Kumar L., Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88 (8): 835–840.
12. Sung L., Osmond M.H., Klassen T.P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5 (3): 209–213.
13. Авдеев С.Н. Ингаляционный будесонид (суспензия Пульмикорта) при бронхиальной астме. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2002; 3 (6): 31–34.
14. Передельская О.А. Оценка эффективности и безопасности небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
15. Mitchell C.E., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma (abstract). *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 490s.
16. Hendeles L., Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? *J. Pediatr.* 2003; 142 (suppl. 2): S26–S32.

Т.В.Рубаник¹, И.Ю.Крошкина¹, Н.Л.Шапорова², В.И.Трофимов², Г.Р.Сергеева¹, О.И.Краснощечева¹,
О.А.Алешина¹

Анализ эффективности антибактериальной терапии у пациентов с заболеваниями органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике

¹ Городской диагностический центр № 1; ² СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра госпитальной терапии, Санкт-Петербург

T.V.Rubanik, I.Yu.Kroshkina, N.L.Shapороva, V.I.Troshimov, G.R.Sergeeva, O.I.Krasnoshekoва, O.A.Aleshina

Analysis of efficiency of outpatient antibiotic therapy of respiratory diseases

Summary

The aim of this study was to analyze the rationality of antibiotics administration and choice in patients with different respiratory diseases referred from outpatient departments to the city diagnostic center № 1 at Saint-Petersburg. Two hundred and thirty five outpatient medical histories were analyzed. We revealed cases of unreasonable (in patients with bronchial asthma and exogenous allergic alveolitis) and irrational antibiotic administration (rare administration of inhibitor-protected aminopenicillins, cefuroxime axetil, respiratory quinolones; use of aminoglycosides, co-trimoxazole and tetracyclines in therapeutic patients). Elderly and senile age, smoking and post-tuberculous lung pathology provided lingering pneumonia course. Eighteen patients with uncomplicated pneumonia (including lingering variants), exacerbation of chronic bronchitis and bronchiectasis were successfully treated by sparfloxacin.

Резюме

Целью данного исследования явился анализ обоснованности назначения антибактериальной терапии (АБТ) и рациональности выбора препаратов у больных с различными заболеваниями органов дыхания, которые были направлены на обследование и консультацию пульмонолога городского диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга из поликлиник города. Проанализированы амбулаторные карты 235 пациентов. Были выявлены случаи необоснованного (у больных бронхиальной астмой, экзогенным аллергическим альвеолитом) и нерационального назначения АБТ (редкое назначение ингибитор-защищенных аминопенициллинов, цефуроксим аксетила, респираторных фторхинолонов, продолжение использования в терапевтической практике аминогликозидов, ко-тримаксозола и тетрациклинов). По нашим наблюдениям, затяжному течению пневмонии способствовали курение и наличие выраженных посттуберкулезных изменений в легких, а также пожилой и старческий возраст пациентов. 18 больных неосложненной внебольничной пневмонией, в т. ч. с затяжным течением заболевания, обострением хронического бронхита и бронхоэктатической болезни, получили в отделении курс лечения спарфлоксацином, применение которого оказалось успешным у всех пациентов.

Антибиотики (АБ) — группа препаратов, занимающих ведущее место в комплексном лечении многих воспалительных заболеваний органов дыхания — пневмонии, хронического бронхита (ХБ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) в фазе обострения, при нагноительных процессах в легких. В последние десятилетия открыты и внедрены в медицинскую практику новые группы препаратов, значительно расширились представления о механизме действия АБ на молекулярном уровне, о генетической природе лекарственной устойчивости микроорганизмов. В большинстве случаев при амбулаторном лечении проводится эмпирическая антибактериальная терапия; при этом выбор препарата определяется представлениями клинициста о возможной этиологии заболевания и базируется на данных эпидемиологических исследований. Так, у лиц молодого возраста без вредных привычек пневмония обычно вызывается *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [1, 2], у пациентов старше 60 лет более частыми этиологическими агентами являются *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [1, 3]. У лиц с сопутствующим ХБ патогенами пневмонии

могут быть *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Эти же возбудители характерны и при обострении ХБ [4]. При наличии модифицирующих факторов возрастает роль грамотрицательной флоры и антибиотико-резистентных штаммов пневмококка. Во время эпидемий гриппа увеличивается частота стафилококковых пневмоний [1, 3, 5]. Эффективность лечения в большой степени связана с подбором антибактериального препарата, оказывающего воздействие на наиболее частых возможных возбудителей данного заболевания, способного легко проникать в легочную ткань, обладающего хорошей переносимостью.

Целью данного исследования явились анализ обоснованности назначения АБ-терапии (АБТ) и выбора препарата у больных различными заболеваниями органов дыхания, которые были направлены на обследование и консультацию пульмонолога в Городской диагностический центр (ГДЦ) № 1 из поликлиник города, а также определение эффективности терапевтического воздействия и переносимости спарфлоксацина, зарегистрированного в России под названием "Спарфло" (фирмы "Dr. Reddy's Laboratories"), у больных с различной патологией органов дыхания.

Таблица 1
Уточнение диагноза пневмония
(поликлиника — ГДЦ №1)

Диагноз поликлиники	Число больных	Диагноз ГДЦ №1	Число больных
		Пневмония	93 (72 %)
		Бронхиальная астма	13 (10 %)
Пневмония	129	Хронический бронхит	13 (10 %)
		Бронхоэктазы	4 (3 %)
		Рак бронха	5 (4 %)
		Туберкулез	1 (1 %)

Материалы и методы

Проведен анализ амбулаторных карт 235 пациентов (90 мужчин и 145 женщин), в комплексное лечение которых включалась АБТ. У большинства больных (208 человек) показанием для назначения АБ явились заболевания: пневмония (129), обострение ХБ (72) и БЭБ (7). В 26 случаях эти препараты применялись для лечения бронхиальной астмы (БА) и экзогенного аллергического альвеолита. У всех пациентов проводился пересмотр выполненных ранее флюоро- и рентгенограмм, по показаниям выполнялись рентгено-томографическое дообследование, фибробронхоскопия (ФБС), исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД).

Результаты и обсуждение

Диагноз пневмония подтвердился в 93 из 129 случаев. У 13 человек была выявлена БА, у 17 — обострение ХБ или БЭБ. В 5 случаях инфильтративные изменения в легких были обусловлены онкологическим процессом, в 1 — выявлен туберкулез легких (табл. 1). Следует отметить, что в большинстве случаев (82) на консультацию пульмонолога диагностического центра направлялись больные с затяжным (более 1 мес.) течением пневмонии, что требовало дополнительного обследования с целью уточнения диагноза. Средний возраст пациентов с пневмонией составил $51,26 \pm 1,63$ года, а продолжительность заболевания на момент обращения в ГДЦ — $1,21 \pm 0,05$ мес., причем она была выше у курящих ($1,3 \pm 0,1$), чем у некурящих ($1,15 \pm 0,06$). У пациентов старше 70 лет также

отмечалась большая длительность заболевания, чем у людей среднего и молодого возраста (табл. 2).

Был проведен анализ назначенной АБТ у больных пневмонией на поликлиническом этапе. Большинство пациентов (59 %) получили 1 курс АБ, 35 % — 2, а 6 % — 3 курса различных АБ-препаратов. Причиной последовательного назначения нескольких АБ являлись медленное разрешение инфильтрации в легких, длительный субфебрилитет и кашель. По данным наших наблюдений, затяжному течению пневмонии способствовали курение (табл. 2) и наличие посттуберкулезных изменений (ПТИ) в легких, которые в другом нашем исследовании были выявлены рентгенологически у 38 %, а при проведении ФБС у 65,4 % больных [6]. Причиной длительного течения пневмонии можно назвать и нерациональное назначение АБ 1-го ряда — без учета возраста, сопутствующих заболеваний и возможных возбудителей болезни. Назначаемая АБТ не всегда соответствовала официальным рекомендациям по лечению пневмонии.

Из табл. 3 видно, что наиболее назначаемыми АБ при лечении пневмонии являлись следующие: полусинтетические пенициллины (37 %), макролиды (24 %) и нереспираторные фторхинолоны (НРФХ) (16 %); причем у некурящих активнее назначались пенициллины и макролиды, а у курящих — пенициллины и НРФХ (табл. 4). Лечение оказалось эффективным у 59 % больных. Необходимость в повторном курсе АБТ возникла у 41 % больных, большинство из которых в качестве стартовой терапии получали НРФХ, аминогликозиды, ко-тримоксазол, тетрациклины, хлорамфеникол.

72 пациента получали АБ по поводу обострения ХБ (табл. 3), при этом с равной частотой назначались полусинтетические пенициллины и макролиды (по 30 %), НРФХ (24 %); чаще, чем при пневмонии, применялся ко-тримоксазол (10 %). Следует отметить, что в этой группе больных максимальная продолжительность болезни была определена у пациентов, получавших макролиды ($1,38 \pm 0,07$ мес.), меньшая — у получавших НРФХ ($1,25 \pm 0,08$ мес.) и пенициллины ($1,19 \pm 0,06$ мес.). У больных с обострением БЭБ (7) преимущество отдавалось АБ из группы макролидов (0,36), реже назначались полусинтетические пенициллины и тетрациклины (по 18 %).

Таблица 2
Распределение больных пневмонией по возрасту и длительности заболевания в зависимости от курения

Возраст в среднем	Число больных (n)	Длительность пневмонии (мес.)	Курящие		Некурящие	
			n	Длительность	n	Длительность
18–29 лет ($24,13 \pm 1,28$)	8	$1,16 \pm 0,11$	2	$1,25 \pm 0,35$	6	$1,13 \pm 0,14$
30–39 лет ($34,06 \pm 0,59$)	17	$1,13 \pm 0,1$	7	$1,04 \pm 0,14$	10	$1,2 \pm 0,14$
40–49 лет ($45,68 \pm 0,46$)	19	$1,17 \pm 0,14$	8	$1,29 \pm 0,33$	11	$1,1 \pm 0,14$
50–59 лет ($55,95 \pm 0,55$)	20	$1,2 \pm 0,07$	7	$1,32 \pm 0,1$	13	$1,16 \pm 0,09$
60–69 лет ($66,1 \pm 0,68$)	19	$1,28 \pm 0,17$	10	$1,4 \pm 0,29$	9	$1,14 \pm 0,2$
70–79 лет ($75,2 \pm 1,03$)	10	$1,33 \pm 0,14$	5	$1,45 \pm 0,19$	5	$1,2 \pm 0,22$
Всего ($51,26 \pm 1,63$)	93	$1,21 \pm 0,05$	38	$1,3 \pm 0,1$	55	$1,15 \pm 0,06$

Частота применения АБ в амбулаторной практике при различных заболеваниях органов дыхания

Антибиотики	Пневмония (n = 129)		ХБ (n = 72)		БЭБ (n = 7)		БА (n = 26)		ЭАА (n = 1)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Пенициллины	70	37	31	30	2	18	9	22	1	33
Макролиды	45	24	31	30	4	36	7	18	1	33
Нереспираторные фторхинолоны	31	16	24	24	1	9	10	25	1	33
Респираторные фторхинолоны	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Аминогликозиды	13	7	2	2	1	9	4	10	—	—
Цефалоспорины I поколения	9	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Цефалоспорины II поколения	1	0,5	1	1	—	—	—	—	—	—
Ко-тримоксазол	9	5	10	10	—	—	6	15	—	—
Тетрациклин	6	3	3	3	2	18	4	10	—	—
Линкосамиды	4	2	—	—	1	9	—	—	—	—
Хлорамфеникол	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего АБ	190		102		11		40		3	

Примечание: n — число больных; N — число курсов применения данного антибиотика.

В 26 случаях имело место использование АБТ в лечении БА, в то время как противовоспалительные препараты (кромоны, глюкокортикостероиды) назначались в недостаточных дозах или полностью отсутствовали. Продолжительность обострения заболевания была значительной — в среднем $1,31 \pm 0,1$ мес. до обращения к пульмонологу. Следует упомянуть о пациентке с экзогенным аллергическим альвеолитом, в течение 3 мес. получившей 3 последовательных курса АБ, несмотря на прогрессирующую отрицательную рентгенологическую и клиническую картины.

В целом при анализе полученных нами данных выявлено (табл. 5), что при лечении воспалительных заболеваний органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике наиболее назначаемыми препаратами 1-го ряда явились полусинтетические пенициллины (38 %), из них в половине случаев использовался амоксициллин, у трети больных — ампициллин. Защищенные аминопенициллины применялись редко. В 23 % случаев препаратами 1-го ряда были макролиды (в основном — мидекамицин), в 20 % — НРФХ. Среди АБ 2-го ряда наиболее часто использовались следующие: мидекамицин (28 %),

реже — НРФХ (19 %), пенициллины (16 %), ко-тримоксазол (16 %) и аминогликозиды (14 %). В качестве АБ-резерва (3-го ряда) в основном назначались мидекамицин (38 %), ципрофлоксацин (25 %), аминопенициллины (19 %). Наиболее распространенными сочетаниями АБ явились последовательное назначение полусинтетических пенициллинов и макролидов — в 20 случаях из 87. При этом продолжительность заболевания (пневмонии, обострения ХБ или БЭБ) составила в среднем $1,42 \pm 0,1$ мес. При комбинации пенициллинов и НРФХ длительность болезни также была значительной — $1,44 \pm 0,08$ мес. Наименее эффективным представляется последовательное назначение природных пенициллинов и аминогликозидов ($1,75 \pm 0,07$ мес.).

Таким образом, в нашем исследовании обращает на себя внимание достаточно редкое назначение в амбулаторной терапевтической практике ингибитор-защищенных аминопенициллинов и цефуроксим аксетила, которые включены в большинство международных и отечественных стандартов лечения внебольничной пневмонии и ХБ ввиду высокой активности этих препаратов против пневмококка, гемофильной палочки, в т. ч. резистентных штаммов,

Таблица 4

Анализ АБТ в лечении пневмонии у курящих и некурящих больных на амбулаторном поликлиническом этапе

Антибиотик (группы)	Курящие (n = 38)		Некурящие (n = 55)	
	число курсов	%	число курсов	%
Пенициллины, в т. ч. защищенные	20 (1)	38	37 (1)	44
Цефалоспорины	3	6	2	2
Макролиды	12	23	20	23
Фторхинолоны, в т. ч. респираторные	11	21	11 (1)	13
Аминогликозиды	4	8	3	4
Ко-тримоксазол	1	2	6	7
Тетрациклины	—	—	5	6
Прочие	2	4	1	1
Всего курсов АБ		53		85

Анализ АБТ при лечении различных заболеваний органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике

Антибиотики	I ряда (N)	II ряда (N)	III ряда (N)	Всего (N)
Пенициллины:	90 (38 %)	14 (16 %)	3 (19 %)	107 (31,6 %)
пенициллин	2	1	–	3
ампициллин	32	3	1	36
амоксциллин	48	8	2	58
амоксциллин / клавуланат	2	1	–	3
ампиокс	6	1	–	7
Макролиды:	53 (23 %)	25 (28 %)	6 (38 %)	84 (24,8 %)
мидекамицин	45	20	2	67
азитромицин	8	5	4	17
Фторхинолоны:	47 (20 %)	17 (19 %)	4 (25 %)	68 (20,1 %)
ципрофлоксацин	45	17	4	66
офлоксацин	2	–	–	2
Цефалоспорины:	8 (3 %)	–	1 (6 %)	9 (2,6 %)
цефазолин	7	–	–	7
цефуроксим / аксетил	1	–	1	2
Линкосамиды	2 (0,9 %)	4 (5 %)	–	6 (1,8 %)
Аминогликозиды	11 (4,7 %)	12 (14 %)	1 (6 %)	24 (7,1 %)
Тетрациклины	11 (4,7 %)	2 (2 %)	1 (6 %)	14 (4,1 %)
Хлорамфеникол	1 (0,4 %)	–	–	1 (0,3 %)
Ко-тримоксазол	12 (5,1 %)	14 (16 %)	–	26 (7,6 %)
Всего	235	88	16	339

Примечание: N – число курсов применения данного антибиотика.

стафилококка. Традиционно часто назначались макролиды, применение которых обосновано при лечении пациентов с т. н. "первичными" пневмониями и бронхитами у лиц до 60 лет без сопутствующих заболеваний, при пневмониях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Однако назначение препаратов этой группы больным, возбудителем заболевания у которых, вероятно, является гемофильная палочка, недостаточно эффективно из-за низкой природной активности макролидов к гемофильной палочке. В нашем исследовании макролиды использовались в лечении 57 % больных БЭБ и 43 % больных ХБ. Назначение аминогликозидов в лечении внебольничной пневмонии в настоящее время не рекомендуется в связи с их неэффективностью в отношении пневмококка, высокой ото-, нефро- и нейротоксичностью [1, 7, 8]. В связи с высоким процентом резистентности к тетрациклинам в популяции применение препаратов данного ряда рекомендуется исключительно при подозрении на атипичную этиологию пневмонии [7]. Назначение ко-тримоксазола по аналогичной причине и в связи с высокой частотой кожных аллергических реакций также не целесообразно. Применение НРФХ, воздействующих преимущественно на грам-отрицательную флору и обладающих невысокой активностью в отношении грам-положительной, ограничивают их использование в лечении заболеваний органов дыхания [7, 9]. В нашем исследовании НРФХ применялись у 20 % больных, и у большинства из них заболевание носило затяжной характер, требовалось назначение повторных АБ-курсов. В настоящее время рекомендуемыми в лечении инфекций нижних дыхательных путей являются респираторные фторхинолоны (РФХ), которые характеризуются более высокой активностью в

отношении грам-положительных кокков, в частности *S. pneumoniae*. К препаратам данной группы относится спарфлоксацин, являющийся дифторированным хинолоном, аналогом цiproфлоксацина, содержащий дополнительную аминогруппу хинолонового цикла. Изменение структуры молекулы позволило существенно повысить активность соединения в отношении грамположительных кокков (включая метициллин-устойчивые и полирезистентные штаммы стафилококков), анаэробов и микроорганизмов с внутриклеточной локализацией [9, 10].

Таким образом, по данным нашего исследования, в настоящее время в амбулаторной терапевтической практике наиболее распространенными ошибками в АБТ при лечении заболеваний органов дыхания являются как необоснованное назначение препаратов данной группы, так и их неверный выбор — без учета возраста, вредных привычек, сопутствующих и перенесенных заболеваний пациента. Это способствует затяжному течению патологического процесса, необходимости применения повторных курсов АБТ.

Нами проанализирована эффективность терапевтического воздействия и переносимость спарфлоксацина (Спарфло) у больных с различной патологией органов дыхания. В исследование были включены 18 больных обоего пола (11 пациентов с пневмонией, 5 — с ХБ, 2 — с БЭБ), 11 из которых уже получили курс АБТ, оказавшейся недостаточно эффективной. Средняя продолжительность заболевания до консультации пульмонолога составила $23,2 \pm 4,1$ дня, а затяжное течение процесса (более 1 мес.) наблюдалось у 8 человек. Больным был назначен Спарфло в дозе 200 мг в сутки (1 день — 400 мг 1-кратно) в течение 5 дней. В ходе наблюдения проводились исследования клинического анализа крови, биохимии

мических показателей (билирубин, АСТ, АЛТ), ЭКГ, рентгенография грудной клетки до и через 10 дней от начала лечения. Выраженность и динамика симптомов заболевания оценивались по средним показателям в соответствии со следующей градацией: интенсивность кашля (1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — сильный), характер мокроты (1 — слизистая, 2 — слизисто-гнойная, 3 — гнойная), количество мокроты (1 — отхождение только утром, 2 — 3–4 раза в день, 3 — чаще 4 раз в день).

Пациенты с обострением ХБ и БЭБ предъявляли жалобы на сильный кашель с гнойной мокротой в значительном количестве, субфебрильную температуру (рисунок). Объективно определялось жесткое дыхание с сухими и влажными разнокалиберными хрипами. После лечения Спарфло интенсивность кашля и количество мокроты значительно уменьшились, мокрота приобрела слизистый характер. У всех больных нормализовалась температура тела, у половины — исчезли хрипы в легких. До лечения число лейкоцитов в периферической крови составляло в среднем $8,44 \pm 0,96 \times 10^9 / л$, палочкоядерных нейтрофилов (П) — $3,6 \pm 0,57 \%$, СОЭ — $25 \pm 6,4$ мм / ч; рентгенологически определялись усиление легочного рисунка, пневмофиброз. Через 10 дней среднее число лейкоцитов уменьшилось до $6,4 \pm 0,8 \times 10^9 / л$, П — 2 %, СОЭ — $12,2 \pm 5,4$ мм / ч; у 4 больных нормализовался легочный рисунок.

В группе больных пневмонией кашель, мокрота, одышка были выражены несколько меньше, однако температура тела была выше. В результате лечения Спарфло у половины больных исчез кашель, и лишь у 3 из 11 сохранилось отделение небольшого количества слизистой мокроты по утрам (рисунок). Практически у всех пациентов исчезли хрипы в легких. Число лейкоцитов в периферической крови уменьшилось с $7,43 \pm 1,01 \times 10^9 / л$ до $6,25 \pm 0,39 \times 10^9 / л$,

П — с $5,2 \pm 0,9 \%$ до $2,7 \pm 0,9 \%$, СОЭ — с $23,5 \pm 4,6$ до $13,3 \pm 2,7$ мм / ч. В результате лечения рентгенологически у большинства больных (9) имела место полная нормализация легочного рисунка, у 2 человек с сопутствующим ХБ сохранились локальное усиление легочного рисунка и пневмофиброз. Следует отметить, что 3 больных имели в анамнезе БА, однако обострения этого заболевания или аллергические реакции во время приема Спарфло не наблюдались. В контрольных биохимических анализах крови и на ЭКГ достоверных отклонений отмечено не было. Переносимость препарата у большинства пациентов была хорошая, у 1 больной на фоне инсоляции имела место гиперемия кожных покровов (фотосенсибилизация).

Таким образом, применение спарфлоксацина оказалось успешным у всех больных неосложненной внебольничной пневмонией, в т. ч. при затяжном течении заболевания, при обострении ХБ и БЭБ. Применение респираторных фторхинолонов представляется не только эффективным в качестве альтернативных АБ средств, но и может быть рекомендовано в качестве препаратов выбора при сочетании пневмонии с ХБ, БЭБ или при обострении последних.

Литература

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностического поиска и антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (17): 752–757.
2. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (20): 915–918.
3. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмонии в стационаре. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 923–929.
4. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? Клин. антимикроб. химиотер. 2001; 3: 1–2.
5. Новиков Ю.К. Алгоритмы выбора антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях. Рус. мед. журн. 2000; 8 (4): 174–178.
6. Рубаник Т.В., Иванов А.К., Сергеева Г.Р. и др. Пульмонология и фтизиатрия: точки соприкосновения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2002; 3: 46–50.
7. Проект практических рекомендаций по лечению пневмонии. (XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания.). М.; 2002.
8. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.; 2000. 33–37.
9. Яковлев С.В. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (6): 38–42.
10. Падейская Е.Н. Спарфлоксацин — антибактериальный препарат широкого спектра действия. Рус. мед. журн. 2002; 10 (3): 147–150.

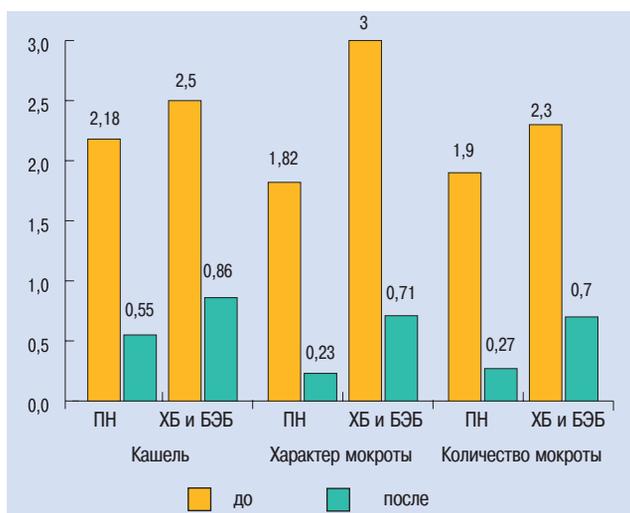


Рисунок. Динамика симптомов пневмонии (ПН), хронического бронхита (ХБ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) в процессе лечения спарфлоксацином

Поступила 25.06.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.2-085.281

Курительный статус организованного населения промышленного центра

ГОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, городской пульмонологический центр, Кемерово

E.A.Vostrikova, A.G.Osipov, L.O.Bagrova, I.T.Vetlugaeva, O.V.Kusnetsova, A.V.Tikhonova, A.K.Strelis

The smoking status of an organized population at an industrial centre

Summary

Last decades chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has got particular medical and social importance by virtue of its growing spread and essential contribution to morbidity, disability and the death rate. The purpose of this work was to study the prevalence of tobacco smoking as the most aggressive COPD risk factor in various population groups at a large industrial centre. 2,304 industrial workers (males and females) of Kemerovo city were examined. The prevalence and intensity of tobacco smoking and relationship between basic smoking indexes and occupational factors, age, education, smoking of parents, living conditions, or blood group were evaluated in this research. The prevalence of the tobacco smoking among the workers questioned was 70.1 % of males and 25.7 % of females. Of the men, the absolute leaders of the tobacco smoking considering all the parameters were drivers; differences between other groups were insignificant. The greatest value of the smoking index in males was found in those of 40 to 49 and 50 to 59 years old out of proportion to their occupation, the smoking intensity in older men decreased. Attitude to smoking was provided by setting of the environmental and intrinsic factors: high-educated men smoked less; probability of the smoking raised in children whose parents were smokers or ex-smokers. The blood group III is thought to contribute to the smoking predisposition.

Резюме

Особую медико-социальную значимость приобретает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в силу ее возрастающей распространенности. Цель работы — изучение распространенности табакокурения как наиболее агрессивного фактора риска ХОБЛ в различных популяциях крупного промышленного центра. Обследовали 2 304 мужчин и женщин, работающих на предприятиях г. Кемерово. Определяли частоту и интенсивность табакокурения, связь основных параметров табакокурения с профессиональной деятельностью, возрастом, образованием, курением родителей, жилищными условиями, группой крови. Частота табакокурения среди опрошенных составила 70,1 % у мужчин и 25,7 % у женщин. Среди мужчин по всем характеристикам табакокурения безусловными лидерами оказались водители, в остальных группах различия незначительны. Независимо от профессиональной принадлежности, наибольшие значения индекса курящего человека у мужчин наблюдаются в возрасте 40–49 и 50–59 лет, после чего интенсивность курения снижается. Отношение к курению определяется совокупностью внешних и внутренних факторов: реже курят мужчины с высшим образованием; вероятность курения повышается, если курили или курят родители. Предрасполагающим фактором курения, возможно, является 3-я группа крови.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека — количество больных в нашей стране может превышать 11 млн человек. Смертность больных ХОБЛ во всем мире за период с 1960 по 1996 гг. возросла у мужчин в 3,3 раза, у женщин в 15 раз [1]. При этом в развитых странах прогнозируется увеличение смертности от ХОБЛ. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ как причина смертности будет занимать 3-е место, а по размерам наносимого экономического ущерба выйдет на 5-е, заняв лидирующую позицию среди болезней органов дыхания [2].

Основной причиной и обязательным условием возникновения ХОБЛ является длительное воздействие разнообразных по характеру и этиологической значимости факторов риска. Главные из них — курение, вредные производственные и атмосферные факторы. Неполная информация о причинах и распространенности ХОБЛ также является большой проблемой [2]. В условиях крупного индустриального центра со своими климатическими, экологическими и производственно-промышленными характе-

ристиками могут варьироваться не только частота и распространенность факторов риска, но и их значимость в патогенезе заболевания [3].

Кемерово — областной центр Кузбасса, он является 2-м в России городом по объему химического производства; это крупный центр энергетической, металлургической, топливной промышленности и стройиндустрии. Экологическая ситуация в городе остается напряженной. Котловинное расположение города, специфическая "роза ветров", повторяемость приземных инверсий определяют повышенный потенциал загрязнения атмосферы. Развитая промышленность, массивные транспортные выбросы привели к превышению предельно допустимых концентраций (ПДК) в воздухе города таких поллютантов, как формальдегид, сероуглерод, аммиак, фенол, диоксид азота, оксид углерода и сажа в 3–7 раз [4]. Загрязнение атмосферы потенцирует вредоносное действие самого агрессивного фактора риска ХОБЛ — курения.

Активное курение сигарет является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ. Табакокурение приводит к изменению как структуры, так

Таблица 1

Частота табакокурения в профессиональных группах

Данные		АТП	ГУИН	ЖД	медики	РСУ	химики	ГРЭС	Всего (95 % ДИ)
		А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	
Мужчины ¹	всего	170	318	207	34	93	684	132	1 638
	курящих	136	215	152	20	65	499	90	1 177
	%	80,0	67,6	73,4	58,8	69,9	73,0	68,2	70,1 (64,1–6,2)
Женщины ²	всего	0	82	90	108	44	299	43	666
	курящих	0	18	20	27	16	64	10	155
	%	0	22,0	22,2	25,0	36,4	21,4	23,3	25,7 (18,0–33,3)

Примечание: критерий χ^2 : ¹ – А–Б $p = 0,004$; А–Г $p = 0,008$; А–Е $p = 0,060$; А–Ж $p = 0,020$; ² – Д–Е $p = 0,028$.

и функционирования центральных и периферических дыхательных путей, альвеол, капилляров, а также иммунной системы легких. Существуют большие различия по распространенности табакокурения между странами и группами в популяции в каждой стране [5]. К настоящему времени информация о распространенности курения у жителей Кемерово отсутствовала.

В Кемерово на базе городского пульмонологического центра проводится исследование по изучению особенностей формирования и течения ХОБЛ в условиях промышленного региона. Одной из целей работы является определение распространенности и особенностей табакокурения в различных популяциях Кемерово.

Материалы и методы

Обследованы 2 304 человек (1 638 мужчин и 666 женщин) в возрасте от 17 до 80 лет, работающих на различных предприятиях города: КОАО "Азот", Кемеровская ГРЭС, ремонтно-строительное управление (РСУ), автотранспортное предприятие (АТП), Кемеровское отделение Западно-Сибирской железной дороги (ЖД), ГУИН, городская клиническая больница № 3. Средний возраст обследуемых составил $41,7 \pm 0,31$ лет.

Дизайн исследования представляет собой одномоментный скрининг, включающий в себя (на данном этапе работы) анкетирование с использованием

стандартизированных опросников. Устанавливали распространенность, стаж и возраст начала табакокурения. Расчетным методом определяли 2 индекса: индекс курящего человека (ИКЧ) — количество выкуренных в день сигарет, умноженное на 12; индекс пачко-лет (ИПЛ) — произведение количества сигарет, выкуриваемых в день, и стажа курения, деленное на 20.

Полученные данные были обработаны с помощью t-критерия Стьюдента после проверки на нормальность распределения с помощью пакета программ *Microsoft Excel*, встречаемость исследуемого фактора характеризовалась частотой, выраженной в процентах (в скобках указан 95%-ный доверительный интервал — ДИ). Сравнение частот проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 . Используемые статистические термины: M — выборочное среднее, m — ошибка среднего, p — достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Частота курения среди опрошенных составила 70,1 % (64,1–76,25 %) у мужчин и 25,7 % (18,0–33,3 %) — у женщин (табл. 1). Среди мужчин с высокой степенью достоверности чаще курят водители, среди женщин существенных различий не выявлено, несколько чаще курят строители.

Таблица 2

ИКЧ и ИПЛ у мужчин и женщин в обследуемых группах ($M \pm m$)

Группа	Мужчины		Женщины	
	ИКЧ	ИПЛ	ИКЧ	ИПЛ
АТП	241,9 ± 9,26***	24,3 ± 1,74***	–	–
ГУИН	185,0 ± 5,68*	11,7 ± 0,66***	78,9 ± 9,09***	3,8 ± 0,81***
ЖД	180,8 ± 6,48*	14,9 ± 1,01*	122,6 ± 25,62	6,0 ± 1,68
Медики	174,0 ± 18,86	12,2 ± 2,56*	105,8 ± 18,24	6,9 ± 1,46
РСУ	192,8 ± 13,41	18,2 ± 1,83	143,8 ± 16,21*	8,7 ± 2,48
Химики	194,8 ± 3,75	17,4 ± 0,62	108,9 ± 7,40	5,3 ± 0,61**
ГРЭС	202,3 ± 7,98	18,2 ± 1,14	142,8 ± 33,20	6,5 ± 2,11
Всего	196,6 ± 2,32	17,0 ± 0,38	123,3 ± 4,68	7,7 ± 0,49

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, по сравнению со средним значением во всей группе.

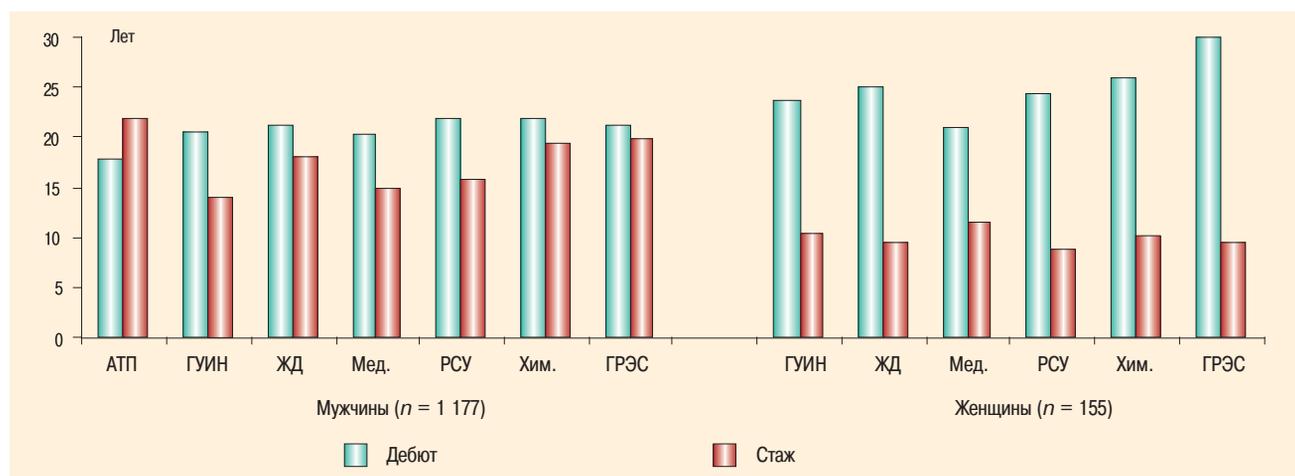


Рис. 1. Начало и стаж курения у мужчин и женщин

Возраст начала и стаж курения значительно варьируются у представителей различных профессиональных групп (рис. 1).

У водителей выявлен самый ранний дебют курения ($p < 0,001$); стаж курения у них больше, чем у работников ГУИНа, строителей ($p < 0,001$), работников ЖД ($p = 0,009$) и химиков ($p = 0,046$). Наименьший стаж курения оказался у работников ГУИНа ($p < 0,001$).

Проведен анализ индексов табакокурения у представителей различных профессиональных групп (табл. 2).

Среди мужчин наибольшие значения обоих индексов отмечены у водителей, наименьшая интенсивность курения — у работников ГУИНа. Среди женщин высокие показатели наблюдаются в группе строителей, меньше всего курят женщины пенитенциарной системы и работницы химического комбината.

Интегральным показателем, отражающим интенсивность курения в течение жизни, является ИПЛ. Именно этот индекс позволяет проанализировать курительный статус популяции. На рис. 2 представлена гистограмма накопления, отражающая процентное соотношение курящих мужчин и женщин с ИПЛ < 10,

ИПЛ = 10–25, ИПЛ > 25 и некурящих в различных профессиональных группах (лица, бросившие курить, не учитывались ввиду их малого количества).

У мужчин наибольшее количество курящих, в т. ч. интенсивно, оказалось среди водителей, наименьшее — среди медиков. У женщин несколько чаще курят строители.

ИКЧ > 240 неизбежно ведет к развитию ХОБЛ [6]. На рис. 3 представлена динамика этого индекса в зависимости от возраста у мужчин и женщин.

Как видно из диаграммы, у мужчин интенсивность курения с возрастом неуклонно нарастает; у женщин — достигает максимума в 30–39 лет, в дальнейшем несколько снижается.

Никотиновая зависимость, являющаяся результатом курения, имеет прежде всего фармакологическую основу, однако дебют курения и его стартовая динамика обусловлены социальными факторами: воспитанием, поведением окружающих, условиями труда и быта, образованием. Проведен анализ зависимости параметров табакокурения от вышеперечисленных факторов. Связь частоты и интенсивности курения с образовательным цензом (1 — высшее, 2 — среднее специальное, 3 — среднее, 4 — начальное образование) представлена на рис. 4.

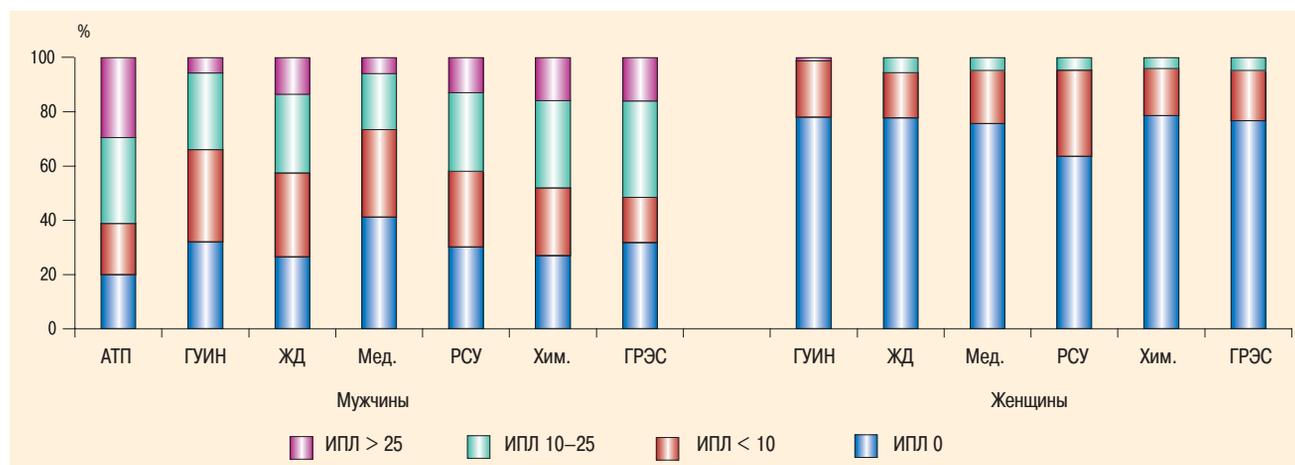


Рис. 2. ИПЛ у мужчин и женщин разных профессиональных групп

Lassamed

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова), левое крыло, эт.12
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

Мониторы угарного газа

Micro CO

Область применения:

- Пациенты с профзаболеваниями
- Отравление угарным газом
- Антитабачные программы
- Единица измерения: ppm & %COHb
- Программа COBRA (дополнительно)

- Определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе
- Аудио-визуальная сигнализация
- Работа от одной батарейки
- ЖК дисплей

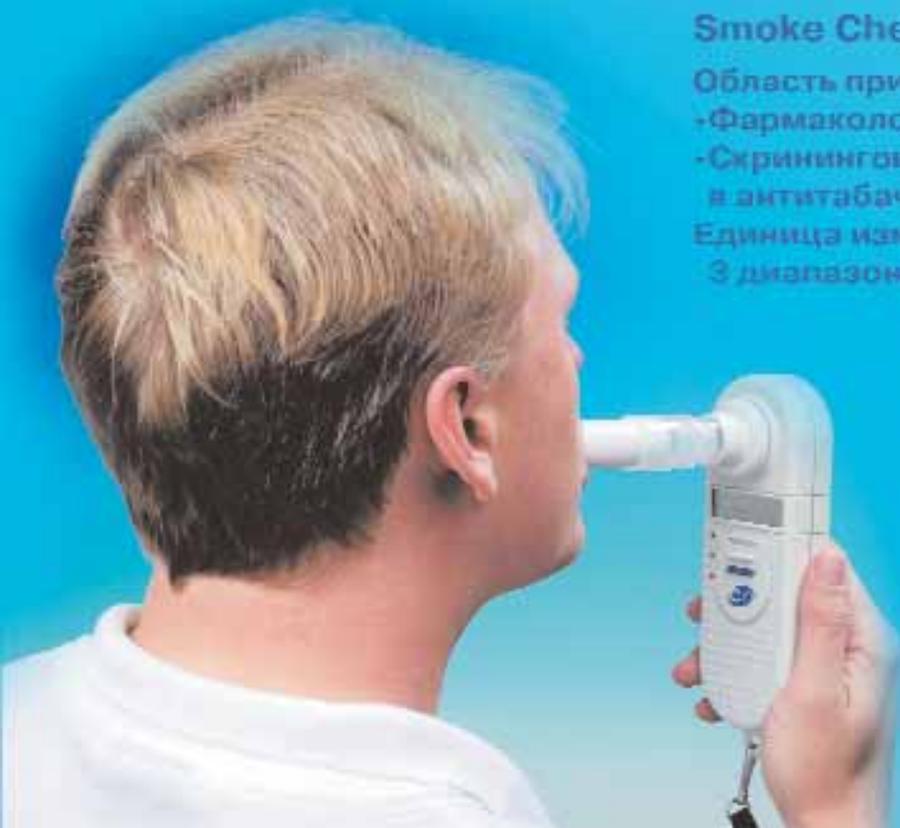
Smoke Check

Область применения:

- Фармакологические компании
- Скрининговые исследования в антитабачных программах

Единица измерения:

3 диапазона значений



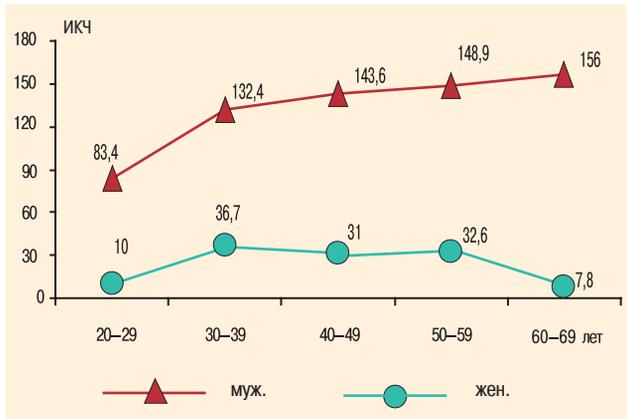


Рис. 3. Возрастная динамика ИКЧ у мужчин и женщин

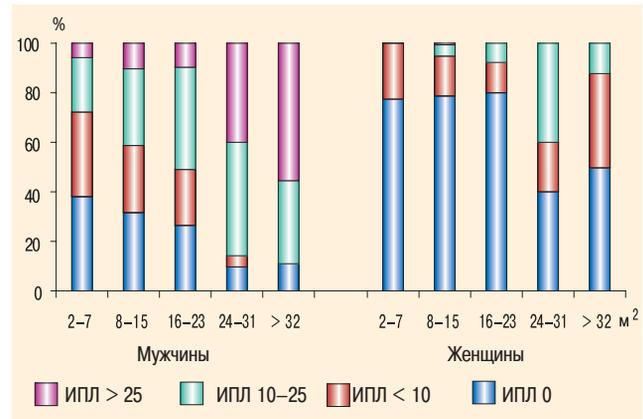


Рис. 5. ИПЛ у мужчин и женщин с различной жилплощадью

У мужчин с высшим образованием процент некурящих оказался выше ($p < 0,001$), чем у лиц со средним и средним специальным образованием. Структура самого ИПЛ в группах с различным образовательным цензом различается несущественно. У женщин статистически значимых различий не выявлено.

Большой интерес вызывает влияние социально-экономического статуса на интенсивность курения. В наше время крайне сложно найти сопоставимый критерий экономического состояния обследуемых. В процессе скрининга вопрос о доходах часто вызывал негативизм обследуемых, либо удавалось получить лишь поверхностную информацию, не соответствующую реальности. Поэтому в качестве относительно объективного маркера материального благополучия была выбрана характеристика жилищных условий, т. е. количество общей площади на 1 члена семьи. Результаты анализа зависимости структуры ИПЛ от жилищных условий оказались несколько неожиданными (рис. 5).

У мужчин четко прослеживается тенденция интенсификации курения по мере увеличения жилой площади: количество некурящих мужчин с жилплощадью 2–7 м² намного больше, чем с жилплощадью 24–31 м² ($p = 0,026$), и более 32 м² ($p = 0,014$); количе-

ство мужчин с ИПЛ > 25 с жилплощадью 24 м² и более выше, чем с жилплощадью менее 16 м² ($p < 0,001$). У женщин зависимости не выявлено ($p > 0,05$).

Поведение родителей и окружающих во многом предопределяет отношение к курению. На рис. 6 показана структура ИПЛ в популяциях мужчин и женщин в зависимости от курения одного или обоих родителей (КР) и от пассивного курения.

Среди мужчин, родители которых не курили, количество некурящих больше ($p < 0,001$), а лиц с ИПЛ > 25 меньше ($p = 0,036$). Среди женщин, родители которых не курили, количество некурящих больше ($p = 0,014$). Пассивное курение в меньшей степени отражается на курительном статусе, чем курение родителей. Прослеживается тенденция увеличения количества курящих мужчин, в т. ч. с ИПЛ > 25, при наличии курящего окружения. У женщин различий не выявлено.

Предрасположенность к курению зависит, по-видимому, от совокупности внешних и внутренних факторов. Представилось интересным проанализировать структуру ИПЛ у лиц с различной группой крови. Данные представлены на рис. 7.

Выявлено достоверно большее количество курящих мужчин с 3-й группой крови, по сравнению со 2-й ($p = 0,039$) и 4-й ($p = 0,025$). Статистически зна-

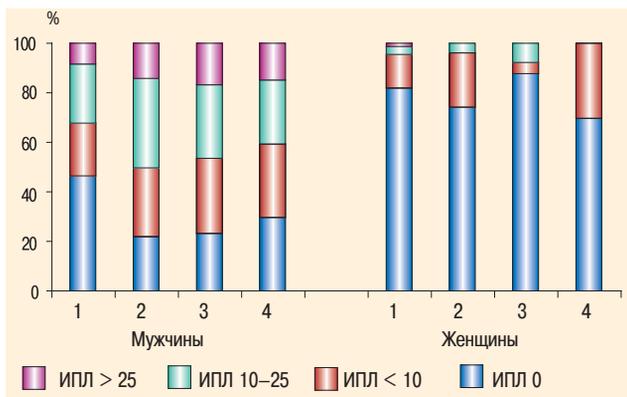


Рис. 4. ИПЛ у мужчин и женщин с разным образовательным цензом

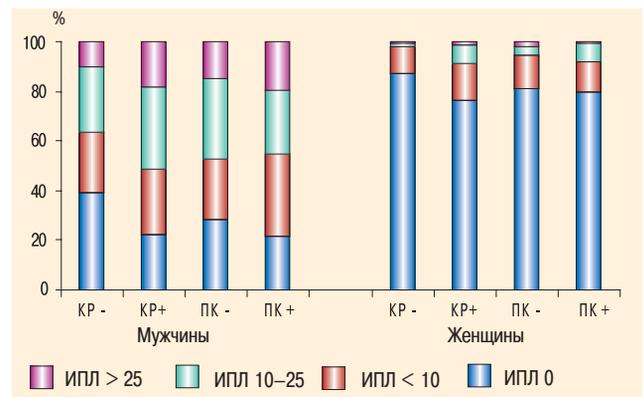


Рис. 6. ИПЛ в зависимости от курения родителей (КР) и пассивного курения (ПК)

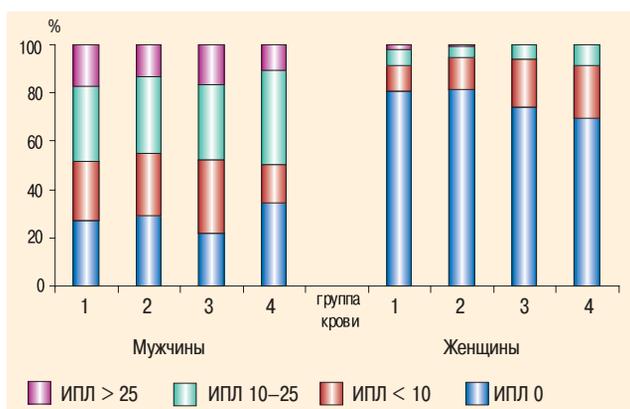


Рис. 7. ИПЛ у мужчин и женщин с разными группами крови

чимых различий в отношении к курению у женщин с разными группами крови не выявлено, однако обращает на себя внимание, что и у мужчин, и у женщин совпадает общая тенденция — наиболее "курящей" оказалась 3-я группа крови, а "некурящей" — 2-я (различия по 4-й группе недостоверны ввиду малого количества наблюдений).

Выводы

Частота курения у мужчин составила 70,1 % (4,1–76,25 % — ДИ) и у женщин — 25,7 % (18,0–33,3 % — ДИ). Среди мужчин с высокой степенью достоверности чаще курят водители, среди женщин существенных различий не выявлено, несколько чаще курят строители. Водители опережают другие профессиональные группы по всем параметрам табако-

курения: они раньше начинают курить, курят дольше и значительно интенсивнее.

На формирование табачной зависимости влияет совокупность внешних и внутренних факторов: реже курят мужчины с высшим образованием; вероятность курения повышается, если курили или курят родители. 3-я группа крови, возможно, является фактором, предрасполагающим к курению.

Литература

1. Хронические обструктивные болезни легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 7.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
3. Колядо В.Б., Колядо И.Б., Трибунский СИ. Медико-демографическая оценка состояния здоровья населения в условиях длительного воздействия особых экологических нагрузок. Медицина труда и пром. экол. 2001; 7: 17–21.
4. Зайцев В.И., Михайлуц А.П. Гигиеническая оценка загрязнений окружающей среды при многолетней эксплуатации сосредоточенных химических предприятий. Кемерово; 2001. 20.
5. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни легких курящего человека. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998. 338.
6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2002.

Поступила 15.09.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-036.12-06:613.84

Применение импульсной осциллометрии у больных муковисцидозом

НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва

A.V.Cherniak, E.L.Amelina

Application of impulse oscillometry in cystic fibrosis patients

Summary

Impulse oscillometry (IOS) measures the total respiratory system impedance (Z) at incremental frequencies during normal tidal breathing. Our aim was to establish the total respiratory impedance and how IOS measurements relate to conventional lung function indices in patients with cystic fibrosis (CF). Results from spirometry, static lung volumes and IOS (R, X, Z, resonant frequency (FR) and reactance area 5Hz — FR (AX)) were compared in 66 adult CF patients recruited from CF Care Centre of Moscow. Patients had airway obstruction ($FEV_1 = 57\%_{pred.}$), hyperinflation ($RV = 253\%_{pred.}$, $FRC = 158\%_{pred.}$, $RV / TLC = 52\%$). IOS demonstrated a frequency-dependent increase in R ($R5 = 173\%_{pred.}$, $R20 = 140\%_{pred.}$) and a decrease in X ($X5 = -0,23 \text{ kPa} / \text{L} / \text{s}$) with a shift in FR to higher frequencies (FR = 18 Hz, AX = 1,4 kPa / L). There were significant correlations between FR, X20, R5, R20, AX and conventional lung function indices ($FEV_1 = -0,74; 0,78; -0,42; -0,31$ and $-0,76$ respectively). The data indicate that measurement of reactance and FR may reflect the degree of airway obstruction. IOS is an effort-independent measurement that could be used in clinical routine especially in patients with severe lung diseases.

Резюме

Импульсная осциллометрия (ИОС) является неинвазивным методом для определения общего респираторного сопротивления (также называемого респираторным импедансом — Z) при спокойном дыхании. Целью работы явилась оценка респираторного импеданса и его составляющих; определение взаимосвязи этих параметров с параметрами, традиционно используемыми для оценки респираторной функции, у больных муковисцидозом. Спирометрия, общая бодиплетизмография и ИОС (Z, резистивный (R) и реактивный (X) его компоненты, резонансная частота (FR), площадь под кривой X (частота осцилляций) в частотном диапазоне 5 Гц — FR (AX) при спокойном дыхании) были проведены у 66 больных муковисцидозом, наблюдаемых в центре муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии, Москва. У больных муковисцидозом были выявлены обструктивные нарушения ($ОФВ_1 = 57\%_{долж.}$) и гиперинфляция легких ($ООЛ = 253\%_{долж.}$, $ФОЕ = 158\%_{долж.}$, $ООЛ / ОЕЛ = 52\%$). При проведении ИОС было обнаружено увеличение R, которое имело частотную зависимость ($R5 = 173\%_{долж.}$, $R20 = 140\%_{долж.}$) и снижение реактивного компонента X5 ($-0,23 \text{ кПа} / \text{л}^{-1} / \text{с}$), что приводило к смещению резонансной частоты в более высокий частотный диапазон (FR — 18 Гц, AX — $1,38 \text{ кПа} / \text{л}^{-1}$). Существует достоверная корреляционная зависимость между параметрами ИОС (FR, X20, R5, R20, AX) и главным показателем тяжести обструктивных нарушений ($ОФВ_1 = 0,74; 0,78; -0,42; -0,31$ и $-0,76$ соответственно). Полученные данные продемонстрировали, что измерение респираторного импеданса позволяет оценить степень бронхиальной обструкции. ИОС не зависит от усилий пациента и может быть использован в клинической практике, в т. ч. у больных с тяжелыми респираторными нарушениями.

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза привел к значительному росту продолжительности жизни больных при этом тяжелом наследственном заболевании [1–5]. В настоящее время большее число детей больных муковисцидозом достигает взрослого возраста [6]. Благодаря разработанным схемам ведения муковисцидоза (поддержание адекватного нутритивного статуса и оптимальное лечение бронхолегочной инфекции) к 2001 г. средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в России составила 25 лет [1]. За последнее десятилетие доля взрослых больных во всем мире увеличилась на 30–40 % и составила около 30–50% от общего числа пациентов [1, 6]. Несмотря на очевидные достижения в ведении таких больных, при прогрессировании заболевания развивается тяжелая дыхательная недостаточность, выраженные нарушения вентиляционной функции легких [7]. Поэтому оценка механики дыхания играет важную роль в ведении этой группы больных. Для выявления нарушений респираторной функции существуют различные методы,

наиболее часто применяют спирометрию и бодиплетизмографию. Эти методы хорошо зарекомендовали себя в клинической практике, стандартизованы и хорошо воспроизводимы. Однако они требуют высокой степени кооперации врач-пациент, при спирометрическом исследовании необходимо выполнение форсированных маневров, что вызывает трудности у пациентов с тяжелыми респираторными нарушениями.

В 1981 г. *Vogel* и *Muller* предложили использовать метод импульсной осциллометрии в диагностике изменений механики дыхания [8]. Импульсная осциллометрия является неинвазивным методом для определения общего респираторного сопротивления (также называемого респираторным импедансом) при спокойном дыхании. Она позволяет оценить респираторное сопротивление у тяжелых больных, которые не могут выполнить форсированные маневры. Проведение этого вида исследования не требует дорогостоящего оборудования в отличие от бодиплетизмографического исследования.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы являлись оценка респираторного импеданса и его составляющих и выявление, существует ли взаимосвязь этих параметров с параметрами, традиционно используемыми для оценки респираторной функции, у больных муковисцидозом.

Материалы и методы

Пациенты

Были обследованы 66 больных муковисцидозом (31 мужчина и 35 женщин) в возрасте от 16 до 32 лет (средний возраст — $21,5 \pm 3,6$ года), наблюдаемых в Центре муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии, Москва. Все пациенты, за исключением одного, не курили.

Диагноз муковисцидоз был подтвержден положительным потовым тестом и / или генетическим исследованием. Критериями включения были: клинически стабильное состояние в течение 2 нед. до функционального исследования, возраст более 16 лет и отмена ингаляции β_2 -агонистов короткого действия или антихолинергических препаратов за 6 ч до исследования, а β_2 -агонистов пролонгированного действия — за 24 ч.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики, всем пациентам были даны стандартные инструкции. Исследование ФВД (спирометрия, общая бодиплетизмография и импульсная осциллометрия) проводили в утренние часы.

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [9] на оборудовании *MasterScreen-Body* ("Erich Jaeger GmbH", Германия). Для определения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) делали следующий маневр: быстрый максимально глубокий вдох от функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до общей емкости легких (ОЕЛ) и без задержки дыхания форсированный выдох до остаточного объема легких (ООЛ). Анализировали сле-

дующие параметры: ФЖЕЛ, ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю с), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, ИЕЛ (инспираторная емкость легких), РО_{выд.} (резервный объем выдоха), которые выражались в процентах от должных (%_{долж.}) нормальных величин, рассчитанных у взрослых по формулам Европейского сообщества угля и стали [10], у подростков — по формулам, предложенным *Zapletal et al.* [11].

Для оценки респираторного импеданса при спокойном дыхании использовали метод импульсной осциллометрии, предложенный *Vogel* и *Muller* в 1981 г. [8]. Импульсная осциллометрия — простая методика, не требующая выполнения маневра ФЖЕЛ. Респираторный импеданс (Z) состоит из резистивного (R) и реактивного (X) компонентов. В методе импульсной осциллометрии используют осцилляции с частотным диапазоном от 5 до 35 Гц. Для каждой частоты рассчитывают R — действительную часть импеданса, представляющую собой фрикционное сопротивление, и X — мнимую часть Z, которая представляет собой сумму эластического и инерционного сопротивления аппарата вентиляции. Для определения респираторного импеданса (Z) и его составляющих: Ri (резистивная составляющая импеданса при частоте i Гц), Xi (реактивная составляющая при частоте i Гц), FR (резонансная частота — частота при которой реактивная составляющая равна 0 и общий респираторный импеданс равен фрикционному сопротивлению), AX (площадь под кривой X (частота осцилляций) в частотном диапазоне 5 Гц-FR), использовали *MasterScreen IOS* ("Erich Jaeger GmbH", Германия). В зависимости от R₅ и X₅ оценивали степень нарушения механики дыхания от 0 (нарушений не выявлено) до 3 (резко выраженные нарушения) (табл. 1). Метод импульсной осциллометрии позволяет не только распознать обструктивные нарушения, но и дифференцировать их на центральные и периферические. При этом под периферической обструкцией понимается повышение сопротивления в области мелких бронхов. Для оценки качества измерения импульсной осциллометрии использовали показатель когерентности Co (исследование считается выполненным верно, если Co при частоте 5 Гц и 20 Гц больше 0,7 и 0,9 соответственно (Co₅ > 0,7 и Co₂₀ > 0,9)).

Таблица 1
Классификация степени выраженности нарушений респираторной функции в зависимости от показателей импульсной осциллометрии (R₅ и X₅)

	X ₅ > X ₅ долж. - 0,15	X ₅ долж. - 0,15 ≥ X ₅ > X ₅ долж. - 0,3	X ₅ долж. - 0,3 ≥ X ₅ > X ₅ долж. - 0,6	X ₅ ≤ X ₅ долж. - 0,6
R ₅ < 150 % _{долж.}	0 (нарушений не выявлено)	1 (легкая ст. тяж.)	2 (средняя ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)
150 % _{долж.} < R ₅ < 200 % _{долж.}	1 (легкая ст. тяж.)	2 (средняя ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)
200 % _{долж.} < R ₅ < 300 % _{долж.}	2 (средняя ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)
R ₅ > 300 % _{долж.}	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)	3 (тяжелая ст. тяж.)

Примечание: R₅ — резистивная составляющая респираторного импеданса при частоте 5 Гц в процентах от должного значения; X₅ — реактивная составляющая респираторного импеданса при частоте 5 Гц в кПа / л⁻¹ / с, X₅ долж. — должное значение реактивной составляющей респираторного импеданса при частоте 5 Гц в кПа / л⁻¹ / с.

Таблица 2
Показатели респираторной функции и тяжесть одышки у больных муковисцидозом

	Mean ± SD	95%-ный доверительный интервал
Возраст, лет	21,45 ± 3,63	20,56–22,35
Пол, М / Ж	31 / 35	
Рост, см	168 ± 10	165–170
Вес, кг	52,1 ± 10,4	49,5–54,6
ИМТ, кг / м ²	18,4 ± 2,5	17,8–19,0
ФЖЕЛ, % _{долж.}	73,3 ± 24,8	67,2–79,4
ОФВ ₁ , % _{долж.}	57,3 ± 27,5	50,6–64,1
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	64,5 ± 12,3	61,5–67,5
ОЕЛ, % _{долж.}	121,0 ± 14,5	117,4–124,6
ООЛ, % _{долж.}	252,9 ± 73,2	234,7–271,0
ООЛ / ОЕЛ, %	52,3 ± 14,3	48,8–55,9
ФОЕ, % _{долж.}	157,8 ± 26,4	151,2–164,3
РОВ _{выд.} , % _{долж.}	64,3 ± 35,9	55,4–73,2
ИЕЛ, % _{долж.}	81,3 ± 23,1	75,6–87,1
R ₅ , % _{долж.}	172,9 ± 56,7	158,9–186,8
R ₂₀ , % _{долж.}	140,4 ± 32,3	132,5–148,4
X ₅ , кПа / л ⁻¹ / с	-0,23 ± 0,16	-0,27–(-0,19)
X ₂₀ , кПа / л ⁻¹ / с	0,02 ± 0,08	0,00–0,03
FR, Гц	17,9 ± 7,0	16,2–19,6
AX, кПа / л ⁻¹	1,38 ± 1,48	1,02–1,74
IOSlevel	1,9 ± 1,4	1,5–2,2
Одышка	1,21 ± 1,16	0,93–1,50

Примечание: Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (Mean ± SD); ИМТ – индекс массы тела. Здесь и в табл. 3–4: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; РОВ_{выд.} – резервный объем выдоха; ИЕЛ – инспираторная емкость легких; R₅ – резистивная составляющая респираторного импеданса при частоте 5 Гц в процентах от должного значения; R₂₀ – резистивная составляющая респираторного импеданса при частоте 20 Гц в процентах от должного значения; X₅ – реактивная составляющая респираторного импеданса при частоте 5 Гц в кПа / л⁻¹ / с; X₂₀ – реактивная составляющая респираторного импеданса при частоте 20 Гц в кПа / л⁻¹ / с; FR – резонансная частота; AX – площадь под кривой X (частота осцилляций) в частотном диапазоне 5 Гц – FR. IOSlevel – степень нарушения респираторной функции.

Одышка

Выраженность одышки оценивали по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (Medical Research Council – MRC), тяжесть одышки – от 0 (отсутствие одышки) до 5 (очень тяжелая одышка – из-за одышки пациент вынужден оставаться дома или одышка возникает, когда он раздевается или одевается) [12].

Статистический анализ

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD). Для того чтобы выявить взаимосвязь показателей респираторной функции и степени тяжести одышки использовали корреляционный анализ. Доверительный интервал более 95 % считался статистически достоверным.

Результаты

За период 2003–2004 гг. были обследованы 66 пациентов (из них 35 женщин) с муковисцидозом в возрасте от 16 до 32 лет. Характеристика ФВД у взрослых больных муковисцидозом, включая данные импульсной осциллометрии и тяжести одышки, представлена в табл. 2. Анализ полученных данных показал, что у 16 больных муковисцидозом наблюдается легкое (ОФВ₁ > 80 %_{долж.}), у 30 пациентов – среднетяжелое (ОФВ₁ от 40 до 80 %_{долж.}) и у 20 – тяжелое (ОФВ₁ < 40 %_{долж.}) течение легочного заболевания. Существует большая вариабельность показателей респираторной функции между пациентами. В среднем по группе отмечается снижение ФЖЕЛ до 73,2 %_{долж.}, ОФВ₁ до 57,3 %_{долж.}, ОФВ₁ / ФЖЕЛ до 64,5 % и увеличение ОЕЛ, ООЛ и ФОЕ до 121,0 %_{долж.}, 252,9 %_{долж.} и 157,8 %_{долж.} соответственно, что отражает выраженность гиперинфляции легких. Гипер-

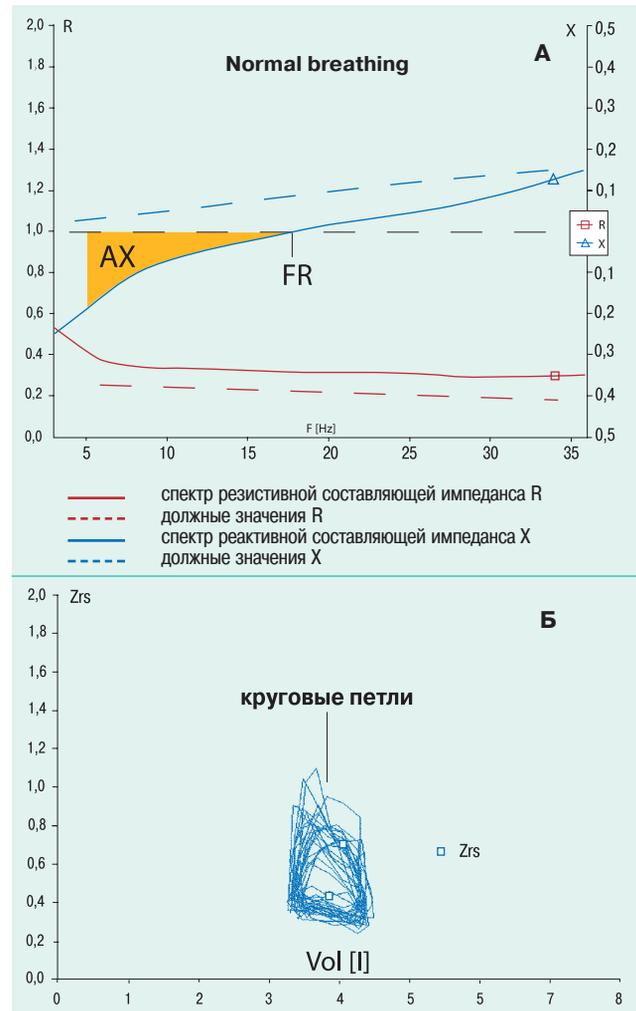


Рис. 1. А. Спектр респираторного импеданса у больного Л., 21 г. Видно увеличение и частотная зависимость R (R₅ > R₂₀), существенное снижение при низких частотах реактивного компонента X₅, смещение резонансной частоты (FR) вправо и увеличение площади под кривой реактивной составляющей при частоте 5 Гц – FR (AX). Б. Кривая респираторного импеданса в зависимости от дыхательного объема.

Кoeffициенты корреляции между показателями импульсной осциллометрии и традиционными показателями респираторной функции

Показатель	R_5 , % долж.	X_5 , кПа / л ⁻¹ / с	FR, Гц	AX, кПа / л ⁻¹
ФЖЕЛ, % долж.	-0,39***	0,73***	-0,73***	-0,71***
ОФВ ₁ , % долж.	-0,39***	0,66***	-0,70***	-0,63***
ЖЕЛ, % долж.	-0,34**	0,72***	-0,72***	-0,71***
ООЛ, % долж.	0,52***	-0,59***	0,59***	0,58***
ООЛ / ОЕЛ, %	0,40***	-0,79***	0,79***	0,78***
ФОЕ, % долж.	0,32*	-0,30*	0,31*	0,29*
Р _{выд} , % долж.	-0,39***	0,73***	-0,72***	-0,72***
ИЕЛ, % долж.	-0,18	0,53***	-0,52***	-0,51***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

инфляция и увеличение ООЛ / ОЕЛ до 52,3 % свидетельствует о наличии воздушных ловушек. Снижение инспираторной емкости легких было выявлено у 29 пациентов (ИЕЛ — в диапазоне 30–79 % долж.).

Проведение импульсной осциллометрии показало, что для больных муковисцидозом характерно увеличение резистентного компонента респираторного импеданса, причем R_5 было существенно выше, чем R_{20} (0,47 кПа / л⁻¹ / с и 0,34 кПа / л⁻¹ / с соответственно), т. е. увеличение R имело отчетливую частотную зависимость. Кроме того, отмечалось существенное снижение при низких частотах реактивного компонента (X_5 — -0,23 кПа / л⁻¹ / с), что приводило к выраженному смещению резонансной частоты в более высокий частотный диапазон (FR — 17,9 Гц) и увеличению площади под кривой реактивной составляющей в частотном диапазоне 5 Гц — FR (AX — 1,38 кПа / л⁻¹). Эти изменения показателей импульсной осциллометрии указывают на наличие обструктивных нарушений механики дыхания с преобладанием выраженной периферической обструкции. Характерный для больных муковисцидозом спектр импеданса представлен на рис. 1. Обращают на себя внимание значительное повышение R и выраженная его частотная зависимость (R_5 явно больше, чем R_{20}), повышение FR и AX, а также значительное снижение X_5 . Это указывает на выраженную негетомогенность механических свойств аппарата вентиляции у больных муковисцидозом. На кривой респираторного импеданса в зависимости от объема формируются круговые петли с просветом внутри, что указывает на наличие воздушной ловушки (рис. 16). При оценке тяжести нарушений респираторной функции с помощью импульсной осциллометрии были получены следующие результаты: у 51 пациента (77,3 %) были выявлены нарушения различной степени тяжести, у 12 (18,2 %) — легкой степени тяжести, у 18 (27,2 %) — средней степени и у 21 (31,9 %) — тяжелой степени.

Для анализа связи параметров импульсной осциллометрии и традиционных респираторных показателей был проведен корреляционный анализ (коэффициенты корреляционного анализа представлены в табл. 3). Как видно из представленных результатов, существует сильная корреляционная

зависимость между параметрами импульсной осциллометрии и главным показателем тяжести обструктивных нарушений, каким является ОФВ₁ (рис. 2).

20 (30,3 %) больных муковисцидозом отметили, что у них нет одышки (шкала MRC — 0 баллов), у 25 (37,9 %) одышка появлялась при физических

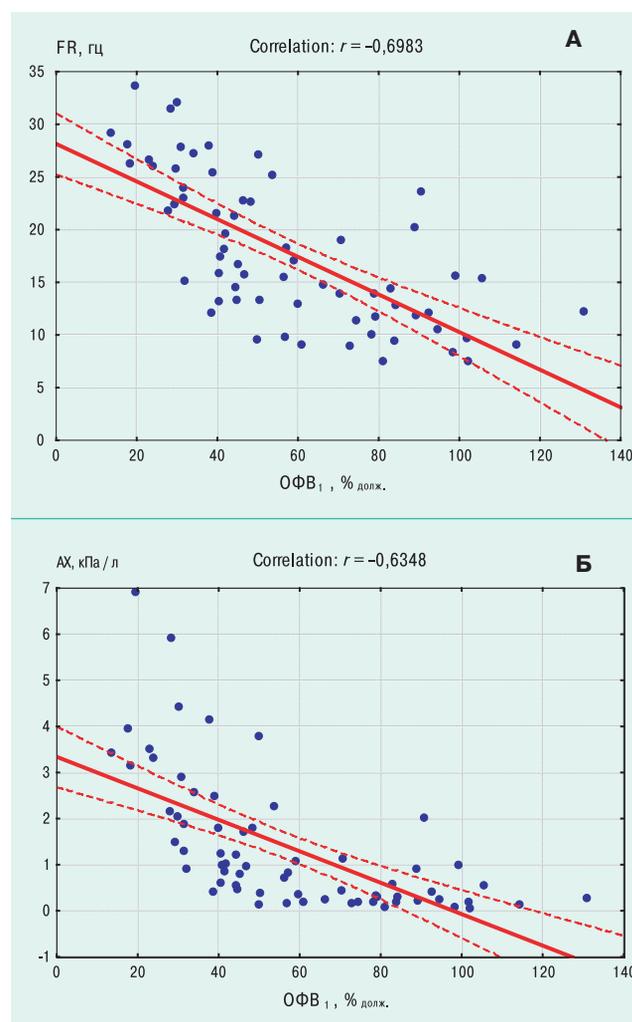


Рис. 2. График линейной корреляции между объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и показателями импульсной осциллометрии: А — резонансной частотой (FR); Б — площадью под кривой реактивной составляющей в частотном диапазоне 5 Гц — FR (AX)

Таблица 4
Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену
между степенью одышки и респираторной функцией

Показатель	R	P
ОФВ ₁ , % _{долж.}	-0,542816	0,000002
ООЛ/ОЕЛ, %	0,533547	0,000005
ФЖЕЛ, % _{долж.}	-0,492788	0,000026
ЖЕЛ, % _{долж.}	-0,468225	0,000084
ООЛ, % _{долж.}	0,462957	0,000103
X ₅ , кПа / л ⁻¹ / с	-0,452787	0,000135
FR, Гц	0,450096	0,000150
АХ, кПа / л ⁻¹	0,444049	0,000188
IOSlevel	0,406732	0,000702
ИЕЛ, % _{долж.}	-0,385020	0,001540
ФОЕ, % _{долж.}	0,311290	0,011601

упражнениях или подъеме в гору (шкала MRC — 1 балл), а 12 (18,2 %) пациентов сказали, что из-за одышки ходят медленнее других людей своего возраста (шкала MRC — 2 балла). У 9 оставшихся больных степень одышки варьировалась от среднетяжелой до очень тяжелой: 6 (9,1 %) пациентов вынуждены были останавливаться при ходьбе обычным темпом по ровной местности (шкала MRC — 3 балла), 2 (3,0 %) — после нескольких минут ходьбы (шкала MRC — 4 балла) и 1 (1,5 %) больной страдал тяжелой одышкой, возникающей при одевании и раздевании (шкала MRC — 5 баллов).

Для анализа связи степени одышки и респираторными показателями была проведена ранговая корреляция по Спирмену. Были выявлены достоверные корреляционные связи между степенью одышки и параметрами импульсной осциллометрии, сопоставимые с аналогичным показателем для ОФВ₁ (коэффициенты непараметрического корреляционного анализа представлены в табл. 4).

Выводы

Полученные данные продемонстрировали, что определение респираторного импеданса, его составляющих и резонансной частоты позволяет выявить нарушения механики дыхания и оценить степень бронхиальной обструкции.

Метод импульсной осциллометрии является неинвазивным методом, не требует выполнения форсированных маневров и может быть использован в клинической практике, в т. ч. у больных с тяжелыми респираторными нарушениями.

Литература

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001; 3: 61–64.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7–17.
3. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. Пульмонология 1999; 3: 51–57.
4. Corey M., Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. Am. J. Epidemiol. 1996; 143: 1007–1017.
5. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1–9.
6. Elborn J.S., Shale D.J., Britton J.R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000 [published erratum appears in: Thorax 1992; 47 (2): 139]. Thorax 1991; 46: 881–885.
7. Davis P.B. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. Yankaskas J.R., Knowles M.R., eds. Cystic fibrosis in adult. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. 45–67.
8. Muller E., Vogel J. Measurement and model-interpretation of new parameters of lung mechanics. Z. Erkr. Atmungsorg. 1981; 157: 340–344.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 1285–1298.
10. European Community for Steel and Coal: standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
11. Zapletal A., Samanek M., Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Progr. Respir. Res. 1987; 22: 114–187.
12. Eltayara L., Becklake M.R., Volta C.A., Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnoea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1726–1734.

Поступила 28.01.05
 © Черняк А.В., Амелина Е.Л., 2005
 УДК 616.24-003.4-073

Е.В. Сухова, В.М. Сухов

Анализ причин поздней диагностики туберкулеза легких

Самарский военно-медицинский институт

E.V. Sukhova, V.M. Sukhov

Analysis of causes of late diagnosis of lung tuberculosis

Summary

A pilot study was designed to analyze causes of late diagnosis of lung tuberculosis and late start of the specific therapy. Thirty eight inpatients with proven infiltrative lung tuberculosis were randomly involved in the study; they were city and rural dwellers of different age. A special questionnaire was developed to determine reasons of late diagnosis. An analysis of results obtained has shown that 8 patients, or 21 % were diagnosed at a scheduled large-frame photofluorography, 30 % of the late-diagnosed patients were not aware of their disease, 25 % of the females and 64 % of the males were self-treated. Primary care therapists were blamed for the late diagnosis in 33 % of the patients while failed to perform necessary investigations; the delay was 2 to 11 months.

Резюме

Было проведено пилотное исследование по анализу причин отсрочки установления диагноза туберкулез легких (ТЛ) и начала специфической терапии. Методом случайной выборки было взято 38 пациентов с подтвержденным диагнозом инфильтративный ТЛ, проходивших курс стационарного лечения, жителей городской и сельской местности, различного возраста. Для установления причин отсрочки была разработана специальная анкета. Анализ порученных результатов показал, что у 8 пациентов (21 %) патология была выявлена при плановой ККФ. 30 % пациентов с отсрочкой диагноза не располагают информацией о туберкулезе, 25 % женщин и 64 % мужчин проводили самолечение. У 33 % обследованных отсрочка диагноза и начала лечения произошла по вине участкового терапевта, из-за невыполнения диагностического минимума обследования на туберкулез, она составила от 2 до 11 месяцев.

В настоящее время туберкулез является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России и в мире неблагоприятна. [1–5]. Ее отягощает повышение заболеваемости лиц трудоспособного возраста; людей, контактировавших в очагах с больными; подростков [6–8]. Ухудшению ситуации способствует позднее обращение больных и несвоевременно начатое лечение, следствием которого могут явиться хронизация процесса, развитие множественной лекарственной устойчивости, инвалидизация больного [9–11].

Целью проведенного пилотного исследования явилось изучение причин отсрочки диагноза, а следовательно — начала терапии у больных ТЛ.

Методы исследования

Были обследованы 38 больных ТЛ. Среди них — 12 женщин и 26 мужчин (21 житель городской местности, 17 — сельской), возраст варьировался от 22 до 64 лет. Все обследованные были отобраны методом случайной выборки из пациентов, проходящих курс стационарного лечения по поводу инфильтративного ТЛ.

Методом исследования было анкетирование с помощью специально разработанной анкеты, включающей в себя 20 вопросов с 4 вариантами ответов на каждый вопрос. Если испытуемого не удовлетворяли предложенные варианты ответов, он мог написать собственный, для чего была предусмотрена 5-я пустая строка. Вопросы касались пола, возраста, наличия постоянного места жительства, семьи, вредных

привычек, трудовой занятости на государственном или частном предприятии, наличия постоянного источника дохода, среднемесячного дохода, регулярности прохождения профилактических осмотров, периода от появления первых симптомов до обращения к врачу, проведения самолечения, информированности пациента, интерпретацию им появившейся симптоматики. В случае если пациент не сразу обращался к врачу, он объяснял причину (путем выбора наиболее подходящих для него предложенных ответов анкеты или в виде самостоятельной формулировки).

Результаты

Воспалительный и интоксикационные синдромы у обследованных пациентов были выражены умеренно. Объем поражения варьировался, но не превышал долю легкого. Полости распада на рентгенограмме грудной клетки имелись у 80 % обследованных, диаметр их варьировался. Бацилловыделение было у 70 % больных. Нарушений легочной вентиляции у части пациентов не было, у части — имелись нарушения, преимущественного смешанного типа от I до II степени выраженности. У 50 % больных диагноз был гистологически верифицирован после фибробронхоскопии.

Среди обследованных оказалось примерно равное количество жителей городской и сельской местности (21 и 17 соответственно).

У 8 пациентов патология была выявлена при прохождении плановой флюорографии (на работе — 7 случаев, для допуска в бассейн — 1). Жалоб и нару-

шения самочувствия ни у кого не было. После выявления патологии все были направлены на дообследование, подтвержден диагноз туберкулез и начата стандартная терапия.

У 30 пациентов по разным причинам было отсрочено установление диагноза туберкулез и, следовательно, начало стандартной специфической терапии. Статистически достоверных различий причин отсрочки у жителей городской и сельской местности не было выявлено. Однако у мужчин и женщин причины различаются. Результаты проведенного анкетирования представлены в табл. 1, 2.

Анализ причин отсрочки установления диагноза туберкулез у женщин (табл. 1) показывает, что 5 женщин по разным причинам не обращались к врачу — не придавали значения появившимся симптомам, не расценивали их как серьезный повод для обращения к врачу; многодетные (3 и 4 ребенка) одинокие женщины проводили самолечение, продолжая заниматься детьми и хозяйством. Недостаток информации о туберкулезе не позволил адекватно расценить появление первых симптомов как проявление серьезного заболевания и своевременно обратиться к врачу. Таким образом, отсрочка установления диагноза и начала лечения произошла по вине самих пациентов. 3 женщины при появлении симптомов сразу обратились к участковому терапевту, однако задержка постановки диагноза и начала лечения была и у них, но уже по вине участкового терапевта, т. к. не был выполнен диагностический минимум обследования на туберкулез.

Анализ причин отсрочки установления диагноза туберкулез и, соответственно, начала химиотерапии у мужчин (табл. 2) показывает, что 15 пациентов по разным причинам не обращались к врачу — все они проводили самолечение; 9 мужчин при появлении симптомов не обращались к врачу сознательно — не хотели уходить на больничный, опасаясь из-за болезни потерять работу (работа в частной фирме, в госучреждениях, временные заработки); 5 человек из-за недостаточной информированности не сумели адек-

ватно расценить появление симптомов, проводили самолечение и лишь после его неэффективности обратились к участковому терапевту; 7 мужчин при появлении симптомов сразу обратились к поликлинику, однако туберкулез у них не был выявлен из-за невыполнения диагностического минимума обследования; у 2 пациентов диагноз был поставлен при плановой ККФ; 2 больных по собственной инициативе сделали платную рентгенографию легких, 1 мужчину из-за прогрессирующего ухудшения состояния в экстренном порядке доставили в терапевтическое отделение.

Обсуждение полученных результатов

Пилотное исследование показало, что 30 % обследованных не располагают информацией о туберкулезе, не знают основных симптомов, не умеют адекватно оценить их появление и несвоевременно обращаются к врачу. 25 % женщин и 64 % мужчин проводили самолечение. 30 % обследованных (мужчины) не обращались к врачу сознательно из-за страха лишиться работы и материального дохода. У 33 % пациентов отсрочка установления диагноза (от 2 до 11 мес.) и начала лечения произошла по вине участкового терапевта, из-за невыполнения диагностического минимума обследования на туберкулез. Достоверного различия у городских и сельских жителей не было. Чаще всего больные проходили несколько курсов амбулаторного лечения с диагнозом грипп, без проведения ККФ назначалась неспецифическая терапия. После неэффективности лечения проводилась ККФ, 7 % больных по собственной инициативе сделали платную рентгенографию легких. При невыполнении обследования на туберкулез выявленная на ККФ патология в 3 % была расценена как рак легкого.

Данное исследование является пилотным. Причины отсрочки диагноза туберкулез и начала лечения нуждаются в дальнейшем изучении на более обширной выборке.

Таблица 1
Причины отсрочки установления диагноза туберкулез у женщин

Количество пациенток	Причины отсрочки	Длительность отсрочки (мес.)	Результат
1 / 30	Связывала кашель с курением	6	Доставлена скорой помощью с легочным кровотечением
2 / 30	Одинокая многодетная мать, при появлении симптомов продолжала заниматься детьми, хозяйством, проводила самолечение, не считала заболевание серьезным	6, 7	Выявлены при плановой ККФ
2 / 30	Не придавала значения появившимся симптомам	2, 6	При ухудшении состояния обратилась к терапевту, после ККФ выявлен туберкулез
1 / 30	При появлении симптомов сразу обратилась к терапевту	9	Лечилась в поликлинике неоднократно с диагнозом грипп, после ККФ установлен туберкулез
1 / 30	При появлении симптомов сразу обратилась к терапевту	6	Лечилась в поликлинике неоднократно с диагнозом грипп, туберкулез выявлен при плановой ККФ
1 / 30	Патология расценена как рак легкого	11	Выявлена патология на ККФ, диагноз туберкулез установлен при интраоперационной биопсии

Причины отсрочки установления диагноза туберкулез у мужчин

Количество пациентов	Причины отсрочки	Длительность отсрочки (мес.)	Результат
1 / 30	Боязнь потерять работу, проводилось самолечение	7	Выявлен туберкулез при плановой ККФ
8 / 30	Боязнь потерять работу, проводилось самолечение	1, 3, 5, 6, 7, 11, 14, 16	При ухудшении состояния обратился к терапевту, после ККФ выявлен туберкулез
1 / 30	Мигрант, не имел прописки, документов	24	После получения документов обратился в поликлинику, был госпитализирован в хирургическое отделение, где выявлен туберкулез
5 / 30	Не расценил как серьезное заболевание, проводил самолечение, затем обратился к участковому терапевту	1, 3, 4, 5, 6	Была назначена неспецифическая терапия, после ее неэффективности проведена ККФ, выявлен туберкулез
2 / 30	При появлении симптомов сразу обратился к терапевту	6, 8	Лечился в поликлинике неоднократно с диагнозом грипп, туберкулез выявлен при плановой ККФ
2 / 30	При появлении симптомов сразу обратился к терапевту	8, 11	Лечился в поликлинике неоднократно с диагнозом грипп, после ККФ лечился амбулаторно с диагнозом пневмония, был направлен на консультацию фтизиатра, выявлен туберкулез
2 / 30	При появлении симптомов сразу обратился к терапевту	2, 8	Лечился в поликлинике неоднократно с диагнозом грипп, по собственной инициативе сделал рентгенографию легких, госпитализирован с диагнозом пневмония, выявлен туберкулез
1 / 30	При появлении симптомов сразу обратился к терапевту	6	Лечился амбулаторно с диагнозом пневмония, выписан на работу, доставлен скорой помощью в терапевтическое отделение, диагностирован туберкулез

Выводы

1. Необходимо повышать информированность населения о туберкулезе. При этом следует делать акцент на излечимости заболевания, возможности в последующем вернуться к труду и прежней жизни.
2. Необходимо акцентировать внимание на недопустимости проведения самолечения при появлении признаков поражения легких.
3. При обращении к терапевту больного с симптомами бронхолегочного заболевания необходимо выполнять диагностический минимум обследования на туберкулез, в т. ч. анализ мокроты на кислотоустойчивые бактерии.

Литература

1. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная и национальная проблема. Пробл. туб. 1994; 2: 2–4.
2. Godley F. Tuberculosis—A global emergency. Br. Med. J. 1993; 306 (6886): 1147–1147.
3. Jackson M. Pulmonary tuberculosis in a homeless person. Am. J. Infect. Contr. 1996; 24 (4): 294–298.

4. Nisar M., Davies P.D. Tuberculosis on an increase? Respir. Med. 1992; 85 (3): 175–176.
5. Snider D.E., Heper W.L. The new tuberculosis. N. Engl. J. Med. 1992; 326 (10): 703–705.
6. Жукова М.П., Пунга В.В. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза. В кн.: Резюме II(XI) Съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Саратов: 1994: 122.
7. Ковалева С.И. Особенности эпидемиологии туберкулеза в Москве и меры по ее улучшению. Пробл. туб. 1994; 5: 2–4.
8. Кучеров А.Л. Туберкулез среди социально отягощенных групп населения. Пробл. туб. 1990; 6: 20–23.
9. Капков Л.П. О концепции борьбы с туберкулезом в России в новых социально-экономических условиях. Новости науки и техники. Сер.: Медицина: Реф. сборник. Вып.: Туберкулез 1997; 3: I–IV.
10. Зиновьев И.П., Милеева Л.М., Хайцева Г.А., Аганина Е.Г. Комплексная медико-социальная характеристика впервые заболевших туберкулезом легких больных. Пробл. туб. 1995; 3: 11–12.
11. Шилова М.В. Информативность различных показателей для оценки распространенности туберкулеза. Туберкулез и экология 1993; 1: 29–33.

Поступила 21.06.04
© Сухова Е.В., Сухов В.М., 2005
УДК 616.24-002.5-07-039.12

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев¹, А.В.Безлепко², В.А.Добрых³, В.А.Игнатъев⁴, И.В.Лещенко⁵, Т.И.Мартыненко⁶, Н.Н.Мещерякова¹, О.А.Суточникова¹, Е.И.Шмелев⁷, А.Н.Цой⁸, Б.А.Черняк⁹, А.В.Черняк¹

Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Открытое проспективное мультицентровое исследование

¹ НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; ² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва; ³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск; ⁴ НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург; ⁵ Уральская государственная медицинская академия, Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург; ⁶ Алтайский краевой пульмонологический центр, Барнаул; ⁷ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва; ⁸ ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 23 им. Медсантруд, Москва; ⁹ Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск

A.G.Chuchalin, S.N.Avdееv, A.V.Bezlepko, V.A.Dobrich, V.A.Ignatiev, I.V.Leshenko, T.I.Martinenko, N.N.Mesheriakova, O.A.Soutchnikova, E.I.Shmelev, A.N.Tsoi, B.A.Cherniak, A.V.Cherniak

Almitrine bismesylate treatment in patient with chronic obstructive pulmonary disease and moderate chronic respiratory failure.

Open prospective multicentre trial

Summary

The efficacy and safety of almitrine bismesylate treatment was assessed in COPD patients in 6-month open prospective multicentre trial. 77 COPD patients with moderate hypoxemia were included (males / females — 57 / 20, mean age 63.2 ± 9.7 years; mean FEV₁ 0.95 ± 0.38 L, mean PaO₂ 63.3 ± 5.4 mmHg, mean PaCO₂ 44.1 ± 7.3 mmHg). We used an intermittent regime of almitrine administration: 1 mg / kg / day, for 3 months, then a "window" of 1 month, and again active therapy for 2 months. Almitrine therapy resulted in improvement of PaO₂: rise after 1 month to 71.5 ± 10.6 mmHg, after 3 month — to 70.3 ± 8.3 mmHg, and after 6 month — to 72.5 ± 14.2 mmHg ($p < 0.001$). There was a significant fall in dyspnea during daily life activities (MRC score): from 3.5 ± 0.9 to 3.0 ± 0.9 (1 month), 2.8 ± 0.9 (3 month), 2.6 ± 0.7 (6 month) ($p < 0.001$). The distance during 6-minute walk test (6-MWT) increased from 334 ± 108 m to 371 ± 101 m (1 month), 377 ± 88 m (3 month), 398 ± 104 m (6 month) ($p < 0.001$). The levels of desaturation and Borg dyspnea score during 6-MWT significantly decreased (both $p < 0.001$). During almitrine treatment an improvement in almost all domains of SF-36 quality of life questionnaire was noted. 58 COPD patients completed the study. The most common adverse effects were parasthesia (6.4 %) and worsening of dyspnea (5 %), pulmonary artery pressure did not change during study. Conclusions: almitrine treatment in COPD patients with moderate hypoxemia resulted in improvement of arterial oxygenation, reduction of dyspnea during daily life activities and exercise, increase of physical capacity and improvement of health-related quality of life.

Резюме

Нами проведено открытое проспективное мультицентровое исследование по изучению эффективности альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование были включены 77 больных ХОБЛ (М / Ж — 57 / 20, средний возраст — 63,2 ± 9,7 лет; ОФВ₁ — 0,95 ± 0,38 л, PaO₂ — 63,3 ± 5,4 mmHg, PaCO₂ — 44,1 ± 7,3 mmHg). Терапия альмитрином осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут. в течение 3 мес., затем перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме (всего 6 мес.). Терапия альмитрином привела к повышению PaO₂: через 1 мес. до 71,5 ± 10,6 mmHg, через 3 мес. — до 70,3 ± 8,3 mmHg, через 6 мес. — до 72,5 ± 14,2 mmHg ($p < 0.001$). Отмечено уменьшение одышки во время повседневной активности больных (шкала MRC): исходно — 3,5 ± 0,9, через 1 мес. — 3,0 ± 0,9, через 3 мес. — до 2,8 ± 0,9, через 6 мес. — до 2,6 ± 0,7 баллов ($p < 0,001$). Терапия альмитрином привела к приросту дистанции во время 6-минутного теста: исходно — 334 ± 108 м, через 1 мес. — 371 ± 101 м, через 3 мес. — 377 ± 88 м, через 6 мес. — 398 ± 104 м ($p < 0,001$). Было также отмечено снижение выраженности десатурации по данным пульсоксиметрии в конце нагрузочного теста ($p < 0.001$) и уменьшение выраженности одышки по шкале Борга после выполнения нагрузки ($p < 0,001$). Было выявлено достоверное улучшение практически всех критериев качества жизни больных ХОБЛ по шкале SF-36. По различным причинам из исследования выбыли 19 больных ХОБЛ. Среди побочных явлений наиболее часто встречались парестезии (6,4 %), усиление одышки (5 %), давление в легочной артерии практически не изменилось. Выводы: у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин улучшает оксигенацию артериальной крови, уменьшает одышку во время повседневной активности и при физических нагрузках, повышает физическую работоспособность больных, улучшает качество жизни больных.

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ) [1]. Гипоксемия приводит к многочисленным неблагоприятным клиническим и физиологическим последствиям: диспноэ, снижению

толерантности к физическим нагрузкам, нарушению психоэмоциональной сферы, легочной гипертензии, легочному сердцу, нарушениям сердечного ритма, вторичному эритроцитозу, нарушению качества жизни больного [2]. Средства терапии ХДН ограничены, единственным эффективным препаратом, способным улучшить выживаемость больных ХОБЛ, является кислород [3, 4]. Однако положительные эффекты O_2 -терапии были показаны только при выраженной гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт. ст.), в то время как у больных с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст.) кислород не имеет преимуществ перед плацебо [5], что вероятнее всего связано не с отсутствием положительного физиологического эффекта кислорода, а с другими факторами, такими как неудобство и обременительность O_2 -терапии и, следовательно, низкий комплаенс к ней [6].

Для проведения кислородотерапии в домашних условиях необходимы автономные источники кислорода — кислородные концентраторы. Но с учетом высокой стоимости данных аппаратов доступность кислородотерапии в домашних условиях для больных ХОБЛ в нашей стране крайне низка — фактически кислород на дому получают лишь 5 % от всех нуждающихся пациентов [7]. Поэтому использование лекарственных препаратов, способных улучшить статус оксигенации, может иметь большое значение в терапии больных ХДН и с экономических позиций.

Единственной альтернативой кислородотерапии у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией на сегодняшний день является фармакологический препарат альмитрин (Арманор®, "Servier"), в основе механизма действия препарата лежит нормализация вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение альвеолярной вентиляции, вследствие чего происходит повышение PaO_2 на 5–10 мм рт. ст. [8–11]. Препарат удобен в применении (назначается в таблетированном виде в 2 приема). Эффективность альмитрина при ХДН у больных ХОБЛ была показана во многих крупных исследованиях, однако довольно часто назначение препарата сопровождалось развитием периферических нейропатий (до 14,5 %) [8]. Оказалось, что высокий риск побочных эффектов в ранних клинических исследованиях был связан с использованием высоких доз альмитрина (100–200 мг / сут. постоянно). Современные рекомендации по изменению схемы назначения альмитрина (использование меньших доз и месячных перерывов) позволили значительно уменьшить риск развития полинейропатий, сохранив при этом положительный эффект альмитрина на параметры газообмена [9–11].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией — влияние препарата на показатели газообмена, клинические симптомы, диспноэ, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, и оценка безопасности альмитрина.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с ХОБЛ, наблюдавшиеся в 9 пульмонологических центрах 6 городов России (Москва, Хабаровск, Санкт-Петербург, Иркутск, Барнаул, Екатеринбург). Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [12]. От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Все пациенты с ХОБЛ отвечали следующим критериям:

- возраст > 45 лет;
- стаж курения > 10 пачко-лет;
- $ОФВ_1 < 60$ % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- прирост $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков < 12 % (< 200 мл);
- $PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст. (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения).

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- эозинофилия периферической крови > 600 кл./мм³;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- индекс массы тела (BMI) > 35 кг / м²;
- пациенты, получающие длительную кислородотерапию на дому;
- пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Во время исследования разрешался прием β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов, теофиллинов, таблетированных или ингаляционных кортикостероидов, коротких курсов антибиотиков, коротких курсов кислородотерапии (< 14 дней), вакцин. Запрещался прием респираторных стимуляторов (в т. ч. ацетозоламида), альмитрина в виде других форм (альмитрин плюс раубазин — Дуксил).

Дизайн исследования

Исследование имело проспективный, открытый не-сравнительный дизайн, длительность исследования составляла 7 мес.

После вводного периода (*run-in*) в течение 1 мес., необходимого для достижения периода стабильного течения заболевания и подтверждения комплаенса больных к уже проводимой терапии, больным назначался альмитрин (Арманор) в течение 6 мес. Терапия препаратом Арманор осуществлялась по следующей

Таблица 1
Шкала симптомов больных ХОБЛ

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Одышка		Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	Одышка приводит к более медленной ходьбе, по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	Одышка делает невозможным выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании
Кашель	Нет кашля	Легкий кашель (иногда, чаще утром)	Умеренный кашель (иногда, утром и вечером)	Выраженный кашель		
Продукция мокроты	Нет	Малая продукция мокроты (нормальное количество)	Умеренная продукция мокроты (т. е. > "нормы" < двойной "нормы")	Большая продукция мокроты (т. е. > двойной "нормы")		
Цвет мокроты	Бесцветная	Белая / серая	Светло-желтая	Темно-желтая / зеленая		

схеме: 1 мг / кг / сут., но не более 100 мг / с (1–2 таб. в сутки) в 2 приема, во время еды, в течение 3 мес., затем — перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме.

В начале вводного периода (визит M_1) больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, электрокардиография, ФВД, газовый состав артериальной крови, рутинные биологические тесты. С момента назначения терапии (визит M_0) больные приходили на визит через 2 нед. (H_0), 1 мес. (M_1), 2 мес. (M_2), 3 мес. (M_3), 4 мес. (M_4), 6 мес. (M_6). Во время визитов больных проводилась оценка клинических симптомов, в т. ч. и одышки, газовый анализ артериальной крови, ФВД, тест с 6-минутной ходьбой, оценка качества жизни, измерение давления в легочной артерии, оценка осложнений терапии. При отсутствии клинически значимого прироста PaO_2 (т. е. на 5 мм рт. ст. и более) к 3-му мес. терапии исследователям предоставлялось право вывести больного из исследования.

Оценка клинических симптомов проводилась при помощи модифицированной шкалы симптомов ХОБЛ исходно, через 1, 2, 3, 4 и 6 мес. от начала терапии. Шкала симптомов была основана на взвешенной бальной оценке одышки, кашля, продукции мокроты и цвета мокроты (табл. 1) [13]. Модификация оригинальной шкалы связана с включением в шкалу оценки одышки по *Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale* [14].

Газовый состав артериальной крови определялся экспресс-методом на автоматических анализаторах исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем [15].

Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой "поток–объем" исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении больного с ис-

пользованием носового зажима. При анализе ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанным по формулам Европейского Сообщества стали и угля [16].

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом исходно, через 2 нед., 1, 3 и 6 мес. от начала терапии [17]. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им предлагалось ходить по измеренному коридору в собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны были возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешалось подбадривать пациентов фразами: "Все идет хорошо", "Продолжайте в том же темпе". Перед началом и в конце теста оценивалось диспноэ по шкале Борга (0–10 баллов:

Таблица 2
Исходные функциональные показатели больных ХОБЛ

Параметр	Mean ± SD	Range
$ОФВ_1$, л	0,95 ± 0,38	0,30–1,42
$ОФВ_1$, % долж.	33,2 ± 12,0	11–58
ФЖЕЛ, л	2,11 ± 0,70	0,7–3,6
ФЖЕЛ, % долж.	56,4 ± 15,1	21–90
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, %	46,5 ± 12,8	22,3–64,3
Диспноэ (MRC), баллы	3,5 ± 0,9	2–5
6 MWT, м	334 ± 108	66–570
PaO_2 , мм рт. ст.	63,3 ± 5,4	56–70
$PaCO_2$, мм рт. ст.	44,1 ± 7,3	34–67
pH	7,38 ± 0,04	7,30–7,50
SpO_2 , %	91,2 ± 3,2	82–93

Примечание: 6 MWT – тест с 6-минутной ходьбой.

0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка) [18] и насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2). Пациенты должны были прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: очень тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах и при снижении SpO_2 до 86 %.

Оценка качества жизни больных проводилась при помощи общего опросника SF-36 исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала терапии. Критериями оценки качества жизни являлись следующие критерии: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), боль (Б), общее восприятие здоровья (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ) [19].

Оценка давления в легочной артерии проводилась при помощи Доплер-Эхокардиографии исходно и через 6 мес. от начала терапии. Максимальное систолическое давление в легочной артерии (PAPs) измерялось в режиме постоянно-волнового доплера, по скорости струи трикуспидальной регургитации: $PAPs = P_g$ (транстрикуспидальный градиент) + RAP, где $P_g = 4V_{max}^2$ (скорость потока трикуспидальной регургитации), RAP — давление в правом предсердии [20].

Оценка осложнений проводилась на каждом визите больных. Особое внимание уделялось возникновению парестезий, усилению диспноэ, изменению веса больных, также оценивались изменения гематокрита и биохимических показателей (альбумин, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК).

Статистический анализ

Все численные данные были представлены как $Mean \pm SD$. Достоверность различий одноименных показателей определялась при помощи теста ANOVA и парного t-критерия Стьюдента. Различия счита-

лись статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов будет проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 7.0 "StatSoft, Inc."*.

Результаты исследования

В исследование были включены 77 больных ХОБЛ (57 мужчин, 20 женщин, средний возраст больных — $63,2 \pm 9,7$ лет, индекс массы тела — $23,9 \pm 4,3$ кг/м²). Длительность заболевания на момент включения в исследования составила $18,4 \pm 11,0$ лет, стаж курения — $31,3 \pm 17,2$ пачко-лет. В течение последнего года больные перенесли, в среднем, $2,4 \pm 0,9$ обострений основного заболевания. Все больные имели тяжелую и крайне тяжелую форму ХОБЛ по классификации GOLD (III и IV стадии), что отражали функциональные и газометрические показатели больных (табл. 2).

В течение времени исследования у больных ХОБЛ отмечалось улучшение газометрических показателей: показатель PaO_2 через 1 мес. терапии увеличился до $71,5 \pm 10,6$ мм рт. ст., через 3 мес. — до $70,3 \pm 8,3$ мм рт. ст., через 6 мес. — до $72,5 \pm 14,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). То есть значимые изменения показателя PaO_2 были достигнуты уже через 1 мес. приема Арманора, затем уровень PaO_2 практически не менялся. Повышение PaO_2 на 5 мм рт. ст. и более было отмечено у 48 (58 %) больных ХОБЛ. Динамика SpO_2 повторяла изменения PaO_2 : через 1 мес. — $92,6 \pm 2,9$ %, через 3 мес. — $92,7 \pm 3,6$ %, через 6 мес. — $93,0 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$). Также в ходе исследования отмечено небольшое, но статистически значимое снижение $PaCO_2$: через 1 мес. терапии — $43,6 \pm 6,5$ мм рт. ст., через 3 мес. — $41,9 \pm 5,2$ мм рт. ст., через 6 мес. — $42,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$) (рис. 1). Изменений pH выявлено не было.

Значимое улучшение претерпела клиническая картина больных: общее количество баллов по модифицированной шкале симптомов ХОБЛ снизилось от $8,1 \pm 2,0$ (исходно) до $6,6 \pm 2,1$ (через 1 мес.), $6,1 \pm 2,2$ (через 3 мес.) и $5,5 \pm 1,9$ (через 6 мес.) баллов ($p < 0,001$). Достоверные положительные изменения были выявлены при оценке одышки во время повседневной активности (изменение по шкале MRC): через 1 мес. терапии — $3,0 \pm 0,9$ балла, через 3 мес. — до $2,8 \pm 0,9$ балла, через 6 мес. — до $2,6 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$) (рис. 2).

На фоне приема Арманора улучшилась толерантность больных к физическим нагрузкам, что нашло отражение в динамике пройденной дистанции во время 6-минутного теста: прирост дистанции был отмечен через 1 мес. (до 371 ± 101 м), и в дальнейшем оставался стабильным до конца исследования: через 3 мес. — 377 ± 88 м, через 6 мес. — 398 ± 104 м ($p < 0,001$) (рис. 3). Было также отмечено снижение выраженности десатурации по данным пульсоксиметрии в конце нагрузочного теста ($p < 0,001$) (рис. 4) и уменьшение выраженности одышки по шкале Борга после выполнения нагрузки ($p < 0,001$) (рис. 5).

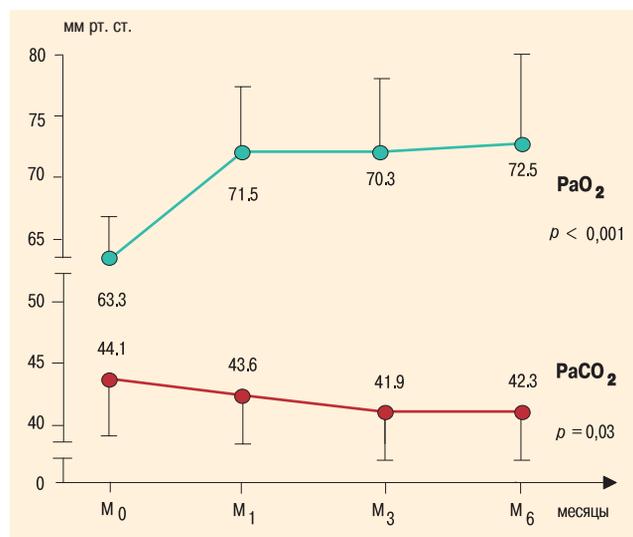


Рис. 1. Динамика показателей газов артериальной крови

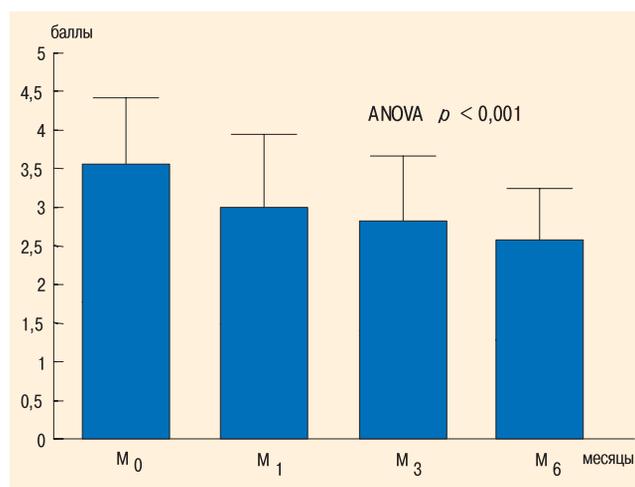


Рис. 2. Динамика диспноэ, оцененного по шкале MRC

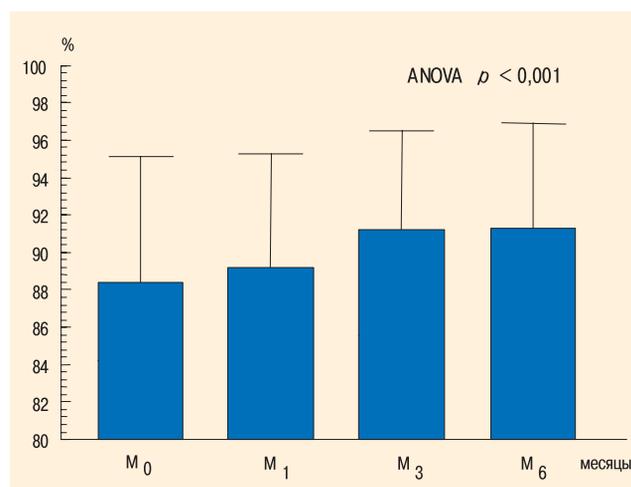


Рис. 4. Изменение SpO₂ в конце теста с 6-минутной ходьбой

При оценке качества жизни больных ХОБЛ по шкале SF-36 в течение периода исследования было выявлено достоверное улучшение практически всех доменов шкалы: "физическая активность" ($p = 0,002$), "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности" ($p = 0,009$), "боль" ($p = 0,002$), "жизнеспособность" ($p = 0,004$), "социальная активность" ($p < 0,001$), "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности" ($p = 0,01$), "психическое здоровье" ($p = 0,01$). Практически не изменилась лишь оценка "общего восприятия здоровья" (рис. 6).

В процессе исследования параметры ФВД также претерпели незначительные, но статистически достоверные изменения — отмечен прирост ОФВ₁ от $0,95 \pm 0,38$ до $1,06 \pm 0,41$ л ($p = 0,001$) и ФЖЕЛ — от $2,11 \pm 0,70$ до $2,39 \pm 0,72$ л ($p < 0,001$).

К концу периода наблюдения из исследования выбыли 19 больных ХОБЛ: умерли 3 пациента (во всех случаях причина смерти — острая дыхательная недостаточность; 2 больным проводилась искусственная вентиляция легких); отказались участвовать

в исследовании из-за развития побочных эффектов — 5 пациентов (парестезии — 1, головная боль — 1, усиление одышки — 2, тошнота — 1); из-за неэффективности терапии (т. е. прирост PaO₂ < 5 мм рт. ст.) — 8 больных; по другим причинам (неявка на очередной визит) — 3 больных. Среди побочных реакций терапии Арманором были отмечены следующие: парестезии ног — 5 пациентов; усиление одышки — 4; дискомфорт в области эпигастрия — 2; бессонница — 2; сонливость — 1; головная боль — 1, тошнота — 1; сердцебиение — 1; учащение мочеиспускания — 1 пациент.

На фоне приема препарата не было отмечено нарастания легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии оставалось практически без изменений (исходно — 43 ± 10 мм рт. ст., через 6 мес. — 44 ± 11 мм рт. ст., $p = 0,665$) (данный показатель оценен у 36 больных). Кроме того, на фоне приема альмитрина не было отмечено значимых изменений веса больных, показателей гематокрита, электролитов и биохимических показателей крови.

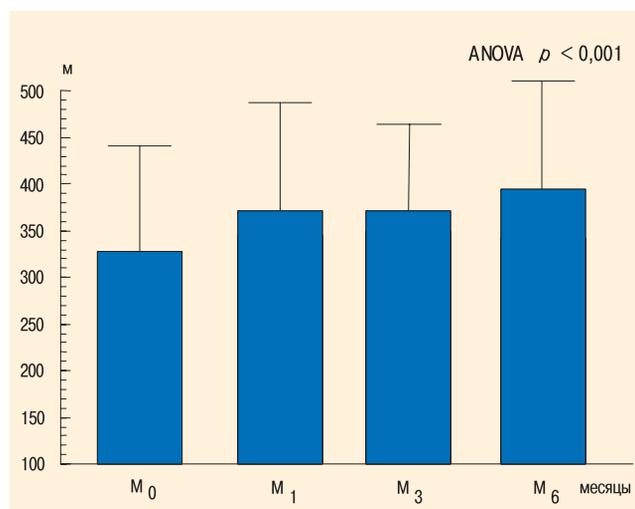


Рис. 3. Изменение дистанции, пройденной больными в тесте с 6-минутной ходьбой

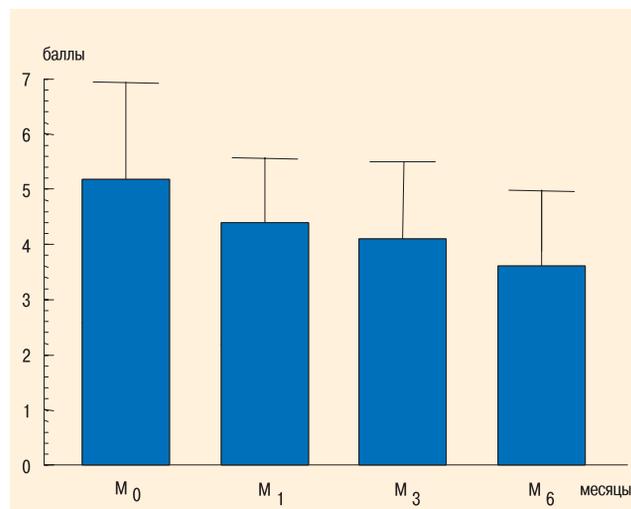
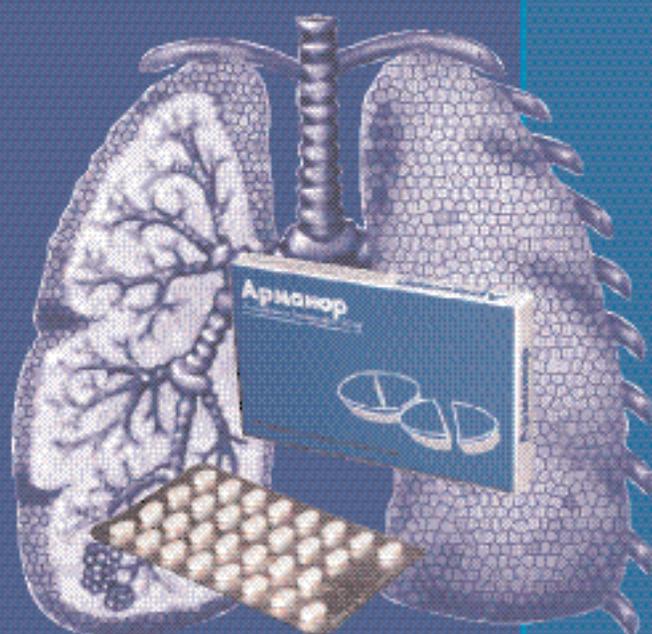


Рис. 5. Динамика диспноэ, оцененного по шкале Борга, в конце теста с 6-минутной ходьбой

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Арманор® альмитрин

Для пациентов с умеренной гипоксемией:
 $55 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2 < 70 \text{ мм рт. ст.}$
 $88\% < SaO_2 < 94\%$



✓ улучшение газового состава крови

✓ снижение частоты и тяжести эпизодов ночной десатурации

✓ уменьшение диспноэ и улучшение адаптации к физическим нагрузкам

✓ снижение числа обострений бронхиальной инфекции



Москва, 115054, Поклевская пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095)937-07-00 Факс: (095)937-07-01

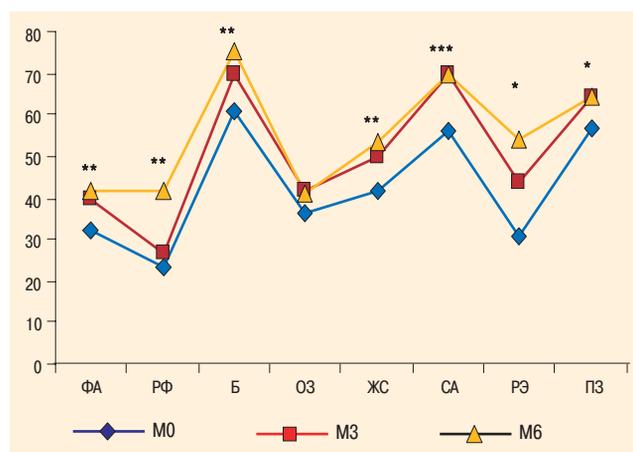


Рис. 6. Изменение качества жизни по шкале SF-36
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что терапия альмитрином в дозе 1 мг / кг / сут. по прерывистой схеме в течение 6 мес. приводит к значимому повышению PaO_2 у больных ХОБЛ — в среднем, на 9 мм рт. ст. Результаты, полученные в нашем исследовании, в целом созвучны данным других работ, например, в исследовании *Weitzenblum et al.* терапия альмитрином в течение 12 мес. по той же схеме, что и в нашем исследовании, приводила к приросту PaO_2 на 7 мм рт. ст. [9], а в исследовании *Gorecka et al.* — на 10 мм рт. ст. [11]. Если принять во внимание, что среднее ежегодное снижение показателя PaO_2 у больного ХОБЛ составляет около 2,5 мм рт. ст. [21], то можно предположить, что назначение Арманора может отсрочить назначение больным длительной кислородотерапии на 3–4 года. Изменение показателя $PaCO_2$, которое наблюдалось в нашем исследовании на фоне приема альмитрина, было хотя и статистически значимым, но относительно небольшим (снижение на 2 мм рт. ст.), поэтому вряд ли имеет какое либо клиническое значение.

Необходимо подчеркнуть, что положительный ответ на альмитрин со стороны показателей оксигенации наблюдается не у всех больных — в нашем исследовании повышение PaO_2 на 5 мм рт. ст. и более было отмечено у 58 % больных ХОБЛ. В исследовании *Weitzenblum et al.* доля "ответчиков", т. е. больных, у которых альмитрин приводил к улучшению оксигенации, составляла 60 % [9], что практически идентично нашим данным. Механизмы, лежащие в основе различных типов ответа на альмитрин у больных ХОБЛ, до конца не изучены, возможно, у ряда больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией альмитрин не в состоянии увеличить вентиляцию в хорошо перфузируемых регионах легких [22]. Кроме того, ремоделирование легочных сосудов может препятствовать усилению альмитрин-индуцированной вазоконстрикции в плохо вентилируемых регионах легких [23].

В нашем исследовании было показано, что альмитрин не только улучшает параметры газообмена, но и приводит к клинически значимому снижению одышки во время повседневной активности и при физических нагрузках и к повышению физической работоспособности больных ХОБЛ. В ряде работ также был выявлен положительный эффект альмитрина на одышку и физическую работоспособность. В рандомизированном контролируемом исследовании *Bakran et al.*, включавшем в себя 40 больных ХОБЛ, было показано, что терапия альмитрином в течение 3 мес. приводила к уменьшению одышки, оцененной по визуальной аналоговой шкале, от 53 ± 15 мм до 38 ± 13 мм ($p < 0,002$) и увеличению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой от 267 ± 66 м до 360 м ($p < 0,001$), в то время как данные параметры остались неизменными у больных группы плацебо [24]. Сходные данные были получены в крупном исследовании *Marsac et al.* (556 больных ХОБЛ): к концу 6-го мес. терапии альмитрином одышка уменьшилось от $3,9 \pm 1,1$ балла до $3,6 \pm 1,2$ балла (по 8-балльной шкале) ($p < 0,001$), а дистанция во время 6-минутной ходьбы увеличилась от 305 ± 117 м до 349 ± 138 м ($p < 0,001$) [25].

В нашем исследовании впервые было изучено влияние альмитрина на качество жизни больных ХОБЛ. Тестирование больных по опроснику SF-36 выявило исходное снижение большинства компонентов качества жизни, как отражающих физический статус (относительное исключение — показатель "боль"), так и психо-социальный статус (рис. 6). В целом профиль исходных показателей качества жизни больных ХОБЛ в нашем исследовании оказался очень похожим на профиль показателей больных ХОБЛ в недавно проведенном Российском мультицентровом исследовании ИКАР-ХОБЛ [26]. В некоторых исследованиях было показано, что качество жизни у тяжелых больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью значительно снижено, причем выраженность гипоксемии пропорциональна тяжести нарушения качества жизни больных [27, 28]. Длительная кислородотерапия позволяет значительно улучшить КЖ больных ХОБЛ [29, 30]. Поэтому, вероятнее всего, улучшение качества жизни больных ХОБЛ, достигнутое на фоне терапии альмитрином, является отражением коррекции гипоксемии, а также положительного влияния препарата на показатели одышки и физической работоспособности больных.

Несколько неожиданными являются данные проведенного исследования о положительном влиянии альмитрина на показатели ФВД — средний прирост $ОФВ_1$ составил 56 мл. Подобные результаты также были получены в некоторых контролируемых исследованиях: в работе *Voisin et al.* на фоне приема альмитрина наблюдалось достоверное улучшение показателей $ОФВ_1$ на 30 мл [8]. Однако, несмотря на выявленные статистически достоверные изменения функциональных показателей, вряд ли их можно рассматривать как клинически значимые, т. к. полу-

ченные изменения находятся в пределах естественной вариабельности данных показателей.

Среди побочных эффектов альмитрина наиболее частыми являются периферические нейропатии и усиление легочной гипертензии. Альмитрин-ассоциированная нейропатия характеризуется как дистальная гиперсенситивная сенсорная нейропатия, поражающая преимущественно нижние конечности и имеющая гистологические и электрофизиологические свойства аксонопатии [31]. В ранних работах при назначении высоких доз альмитрина (100–200 мг / сут. постоянно) нейропатии встречались довольно часто — до 14,5 % [8]. Сопоставление плазменных концентраций альмитрина и числа побочных эффектов показало, что нейропатии развиваются у больных с плазменной концентрацией препарата > 400 нг / мл. Использование меньших доз и месячного перерыва в схеме дозирования альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг / мл, в то же время наблюдалось значительное улучшение параметров газообмена, а неврологическое и электрофизиологическое исследование не выявили различий по числу развития полинейропатий у больных, получавших альмитрин или плацебо [9–11]. В нашем исследовании развитие парестезий было отмечено у 5 больных (6,4 %). Это доказывает, что при соблюдении рекомендованных в настоящее время схем назначения альмитрина периферическая нейропатия не является значимой клинической проблемой.

В проведенном нами исследовании не было отмечено нарастания легочной гипертензии на фоне терапии Арманором: систолическое давление в легочной артерии, измеренное при помощи Доплер-Эхокардиографии, практически не изменилось ($p = 0,665$). Два 12-месячных рандомизированных исследования, в которых для оценки давления в легочной артерии использовались инвазивные методики, также не подтвердили неблагоприятного влияния альмитрина на легочную гемодинамику у больных ХОБЛ [32, 33]. Отсутствие повышения ДЛА при одновременном усилении гипоксической вазоконстрикции под действием альмитрина объясняется, во-первых, селективностью такой вазоконстрикции и, во-вторых, положительным эффектом альмитрин-индуцированной повышения PaO_2 на легочную вазоконстрикцию [33].

Кроме умеренной дневной гипоксемии (PaO_2 56–70 мм рт. ст.), перспективным показанием к назначению альмитрина у больных ХОБЛ является ночная гипоксемия. По данным *Fletcher et al.*, до 27 % больных ХОБЛ с нормальными показателями оксигенации в дневное время имеют эпизоды десатурации во время сна [34]. Более того, по данным крупного ретроспективного исследования, эпизоды ночной десатурации являются фактором риска внезапной смерти у больных ХОБЛ [35]. *Connaughton et al.* в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что терапия альмитрином приводит

к снижению числа и общего времени эпизодов ночных десатураций [36]. В отдельных случаях терапия альмитрином может являться альтернативой длительной кислородотерапии, даже при выраженной гипоксемии, например, при низком комплаенсе больных к кислородотерапии или при недоступности источников O_2 по экономическим причинам.

Выводы

Альмитрин у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией оказывает следующее положительное воздействие:

- улучшает оксигенацию артериальной крови;
- уменьшает одышку во время повседневной активности и при физических нагрузках и повышает физическую работоспособность больных;
- улучшает качество жизни больных;
- является относительно безопасным препаратом.

Список участников исследования

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Суточникова О.А.; Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва: Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Владимирова Е.Б., Куклина Г.М.; ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 23 им. Медсантруд, Москва: Цой А.Н., Галкина Е.М.; Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва: Безлепка А.В., Дмитриев Ю.К.; Уральская государственная медицинская академия, Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург: Лешенко И.В., Медведский Е.А., Кривоногов А.В.; Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск: Черняк Б.А., Краснова Ю.Н.; Алтайский краевой пульмонологический центр, Барнаул: Мартыненко Т.И., Маркин А.В.; НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург: Игнатьев В.А., Зарембо И.А., Карлова А.Н.; Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск: Добрых В.А.
Статистическая обработка: Черняк А.В.
Обработка опросников по качеству жизни: Мещерякова Н.Н.

Литература

1. *Zielinski J.* Causes of death in chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 240–243.
2. *Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.; ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.; Невский Диалект 1998. 249–274.
3. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.* Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
4. *Medical Research Council Working Party.* Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681–686.
5. *Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P. et al.* Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674–679.
6. *Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G.* Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 54 (1): 61–66.

7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Epidemiology and management of COPD in Russia. In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derynne J.-P.* (eds.). Clinical management of stable COPD. Marcel Dekker, Inc. New York, 2002: 987–1006.
8. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl. 11): 169s–182s.
9. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une nosologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. Etude multicentrique controlée. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
10. Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1054–1061.
11. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Respiration* 2003; 70: 275–283.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, 2001: 1–100. The 2003 report is available on www.goldcopd.com.
13. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
14. Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
15. Williams A.J. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *Br. Med. J.* 1998; 317: 1213–1216.
16. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
17. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
18. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
19. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–483.
20. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662.
21. Zielinsky J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65–70.
22. Castaing Y., Manier G., Varene N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports VA/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiol. Respir.* 1981; 17: 917–932.
23. Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528–533.
24. Bakran I., Vrhovac B., Stangl B. et al. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 249–253.
25. Marsac J. The assessment of almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1986; 146: 685–693.
26. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового исследования "ИКАР-ХОБЛ". *Пульмонология* 2005; 1: 93–102.
27. Grant I., Prigatano G.P., Heaton R.K. et al. Progressive neuropsychological impairment and hypoxaemia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1987; 44: 999–1006.
28. Okubadejo A.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Quality of life in patients with COPD and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51: 44–47.
29. Dilworth J.P., Higgs C.M.B., Jones P.A., White R.J. Acceptability of oxygen concentrators: the patient's view. *Br. J. Gen. Pract.* 1990; 40: 415–417.
30. Okubadejo A.A., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2335–2339.
31. Howard P. Hypoxia, almitrine, and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247–250.
32. Prefaut C., Bourgoignie-Karaoini D., Ramonatxo M. et al. A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 41–50.
33. Weitzenblum E., Schrijen F., Apprill M. et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1215–1222.
34. Fletcher E.C., Miller J., Divine G.W. et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions about 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604–608.
35. Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S.A. et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1070–1076.
36. Connaughton J.J., Douglas N.J., Morgan A.D. Almitrine improves oxygenation when both awake and asleep in patients with hypoxia and carbon dioxide retention caused by chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 206–210.

Поступила 25.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-036.12-06+616.24-008.46-085.23

Е.И.Шмелев, М.А.Хмелькова, З.О.Гринева

Результаты длительного лечения бронходилататорами короткого действия больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой

Центральный НИИ туберкулеза РАМН; Московский медицинский стоматологический университет; Городская клиническая больница № 11, Москва

E.I.Shmelev, M.A.Khmelkova, Z.O.Grineva

Results of long-term treatment with short-acting bronchodilators of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD combined with asthma

Summary

This study was designed to investigate long-term treatment effects of short-acting bronchodilators on respiratory symptoms, lung function, and the mean pulmonary artery pressure (mPAP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COPD combined with asthma (COPD + BA).

The study involved 14 COPD patients and 16 COPD+BA patients, males and females (the average age, 60 yrs) with moderate to severe disease and the mPAP higher than 20 mm Hg. Clinical examination with scoring of cough, sputum, dyspnea, and lung auscultation signs; spirometry, ECG, echocardiography, chest X-ray, and blood analysis were used. Clinical status and lung function were evaluated primarily and in 4, 12, and 24 wks; the mPAP was measured initially and in 12 and 24 wks. Before the study no one patient received persistent supporting therapy with bronchodilators, 15 COPD + BA patients and 7 COPD patients were given inhaled steroids. Persistent therapy of all the patients with Berodual 2 doses 4 times daily for 24 wks resulted in improvement in the clinical symptoms and lung function parameters, reduction in mPAP in both the groups but the results were better and they were reached faster in the patients with combined pathology. Thus, the regularly combined therapy with short-acting β_2 -agonists and anticholinergics (Berodual) can be included in the algorithm of therapy of pulmonary hypertension in patients with COPD and COPD + BA.

Резюме

Целью настоящего исследования было изучение влияния бронхорасширяющих препаратов короткого действия на респираторную симптоматику, функцию внешнего дыхания и среднее давление в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой (БА) при длительном применении.

В исследование были включены 14 больных ХОБЛ и 16 больных ХОБЛ + БА (средний возраст — 60 лет, мужчины и женщины со средней и тяжелой стадиями заболевания и повышением среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст.) Применялись клиническое обследование больных, спирометрия, электрокардиография и эхокардиография, рентгенография легких, лабораторные исследования крови. Физикальное обследование и ФВД проводились исходно, через 4, 12 и 24 нед., среднее давление в легочной артерии определялось исходно, через 12 нед. и 24 нед. Клинические признаки (наличие и выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная легочная симптоматика) оценивались в баллах. До включения в исследование больные не получали постоянной поддерживающей терапии бронходилататорами, 15 больных ХОБЛ + БА и 7 больных ХОБЛ получали ингаляционные кортикостероиды. Пациентам назначалась постоянная поддерживающая терапия Беродуалом по 2 дозы 4 раза в день в течение 24 нед. Результаты показали, что регулярная комбинированная бронходилатационная терапия Беродуалом больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА приводит к уменьшению респираторной симптоматики, среднего давления в легочной артерии, улучшению показателей ФВД, однако при сочетанной патологии это происходит быстрее и в большей степени. Регулярная комбинированная бронходилатационная терапия β_2 -агонистами короткого действия и антихолинергическими препаратами короткого действия (Беродуалом) может быть включена в алгоритм лечения ЛГ у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА.

Наибольшие трудности при диагностике ХОБЛ возникают при дифференцированной диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Далеко не всегда возможно различить эти заболевания. Так, ХОБЛ может иметь черты БА, и, наоборот, у больных в пожилом возрасте астма может протекать, как ХОБЛ средне-тяжелого течения [1]. Имеются данные о том, что БА при длительном течении может приводить к ремоделированию дыхательных путей и частично необратимому ограничению скорости воздушного потока [2]. До сих пор продолжается дискуссия об общей этио-

логии данных заболеваний, хотя, конечно, и БА, и ХОБЛ — мультиэтиологические и гетерогенные заболевания [3].

Чаще эта микст-патология наблюдается при сочетании факторов риска, из которых наиболее значимыми представляются курение, рецидивирующие респираторные инфекции и неадекватная терапия БА в дебюте заболевания. БА и ХОБЛ являются взаимоотягощающими факторами, существенно модифицирующими симптоматику заболевания. При БА с ХОБЛ происходит сочетание (возможно, в различных пропорциях) патогенетических и клинических

признаков, в большей или меньшей мере изменяющих симптоматику [1]. По сути происходит наложение симптомов [1].

При анализе 4 461 больного obstructивными заболеваниями легких, проведенном в Бельгии [4], оказалось, что в 21 % случаев невозможно дифференцировать диагноз.

В настоящее время признается возможным наличие у пациента двух таких самых распространенных заболеваний легких, как ХОБЛ и БА [1, 2, 5]. Постепенно начинается изучение данной группы больных [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительного лечения бронхорасширяющими препаратами короткого действия на респираторную симптоматику, функцию внешнего дыхания (ФВД) и изменения среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА.

Материал и методы исследования

В исследование были включены больные ХОБЛ и ХОБЛ + БА — мужчины и женщины старше 40 лет со средней и тяжелой стадией заболевания. Диагноз ХОБЛ и БА ставился на основании критериев программы GOLD, GINA и Федеральной программы по ХОБЛ [2, 7, 8]. Присоединением ХОБЛ к БА считалась ситуация, когда в стабильном состоянии БА (контролируемые симптомы, малая вариабельность пиковой скорости выдоха — ПСВ) сохранялся сниженный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), даже при высоком приросте в пробе с β_2 -агонистом. При длительном наблюдении за этими больными отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности, носящей неуклонный характер, снижается эффективность кортикостероидов, ранее бывших высокоэффективными. Для этих больных характерно снижение переносимости физической нагрузки. В исследование включены больные ХОБЛ и ХОБЛ + БА при наличии повышения среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст. До включения в исследование больные не получали постоянной поддерживающей терапии бронходилататорами.

Проводились физикальное обследование больного, определение ФВД, электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиограмма (ЭхоКГ), рентгенография легких, лабораторные исследования крови. Физикаль-

ное обследование и ФВД проводились исходно, через 4, 12 и 24 нед.; среднее давление в легочной артерии определялось исходно, через 12 нед. и 24 нед. (табл. 1).

Физикальное обследование больного включало в себя: сбор анамнеза — оценку длительности заболевания, клинической картины заболевания, определение индекса курения, непосредственно объективное обследование пациента.

Индекс курения (ИК) — количество пачко-лет — определялся по формуле:

$$\text{ИК} = [\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)}] : 20.$$

Клиническая картина заболевания — наличие и выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная картина в легких подсчитывалась с применением балльной системы выраженности каждого симптома.

Оценка выраженности симптомов в баллах:

1. Одышка: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — минимальное проявление признака, не ограниченная активность, 2 балла — выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 3 балла — симптом резко ограничивает активность.

2. Кашель: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — только утром, 2 балла — редкие эпизоды (2–3) в течение дня, 3 балла — частые (более 3 раз) в течение дня.

3. Хрипы: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — единичные, постоянные, 3 балла — множественные, постоянные.

4. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов — отсутствие, 1 балл — скудное количество постоянно, 3 балла — умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла — больше 50 мл в течение дня.

5. Ночное удушье: 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 балл — иногда, 2 балла — 1 раз в нед., 3 балла — ежедневно.

ФВД определялась посредством спирометрии на аппарате Master Lab "Erich Jaeger". Оценивались следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ — тест Тиффно, ПСВ, максимальная скорость выдоха (МСВ₅₀, МСВ₂₅). Качественный контроль проводился со-

Таблица 1
Методы исследования и время их проведения

Методы исследования	Начало основного этапа исследования	4-я нед.	12-я нед.	24-я нед.
Анамнез заболевания	х			
Физикальное обследование	х	х	х	х
ФВД	х	х	х	х
ЭхоКГ	х		х	х
ЭКГ	х		х	х
Рентгенография	х			
Лабораторные исследования	х			х
Нежелательные явления	х	х	х	х

гласно критериям ERS (1993 г.), оценивались 3 воспроизводимые попытки.

ЭКГ производилась в 12 стандартных отведениях.

Доплеровская ЭхоКГ проводилась на аппарате *Konton Sigma 4*. Определялись следующие параметры: среднее давление в легочной артерии (Рар), аорта (АО), левое предсердие (ЛП), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), правый желудочек (ПЖ), правое предсердие (ПП), задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Рентгенография легких проводилась в прямой и боковых проекциях.

Пациентам, включенным в исследование, назначалась постоянная поддерживающая терапия β_2 -агонистом короткого действия и антихолинэргическим препаратом короткого действия в виде фиксированной комбинации (фенотерол + ипратропиум бромид, 50 мкг + 20 мкг, дозированный аэрозоль — Беродуал) — 2 дозы 4 раза в день в течение 24 нед. Препараты присоединялись к проводимой терапии. До включения в исследование 15 больных ХОБЛ + БА и 7 больных ХОБЛ получали ингаляционные кортикостероиды в постоянной дозе. У больных ХОБЛ средняя суточная доза составила 721 мкг, у больных ХОБЛ + БА средняя суточная доза ингаляционных КС составила 616 мкг (табл. 2).

Лабораторные исследования крови включали общий анализ крови, мокроты.

В течение всего исследования проводилось наблюдение за нежелательными явлениями.

Сравнение данных проводилось с использованием парного *t*-теста. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для статистического анализа применялась версия *SPSS 11,0*.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 14 больных ХОБЛ и 16 больных ХОБЛ + БА. Средний возраст в обеих группах составил 60 лет. Среди больных ХОБЛ пре-

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Диагноз	
	ХОБЛ	ХОБЛ + БА
Общая характеристика		
Количество больных	14	16
Мужчины (n)	11	4
Длительность заболевания, лет	10,8 ± 1,8	8,5 ± 1,4
Средний возраст, лет	60,9 ± 2,0	60,0 ± 2,1
Индекс курения, пачко-лет	41,7 ± 5,2	21,2 ± 14,4
ИГКС	7	15

Таблица 3

Баллы симптомов у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА в динамике

Характеристика, баллы симптомов	Диагноз	
	ХОБЛ	ХОБЛ + БА
0	7,9 ± 0,5	7,4 ± 0,3
1	5,3 ± 0,6**	3,5 ± 0,3*,**
2	4,4 ± 0,6**	2,3 ± 0,4*,**
3	2,5 ± 0,4**	1,1 ± 0,2*,**

Примечание. Баллы симптомов: 0 - исходные показатели, 1 - показатели через 4 нед., 2 - показатели через 12 нед., 3 - показатели через 24 нед. * - $p < 0,05$ различия между группами, ** - $p < 0,05$, по сравнению с исходным.

обладали мужчины. Длительность заболевания была примерно одинакова в обеих группах (табл. 2).

Однако ИК в группе больных ХОБЛ был выше, чем в группе ХОБЛ + БА, и составлял 41,7, по сравнению с 21,2.

Клинические проявления заболевания исходно были одинаково выражены в 2 группах и составляли 7,9 ± 0,5 и 7,4 ± 0,3 балла соответственно (табл. 3).

Данные ЭхоКГ показали одинаковое повышение давления в легочной артерии в обеих группах, составившее, в среднем 32 мм рт. ст. В результате бронхолитической терапии происходит достоверное снижение Рла в обеих группах, при этом в группе больных ХОБЛ + БА снижение Рла более выраженное (табл. 4).

При анализе результатов исследования ФВД показатели были снижены в обеих группах больных, однако снижение практически всех параметров было более выраженным в группе больных ХОБЛ (табл. 5).

Это может свидетельствовать о том, что у больных с сочетанной патологией при лучших показателях ФВД, чем у больных ХОБЛ, скорее происходит увеличение давления в легочной артерии и нарастает выраженность клинической симптоматики, т. е. гемодинамические расстройства начинают развиваться на более ранних стадиях заболевания.

Под влиянием проводимой регулярной бронходилатационной терапии происходило уменьшение выраженности клинической симптоматики в обеих группах уже через 4 нед. лечения, составив в группе больных ХОБЛ 5,3 ± 0,6 балла, а в группе ХОБЛ + БА — 3,5 ± 0,3 ($p < 0,05$ разница между группами и разница между исходным и полученным значением). Уменьшение клинической симптоматики продолжа-

Таблица 4

Изменение среднего давления в легочной артерии (мм рт. ст.) в течение 6 мес. терапии

Параметры	ХОБЛ	ХОБЛ + БА
Рла 0	32,0 ± 1,27	32,5 ± 1,29
Рла 3	27,5 ± 1,12	24,3 ± 1,49
Рла 6	25,7 ± 1,48**	21,3 ± 1,49*,**

Примечание: 0 - исходные показатели, 3 - показатели через 12 нед., 6 - показатели через 24 нед., * - $p < 0,05$ различия между группами, ** - достоверно по сравнению с исходным.

Таблица 5
Изменение параметров ФВД в динамике
в 2 группах больных

Показатели ФВД (% долж.)	Диагноз	
	ХОБЛ	ХОБЛ + БА
ЖЕЛ 0	54,9 ± 3,1	73,4 ± 2,6*
ЖЕЛ 1	67,1 ± 4,7	89,4 ± 3,6*
ЖЕЛ 3	66,8 ± 3,6	87,4 ± 3,3*
ЖЕЛ 6	76,7 ± 5,2	88,7 ± 2,4*
ФЖЕЛ 0	56,6 ± 3,7	76,9 ± 2,8*
ФЖЕЛ 1	68,3 ± 5,4	95,9 ± 3,9*
ФЖЕЛ 3	68,9 ± 3,6	90,6 ± 3,0*
ФЖЕЛ 6	77,8 ± 5,4	94,2 ± 2,3*
ОФV ₁ 0	35,2 ± 2,4	58,6 ± 2,0*
ОФV ₁ 1	43,7 ± 3,4	71,0 ± 2,9*
ОФV ₁ 3	45,3 ± 2,9	68,9 ± 2,7*
ОФV ₁ 6	54,4 ± 2,8	75,7 ± 1,5*
т.Тифзно 0	63,4 ± 3,1	79,7 ± 2,8*
т.Тифзно 1	61,1 ± 4,4	80,0 ± 2,3*
т.Тифзно 3	65,0 ± 3,4	77,5 ± 2,2*
т.Тифзно 6	69,8 ± 4,8	86,3 ± 1,9*
ПСВ 0	33,7 ± 3,3	51,3 ± 2,4*
ПСВ 1	48,1 ± 3,2	66,3 ± 4,8*
ПСВ 3	50,8 ± 3,1	68,0 ± 3,9*
ПСВ 6	57,0 ± 4,5	68,9 ± 4,0
МСV ₅₀ 0	13,2 ± 1,5	28,0 ± 2,1*
МСV ₅₀ 1	17,3 ± 2,7	32,3 ± 2,6*
МСV ₅₀ 3	18,4 ± 1,9	27,1 ± 4,2
МСV ₅₀ 6	22,9 ± 2,6	37,4 ± 2,7*
МСV ₂₅ 0	16,3 ± 1,6	30,6 ± 3,3*
МСV ₂₅ 1	22,1 ± 4,4	33,4 ± 3,0*
МСV ₂₅ 3	23,1 ± 2,9	31,3 ± 3,8
МСV ₂₅ 6	25,0 ± 4,3	38,7 ± 3,0*

Примечание: 0 – исходные показатели, 1 – показатели через 4 нед., 3 – показатели через 12 нед., 6 – показатели через 24 нед., * – $p < 0,05$ различия между группами.

лось в течение всего срока лечения, достигая наибольшего улучшения через 24 нед.: баллы симптомов составили $2,5 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,2$ в группах ХОБЛ и ХОБЛ + БА соответственно ($p < 0,05$ разница между группами и разница между исходным и полученным значением). Таким образом, уменьшение одышки,

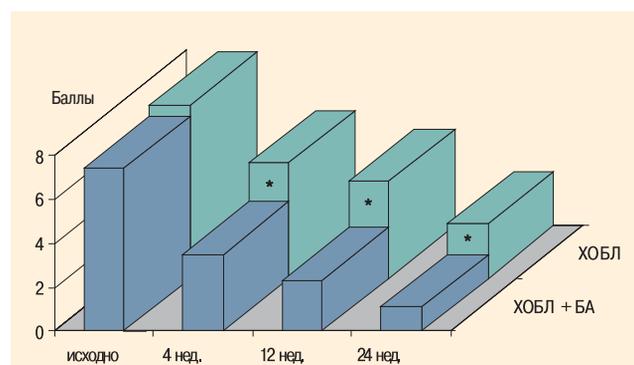


Рис. 1. Изменение баллов симптомов в течение 24 нед.

* — различия статистически значимы

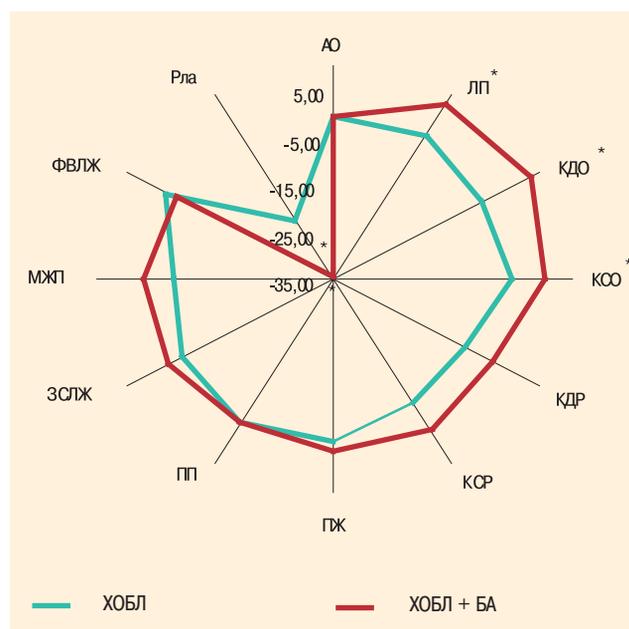


Рис. 2. Средние изменения кардиальной функции от исходного в течение 24 нед.

* — статистически значимые изменения от исходных

кашля, выделения мокроты при регулярной бронходилатационной терапии происходит в обеих группах, однако при сочетанной патологии улучшение клинической симптоматики наступает быстрее и удается достичь лучших результатов (табл. 3, рис. 1).

Через 12 нед. терапии давление в легочной артерии снизилось до $27,5 \pm 1,12$ мм рт. ст. у больных ХОБЛ и до $24,3 \pm 1,49$ мм рт. ст. — у больных ХОБЛ + БА ($p < 0,05$, по сравнению с исходным). Такая же тенденция сохранялась и в последующее время. Через 24 нед. лечения Рла составила $25,7 \pm 1,48$ мм рт. ст. при ХОБЛ и $21,3 \pm 1,49$ мм рт. ст. при ХОБЛ + БА ($p < 0,05$, разница между группами по сравнению с исходным). Таким образом, регулярная бронходилатационная терапия позволяет снизить среднее давление в легочной артерии при ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и БА, причем в последнем случае снижение Рла более выраженное при исходно одинаковых показателях (табл. 4., рис. 2).

ФВД улучшилась в обеих группах, при этом улучшение наблюдалось уже через 4 нед. лечения. ОФV₁ у больных ХОБЛ возросла с $35,2 \pm 2,4$ % до $43,7 \pm 3,4$ % от должного, а у больных ХОБЛ + БА — с $58,6 \pm 2,0$ до $71,0 \pm 2,9$ %. Дальнейшая терапия привела к возрастанию следующих показателей ФВД (% от должного): в группе ХОБЛ ОФV₁ увеличился до $54,4 \pm 2,8$ ($p < 0,05$); ЖЕЛ — с $54,9 \pm 3,1$ до $76,7 \pm 5,2$ ($p < 0,05$); ФЖЕЛ — с $56,6 \pm 3,7$ до $77,8 \pm 5,4$ ($p < 0,05$); ПСВ — с $33,7 \pm 3,3$ до $57,0 \pm 4,5$ ($p < 0,05$); в группе ХОБЛ + БА ОФV₁ увеличился до $75,7 \pm 1,5$ ($p < 0,05$); ЖЕЛ — с $73,4 \pm 2,6$ до $88,7 \pm 2,4$ ($p < 0,05$); ФЖЕЛ — с $76,9 \pm 2,8$ до $94,2 \pm 2,3$ ($p < 0,05$); ПСВ — с $51,3 \pm 2,4$ до $68,9 \pm 4,0$ ($p < 0,05$); МСV₂₅ — с $30,6 \pm 3,3$ до $38,7 \pm 3,0$ ($p < 0,05$) (рис. 3–5). Показатели МСV₂₅ улучшились в обеих группах, но если при сочетанной патологии изменения были статистически достоверны, то у больных

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Беродуал® Н комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжительности
действия монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

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

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



Регистрационный номер: П № 013215/01-2001
Состав: одно ингаляционное дозирование содержит действующее вещество:
ипратропия бромид – 20 мг, фенотерол гидробромид – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119040, Москва, ул. Дონская 29/8, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 01
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 Boehringer
Ingelheim

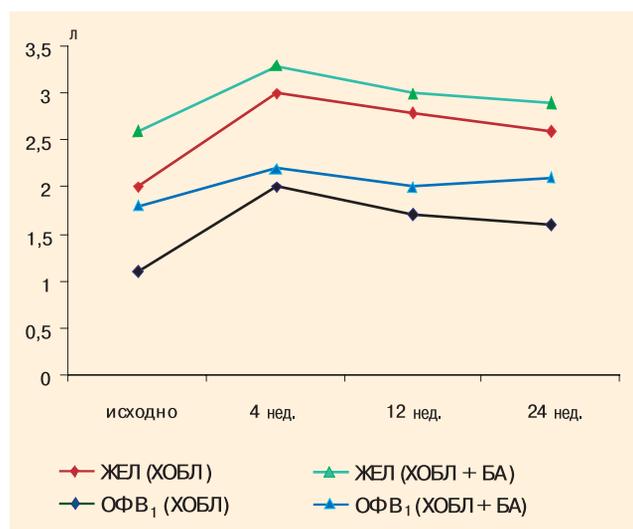


Рис. 3. Изменение параметров ФВД в течение 24 нед.

ХОБЛ достоверных различий достигнуть не удалось. Таким образом, при постоянной бронходилатационной терапии больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА ФВД значительно улучшается, но эти изменения более выражены при сочетанной патологии, при этом улучшается проходимость и на уровне мелких бронхов (табл. 5).

Заключение

Регулярная комбинированная бронходилатационная терапия β_2 -агонистами короткого действия и антихолинергическими препаратами короткого действия (Беродуалом) приводит к уменьшению респираторной симптоматики у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА, однако при сочетанной патологии это происходит быстрее, и удается достичь лучших результатов.

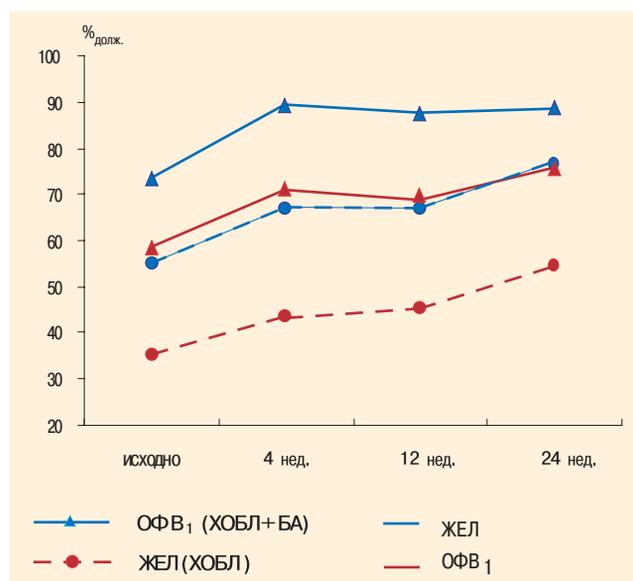


Рис. 4. Изменение ЖЕЛ и ОФВ₁ в течение 24 нед.
* — различия статистически значимы

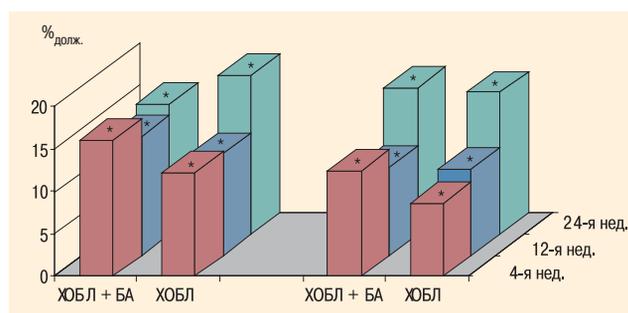


Рис. 5. Средние изменения параметров ФВД от исходных величин в течение 24 нед.

* — различия статистически значимы

При постоянной бронходилатационной терапии больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА ФВД значительно улучшается, но при сочетанной патологии происходит более выраженное увеличение всех параметров, при этом улучшается также и проходимость на уровне мелких бронхов.

У больных с сочетанной патологией (ХОБЛ + БА) гемодинамические расстройства начинают развиваться на более ранних стадиях заболевания.

Регулярная терапия Беродуалом приводит к снижению среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА.

Регулярная комбинированная бронходилатационная терапия β_2 -агонистами короткого действия и антихолинергическими препаратами короткого действия (Беродуалом) может быть включена в алгоритм лечения ЛГ у больных ХОБЛ и ХОБЛ + БА.

Литература:

- Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 492–497.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institute of Health. 2003. PP100.
- Thabut J., Danriat J., Fournier M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care Matters* 2002; 2 (2): 5.
- Vincken W., Bartsch P. Use of maintenance medication in patients with insufficiently controlled obstructive airway disease (OAD): the Belgian control survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: (suppl. 38): 48s.
- Connely C. Asthma & COPD: Can you have both? *Breathe Well* 2001; 5 (5): 10–12.
- Suleyeva L., Vasylyeva T. Correlation between indices of quality of life and spirometry in patients with asthma in combination with COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: (suppl. 38): 46s.
- Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2002.
- Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 62.

Поступила 28.03.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.24-036.12-06:616.248]-085.234

Б.А.Черняк, Е.В.Носуля, Л.Б.Секретарева, И.А.Ким

Влияние продолжительности терапии назальными кортикостероидами на ее эффективность при полипозном риносинусите

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей; Иркутский государственный медицинский университет

B.A.Chernyak, E.V.Nosulya, L.B.Sekretareva, I.A.Kim

Influence of nasal corticosteroid therapy duration on its efficiency at nasal polyposis

Summary

Efficacy of fluticasone propionate (FP) – Flixonase, GSK, in 76 patients with nasal polyposis (NP) was studied. After the first 3-month trial phase (FP 400 mcg / day), 46 patients (the 1-st group) have continued the 12-month treatment with FP 200 mcg / day, and 23 patients (the 2-nd group) have stopped the therapy with nasal steroids. Intensity of nasal symptoms using a 4-point scale, need for topical vasoconstrictors, rhinometric ventilation parameters (nasal inspiratory flow, NIF, nasal resistance, NR) and endoscopic symptoms were evaluated every 3 months. Trial results showed various shifts in clinical and functional parameters in the compared groups. The intensity of NP symptoms in the 1-st group decreased and reached the minimal level in 6 to 12 months, NIF rate reduced and NR decreased while reaching the normal values after 12 months of the FP therapy. The 2-nd patient group had a considerable worsening of the NP symptoms and in the functional parameters of the nasal breath within 3 months after FP cancellation. After 6-month follow-up these indices did not differ essentially from those at the baseline condition. Thus, the early FP cancellation can cause instability of clinical effect and fast recurrence to the initial status. Long-term (for several months) therapy of NP with decrease in the FP dose in 3 months not only can keep the achieved results, but also allows to improve them considerably.

Резюме

Изучена эффективность флутиказона пропионата (ФП – Фликсоназе, "GSK") у 76 больных полипозным риносинуситом (ПРС). После 3-месячного 1-го этапа исследования (ФП – 400 мкг / сут.) 46 больных (1-я группа) продолжили 12-месячную терапию (ФП – 200 мкг / сут.), 23 больных (2-я группа) назальных кортикостероидов не получали. Каждые 3 мес. оценивались выраженность симптомов ПРС по 4-балльной шкале, потребность в деконгестантах, риноманометрические показатели вентиляции (назальный объемный поток – НОП, назальное сопротивление – НС), эндоскопическая картина.

Результаты исследования показали разнонаправленную динамику клинико-функциональных показателей у больных сравниваемых групп. По сравнению с окончанием 1-го этапа исследования, интенсивность симптомов ПРС в 1-й группе продолжала снижаться, достигая минимальных значений через 6–12 мес. Также увеличивался НОП и снижалось НС, показатели которых через 12 мес. терапии ФП достигали нормальных значений. Во 2-й группе больных уже в течение 3 мес. после отмены ФП регистрировалась отчетливое усиление симптомов ПРС и снижение функциональных параметров носового дыхания, которые через 6 мес. существенно не отличались от таковых в исходном состоянии.

Таким образом, ранняя отмена ФП обуславливает нестойкий клинический эффект и достаточно быстрое возвращение больных к своему исходному состоянию. Продолжительная (многочесная) терапия ПРС с переводом больных через 3 мес. на средние дозы ФП не только способствует сохранению достигнутых результатов лечения, но и позволяет в значительной мере их улучшить.

Хронический полипозный риносинусит (ПРС) является актуальной и сложной проблемой современной респираторной медицины — ринологии, пульмонологии, аллергологии. Полученные в последнее десятилетие данные убедительно свидетельствуют о высокой распространенности заболевания, достигающей 1 % среди взрослого населения [1]. Однако значение ПРС не ограничивается только широкой распространенностью и высоким удельным весом среди патологии верхних дыхательных путей: хорошо известна тесная патогенетическая взаимосвязь между ПРС, бронхиальной астмой (БА) и непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2–5]. Не углубляясь в сложную проблему указанных взаимоотношений, можно констатировать, что 30–70 % больных ПРС страдают БА и, наоборот, среди пациентов с БА 7–13 % имеют ПРС [5–8]. Показано, что ПРС отягощает течение БА, делая ее более резистентной к противоастмати-

ческой терапии, тогда как адекватное лечение ПРС является важным компонентом достижения контролируемого течения БА [9, 10].

Одной из особенностей ПРС является прогрессирующее, склонное к рецидивам течение, в основе которого лежит персистирующее эозинофильное воспаление [2–4]. Представление о ключевой роли воспаления в патогенезе ПРС явилось предпосылкой для его лечения топическими назальными глюкокортикостероидами (нГКС), эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях. Показано, в частности, что нГКС устраняют или значительно снижают выраженность назальной блокады, улучшают обоняние и сон. Положительное действие нГКС подтверждается результатами эндоскопии, риноманометрии, компьютерной томографии (КТ) [1, 10–12].

Вместе с тем, изучение эффективности фармако-терапии ПРС в большинстве наблюдений ограничивается недостаточно продолжительным (3–6 мес.)

периодом наблюдений. При этом, как правило, не анализируется взаимосвязь между продолжительностью лечения и его эффективностью, не учитывается длительность терапевтического эффекта после прекращения больными лечения. Отмеченные обстоятельства затрудняют создание обоснованных рекомендаций для врачей разных специальностей, определяющих оптимальную продолжительность фармакотерапии нГКС и использование в повседневной практике объективных критериев ее эффективности. В связи с этим, целью данной работы явилось изучение влияния продолжительности терапии нГКС на ее эффективность у больных ПРС.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 76 больных ПРС, который в 57 случаях сочетался с БА. Возраст больных, среди которых — 58 женщин и 18 мужчин, колебался в пределах 18–69 лет. Исключающими критериями являлись оперативное лечение ПРС, применение системных или назальных глюкокортикостероидов (сГКС или нГКС) менее чем за 1 мес. до начала исследования.

Диагностика ПРС включала в себя клинко-эндоскопические и функциональные исследования. Распространенность процесса в околоносовых пазухах уточнялась с помощью КТ. Симптомы заболевания (недостаточность носового дыхания, снижение обоняния, ринорея, чихание, зуд в носу) оценивались по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1, 2 и 3 — симптомы выражены слабо, умеренно, интенсивные. Рассчитывался индекс назальных симптомов (ИНС), как сумма баллов для всех симптомов. Состояние носового дыхания изучали с помощью передней активной риноманометрии (риноманометр "Rhinoscreen", Германия), позволяющей количественно оценить назальный объемный поток (НОП) и назальное сопротивление (НС). Для определения уровня эозинофилии назального секрета анализировалась риноцитограмма. Результаты исследования сравнивались с показателями, полученными при обследовании 42 ринологически здоровых людей, составивших контрольную группу.

Клинко-функциональное и аллергологическое исследование больных включало в себя спирографию и кожное тестирование со стандартным набором аллергенов (клещевых, эпидермальных, грибковых, пыльцевых). Аллергический характер ПРС уточнялся с помощью назального провокационного теста, для оценки которого использовалась сенсорно-аналоговая шкала в сочетании с показателями НОП и НС до и после исследования [13]. При отсутствии анамнестических сведений о переносимости больными НПВП проводился провокационный тест с аспирином, положительными критериями которого являлась динамика клинко-функциональных показателей со стороны верхних и / или нижних дыхательных путей [3].

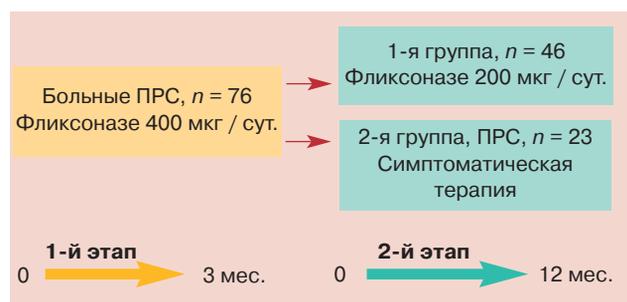


Рис. 1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа (рис. 1): 1-й — протяженностью 3 мес. и 2-й — период поддерживающей терапии длительностью 12 мес. Всем больным на 1-м этапе исследования назначалась назальная форма флутиказона пропионата (Фликсоназе, "GSK", Великобритания) в суточной дозе 400 мкг, допускалось использование интраназальных деконгестантов (Инд) по потребности. Больным с сопутствующей БА проводилась комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и пролонгированными β_2 -агонистами в соответствии с ее тяжестью [9]. На 2-м этапе исследования было продолжено наблюдение за 69 высококомплаентными пациентами, у которых на 1-м этапе отсутствовали обострения ПРС и / или БА, требующие назначения антибиотиков и / или сГКС. На 2-м этапе исследования больные были разделены на 2 группы: 46 пациентов 1-й группы продолжили лечение Фликсоназе, суточная доза которого была снижена до 200 мкг, во 2-й группе (23 человека) терапия нГКС не проводилась.

Эффективность лечения в обеих группах больных оценивалась каждые 3 мес.: анализировали выраженность симптомов ПРС и потребность в Инд, показатели НОП и НС, уровень эозинофилии, по данным риноцитограммы. При эндоскопии учитывали локализацию (распространенность) носовых полипов: различали полипы, ограниченные средним носовым ходом, полипы, простирающиеся за пределы среднего носового хода, и полипы, заполняющие общий носовой ход. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий определяли доверительным интервалом более 95 %.

Результаты исследования

Среди обследованных больных НКС получали только 11,6 %, при этом продолжительность терапии не превышала 1–2 мес. или осуществлялась кратковременными прерывистыми курсами. Другая часть пациентов лечилась интраназальными кромонами, антигистаминными препаратами, антисептиками (протаргол, диоксидин, йодинол). О низкой эффективности предшествующей терапии свидетельствовала большая частота использования Инд (4 и более раз

Клинико-функциональные показатели у больных ПРС на 1-м этапе лечения ($M \pm m$)

Показатели	Исходные	3 мес.	<i>p</i>
Ринорея, баллы	2,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	< 0,001
Заложенность носа, баллы	2,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1	< 0,001
Нарушение обоняния, баллы	2,2 ± 0,1	1,7 ± 0,1	< 0,001
Чихание, баллы	1,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	< 0,001
Зуд в носу, баллы	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1	< 0,001
Глазные симптомы, баллы	1,1 ± 0,1	0,6 ± 0,1	< 0,01
ИНС, баллы	15,4 ± 0,5	7,8 ± 0,6	< 0,001
Потребность в ИнД, кол-во инг. / сут.	4,5 ± 0,3	0,4 ± 0,1	< 0,001
НОП, мл / с	407,5 ± 20,0	624,0 ± 33,6	< 0,001
НС, Па / см ³ / с	0,52 ± 0,05	0,26 ± 0,01	< 0,001
Назальная эозинофилия, %	30,4 ± 3,7	10,5 ± 3,4	< 0,01

в день у 70 % больных) и повторных полипотомий (61,6 % больных).

На момент включения в исследование наиболее выраженными симптомами ПРС были заложенность носа, ринорея и снижение обоняния (у 90 % и более обследованных). Реже и с меньшей интенсивностью регистрировались другие симптомы (табл. 1). Нарушение носового дыхания подтверждали и показатели риноманометрии: НОП был снижен, а НС повышено, по сравнению с контрольными значениями, в 1,8 и 2,7 раза соответственно ($p < 0,01$). Результаты эндоскопии носа характеризовались типичными проявлениями ПРС — наличием полипов характерного цвета и консистенции, отеком слизистой оболочки носа, наличием вязкого слизистого секрета. Более чем у $\frac{2}{3}$ обследованных больных полипозный процесс распространялся за пределы среднего носового хода. Анализ риноцитогрaмм показал, что для большинства больных была характерна назальная эозинофилия, высокий уровень которой (16–95 %) определялся в 60,4 % случаев.

Аллергологическое обследование позволило диагностировать аллергическую форму ПРС у 47 больных (61,8 %), непереносимость аспирина и / или других НПВС имела место у 48 человек (63,2 %). Сочетание НПВС с атопией было зафиксировано в 33 случаях (43,4 %).

Динамика симптомов и функциональных показателей у больных ПРС на 1-м этапе исследования представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, на фоне 3-месячной терапии Фликсоназе достоверно снизилась интенсивность всех симптомов ПРС, в т. ч. наиболее выраженных из них — ринореи, заложенности носа, нарушения обоняния ($p < 0,001$). При этом если до лечения на резко выраженную заложенность носа (3 балла) жаловалось большинство больных (76 %), то к концу 1-го этапа исследования отмечено более чем 12-кратное снижение числа пациентов с полной носовой блокадой (6,2 %). Отмечено также снижение более чем в 2 раза числа больных с интенсивной ринореей. В отношении остальных назальных симптомов также отмечены положительные изменения, характеризующиеся снижением интенсивности

в 1,5–2 раза. Наиболее резистентной к проводимой терапии оказалась обонятельная дисфункция, уменьшение которой в процессе лечения составило всего 22,8 %. Значение ИНС, интегрально отражающего клинические проявления ПРС, к моменту завершения 1-го этапа исследования уменьшилось вдвое, по сравнению с исходным показателем ($p < 0,001$). О положительном эффекте действия нГКС свидетельствовало и десятикратное снижение частоты применения больными ИнД (от 4,5 до 0,4 раз в день, $p < 0,001$), при том что необходимость в их применении полностью исчезла у 81,2 % пациентов.

Аналогично динамике симптомов ПРС изменялись и показатели функциональных параметров, определяемые с помощью риноманометрии. В частности, существенно увеличивался НОП и снижалось НС (табл. 1), что, по-видимому, является результатом противовоспалительного эффекта Фликсоназе, подтверждаемого уменьшением назальной эозинофилии. При этом в наибольшей степени снижение уровня эозинофилов в назальном секрете происходило у больных с исходно высоким их содержанием (> 15 %). К окончанию 1-го этапа исследования ни у одного из этих больных эозинофилия назального секрета не превышала 10 %.

Таким образом, полученные результаты показывают достаточно хорошую эффективность 3-месячной терапии нГКС, о чем свидетельствует динамика клинических, функциональных и эндоскопических показателей. Вместе с тем следует отметить, что симптомы ПРС, в т. ч. ринорея, снижение обоняния, затрудненное носовое дыхание, у большей части больных полностью не исчезли, а показатели назальной вентиляции, несмотря на их значительное улучшение, не достигли нормальных значений (рис. 2). Так, НОП у больных к окончанию 1-го этапа исследования оставался достоверно ниже ($624,0 \pm 33,6$ и $804,1 \pm 19,3$ мл / с, $p < 0,001$), а НС — выше ($0,26 \pm 0,01$ и $0,19 \pm 0,01$ Па / см³ / с, $p < 0,001$), по сравнению с контролем, что указывает на недостаточно полное восстановление носового дыхания.

Для оценки эффективности более длительной терапии нГКС проведен 2-й — 12-месячный — этап

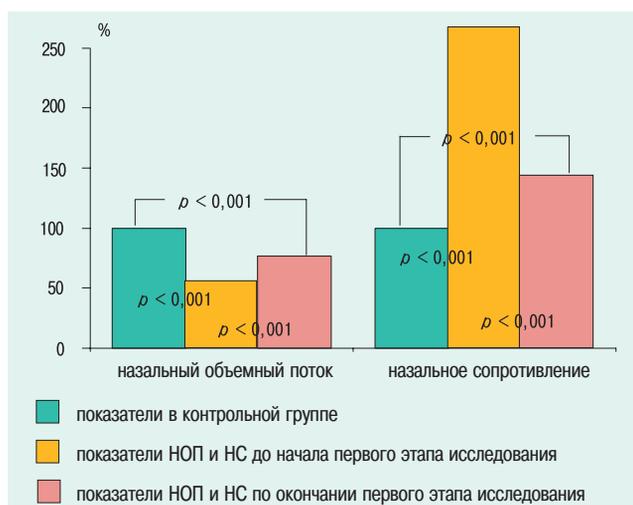


Рис. 2. Показатели назальной вентиляции у больных ПРС до и после окончания 1-го этапа исследования, по сравнению со здоровыми лицами

исследования, во время которого 46 больных (1-я группа) продолжили терапию Фликсоназе в суточной дозе 200 мкг, 23 больных (2-я группа) нГКС не получали.

Результаты этой части исследования показывают, что в условиях продолжающейся терапии нГКС у больных 1-й группы наблюдается дальнейшее улучшение субъективных и функциональных показателей (табл. 2). По сравнению с окончанием 1-го этапа, интенсивность симптомов ПРС продолжала снижаться, достигая минимальных значений через 6–12 мес. Следует особо подчеркнуть уменьшение выраженности такого значимого для большинства пациентов симптома, как нарушение обоняния. Если на 1-м этапе лечения его интенсивность снизилась в среднем только на 22,8 %, то на 2-м — на 59,9 % ($p < 0,01$). Положительной динамике симптомов со-

ответствует и дальнейшее снижение потребности больных в ИнД, использование которых уменьшилось в 4 раза, по сравнению с окончанием 1-го этапа терапии ($p < 0,001$). На фоне длительного лечения нГКС пациенты применяли ИнД не чаще 1 раза в нед., а 89,1 % больных смогли отказаться от них полностью.

Значительному уменьшению заложенности носа, которое отмечали все больные, соответствовала и положительная динамика показателей назальной вентиляции. Увеличение НОП не только сохранялось, но и продолжало нарастать, достигая достоверных различий, по сравнению с окончанием 1-го этапа, через 9 мес. лечения (табл. 2). Необходимо отметить следующее обстоятельство: если к окончанию 1-го этапа лечения увеличение НОП и снижение НС были не достаточными для достижения уровня их нормальных значений, то к окончанию 2-го этапа достоверные различия между показателями назальной вентиляции у больных и здоровых лиц отсутствуют (рис. 3А). Таким образом, 12-месячное лечение ПРС Фликсоназе позволяет не только сохранить результаты, достигнутые в первые 3 мес. терапии, но и существенно их улучшить.

Совершенно иная картина наблюдалась во 2-й группе больных, которые прекратили лечение нГКС (табл. 2). Уже в течение первых 3 мес. после их отмены регистрировалось отчетливое усиление симптомов ПРС. В наибольшей степени это было заметно по увеличению заложенности носа, особенно в утренние часы, снижению обоняния и возросшей потребности в ИнД. В последующем происходило нарастание отрицательной динамики всех симптомов, что закономерно сопровождалось увеличением ИНС. Ухудшение клинических проявлений ПРС

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели у больных ПРС на 2-м этапе исследования

Показатели	Группы	0*	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	P ₀₋₃	P ₀₋₆	P ₀₋₉	P ₀₋₁₂
Заложенность носа, баллы	1-я	0,9 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,05
	2-я	1,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
Нарушение обоняния, баллы	1-я	1,7 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
	2-я	1,5 ± 0,1	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,3	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,001
Ринорея, баллы	1-я	1,1 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1	< 0,01	= 0,001	> 0,05	< 0,05
	2-я	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ИНС, баллы	1-я	7,8 ± 0,7	5,8 ± 0,8	4,2 ± 0,6	5,3 ± 0,8	4,1 ± 0,5	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	2-я	7,9 ± 0,9	10,8 ± 1,4	11,1 ± 1,2	12,2 ± 1,1	14,3 ± 1,7	> 0,05	< 0,05	< 0,001	= 0,001
ИнД, кол-во инг. в сут.	1-я	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05
	2-я	0,5 ± 0,3	1,8 ± 0,7	2,4 ± 0,5	2,8 ± 0,6	3,6 ± 0,9	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
НОП, мл / с	1-я	625,3 ± 41,9	693,0 ± 44,1	725,1 ± 52,8	792,0 ± 64,3	823,4 ± 97,6	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
	2-я	616,3 ± 42,4	525,2 ± 53,9	431,6 ± 47,5	407,6 ± 50,8	362,7 ± 41,8	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001
НС Па / см ³ / с	1-я	0,26 ± 0,01	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,22 ± 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	= 0,05
	2-я	0,27 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,42 ± 0,04	0,50 ± 0,09	0,65 ± 0,12	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001

Примечание: * – начальный период 2-го этапа лечения соответствует окончанию 1-го этапа.

Фликсоназе®

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ ВОДНЫЙ НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ

ПРОСТО ДЫШАТЬ НОСОМ!

- * Полное и быстрое снятие симптомов¹
- * Удобство применения – эффективность лечения
- * Возможность длительной терапии



Состав и форма выпуска. Водная суспензия микрочастиц флутиказона пропионата (0,05%) для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. В одной дозе содержится 50 мкг флутиказона пропионата. Каждый флакон рассчитан на 120 инсуффляций (доз). **Показания к применению.** Профилактика и лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита. **Дозировка и способ применения.** **Взрослые и дети от 12 лет:** по два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход один раз в день, предпочтительнее утром. В некоторых случаях допустимо проводить по два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход два раза в день. Максимальная суточная доза препарата – четыре впрыскивания (200 мкг) в каждый носовой ход. **Дети в возрасте от 4 до 12 лет:** по одному впрыскиванию (50 мкг) в каждый носовой ход один раз в день. Максимальная суточная доза – два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход. Антиаллергический эффект препарата проявляется уже через 2–4 часа после первого применения. Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняются в течение 24 часов после однократного введения спрея в дозе 200 мкг. Для достижения полного терапевтического эффекта важно регулярное применение препарата. **Противопоказания.** Аллергические реакции на компоненты препарата. **Побочные эффекты.** В редких случаях может вызывать сухость и раздражение слизистой оболочки носа и горла, неприятный привкус и залоха, головную боль, а также носовое кровотечение. **Предостережения.** Беременность и лактация: назначение препарата при беременности и лактации, как и всех других медикаментов, требует взвешенной оценки предполагаемой пользы для матери и потенциальной опасности для плода. **Особые указания.** Препарат показан только для интраназального введения.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117416 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61. Тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901, flixonase.r.info@gsk.com

1. Forast A. Allergy 2000; 60: 12–14
Регистрационный номер П–8–242 №008581
Регистрационный номер П №015682/01

 GlaxoSmithKline

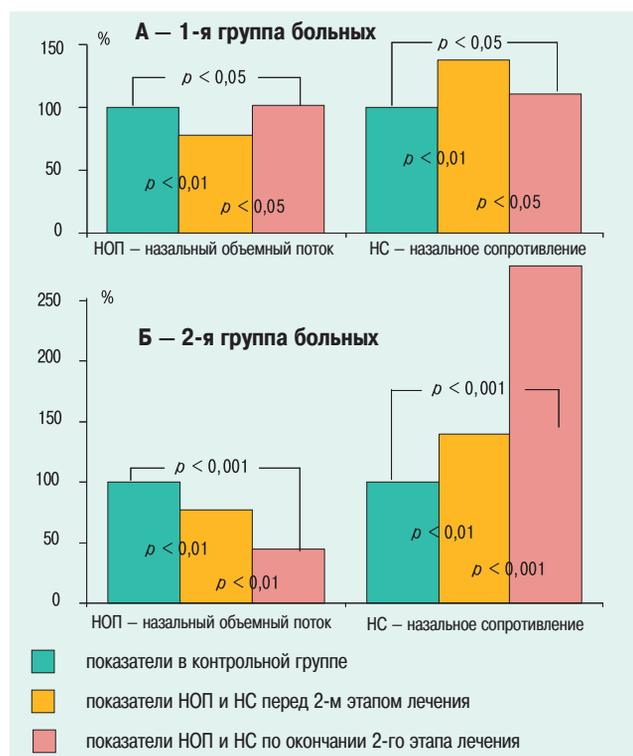


Рис. 3. Показатели назальной вентиляции у больных ПРС на 2-м этапе лечения, по сравнению со здоровыми лицами. Показатели назальной вентиляции у здоровых приняты за 100 %.

сочеталось со значительным снижением функциональных параметров носового дыхания. Так, уже через 3 мес. после отмены нГКС регистрировалось достоверное снижение показателей НОП и увеличение НС, а через 6–12 мес. эти показатели существенно не отличались от таковых в начале 1-го этапа исследования и были значительно ниже для НОП и выше для НС соответственно, по сравнению с контрольной группой (рис. 3Б). Таким образом, клинко-функциональное состояние больных ПРС ухудшалось после отмены нГКС уже в течение первых 3 мес. и продолжало снижаться без адекватной терапии до уровня исходных значений.

Еще более демонстративен разнонаправленный характер динамики клинко-функциональных параметров при межгрупповом сравнении больных (табл. 2). Если перед началом 2-го этапа исследования различия между 1-й и 2-й группами больных отсутствовали, то уже через 3 мес. они были высоко достоверными как по выраженности симптомов ПРС, так и по уровню НОП. На протяжении остального периода наблюдения различия между всеми сравниваемыми показателями у больных, лечившихся Фликсоназе и не получающих нГКС, становились еще большими. Это подтверждает возрастающий лечебный эффект нГКС при их дальнейшем применении, с одной стороны, а с другой — свидетельствует о быстром прекращении "последствия" непродолжительной терапии ПРС топическими кортикостероидами.

Выводы

1. Трехмесячная терапия ПРС с помощью высоких доз нГКС оказывает положительный, но далеко не полный лечебный эффект.
2. Ранняя отмена нГКС обуславливает нестойкий клинический эффект и достаточно быстрое возвращение больных к своему исходному состоянию.
3. Продолжительная (многомесячная) терапия ПРС с переводом больных через 3 мес. на средние дозы нГКС (использование принципа "step down") не только способствует сохранению достигнутых результатов лечения, но и позволяет в значительной мере их улучшить.
4. Риноанометрический мониторинг показателей назальной вентиляции в процессе длительной терапии ПРС значительно дополняет и расширяет возможности объективной оценки ее эффективности.

Литература

1. Лопатин А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита. *Consilium Medicum* 2002; 9: 461–468.
2. Овчаренко С.И., Чичкова Н. В. Бронхиальная астма и аллергический риносинусит (взаимосвязь патологических процессов). *Врач* 1999; 12: 21–23.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 2000.
4. Magnan A., Romanet S., Vervloet D. Rhinitis, nasosinusitis and asthma: clinical aspects. In: Wallaert B., Chanez P., Godard P., ed. *The nose and lung diseases*. Eur. Respir. Monograph.; 2001. 101–115.
5. Samolinski B., Szczesnowicz-Dabrowska P. Relationship between inflammation of upper and lower respiratory airways. *Otolaryngol. Pol.* 2002; 56: 49–55.
6. Grigoreas C., Vourdas D., Petalas K. et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23: 169–174.
7. Lamblin C., Tille-Leblond I., Darras J. et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 99–103.
8. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996; 17: 243–249.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
10. Wallaert B., Chanez P., Godard P. *The nose and lung diseases*. Eur. Respir. Monograph.; 2001.
11. Blomqvist E.H., Lundbland L., Annegard A. et al. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2001; 107: 224–228.
12. Filiaci F., Passali D., Puxeddu R. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology* 2000; 38: 185–190.
13. Malm L., Gerth R. et al. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 2000; 38: 1–6.

Поступила 29.03.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.211+616.216]-002.2-085.276.032.21

В.И.Светлаков^{1,2}, А.А.Карабиненко^{1,2}, Н.М.Широкова¹, И.И.Ганиева¹, А.С.Соколов³, В.М.Павлов⁴

Бенакорт™ — первый отечественный ингаляционный глюкокортикостероид для ингаляций через небулайзер

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ;

² НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛ;

³ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ;

⁴ ЗАО "Пульмомед", Москва

V.I.Svetlakov, A.A.Karabinenko, N.M.Shirokhova, I.I.Ganieva, A.S.Sokolov, V.M.Pavlov

Benacort is the first Russian inhaled nebulised steroid

Summary

The study was designed to investigate efficacy, safety and tolerability of Benacort in patients with moderate to severe acute asthma. The study involved 30 patients (19 females and 11 males, the mean ages, 46.2 ± 18.6 yrs and 54.3 ± 13.6 yrs respectively) with mild, moderate to severe asthma. They were divided into 2 groups: 20 patients with moderate acute asthma who received budesonide 1 000 to 2 000 mcg daily, and 10 patients with severe acute asthma, receiving the drug 2 000 to 4 000 mcg daily. Benacort was given via nebulizer 15 to 20 minutes after an inhaled bronchodilator. We monitored lung function parameters (LFP's), cardiovascular function, glucose and cortisol blood levels.

The study resulted in a stable positive improvement in LFP's. The therapy allowed reducing systemic steroid doses in steroid-dependent asthma. The treatment failed in severe resistant asthma requiring systemic steroids to be administered. The therapy with Benacort did not impact cardiovascular function, glucose level and baseline cortisol level. Eighty three per cent of the patients reported good and excellent tolerability of the drug, 5 patients (17 %) complained of the mouth dryness which did not require to cancel the treatment. The cost of the course treatment with Benacort was 3 times cheaper compared with the foreign analogue Pulmicort suspension (AstraZeneca).

Резюме

Целью работы являлось изучить эффективность, безопасность и переносимость Бенакорта у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА). В исследование были включены 30 больных (19 женщин и 11 мужчин; средний возраст — 46,2 ± 18,6 лет и 54,3 ± 13,6 лет соответственно) с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 человек с обострением средней тяжести, получавшие будесонид в дозе от 1 000 до 2 000 мкг / сут., 2-ю группу составили 10 больных с тяжелым обострением, получавшие будесонид в дозе от 2 000 до 4 000 мкг / сут. Ингаляции препарата проводились с помощью небулайзера "Turbo Boy" через 15–20 мин после ингаляции бронхолитика. Мониторировали функцию внешнего дыхания (ФВД), сердечно-сосудистой системы, уровень глюкозы и кортизола крови.

Достигнута стойкая положительная динамика показателей ФВД. При стероидозависимой БА удавалось снизить дозу системных стероидов. Невыраженный эффект наблюдался в случаях тяжелого течения БА, резистентного ко многим бронхолитическим и противовоспалительным препаратам, что требовало назначения системных стероидов. Ингаляции Бенакорта не влияли на функцию сердечно-сосудистой системы, уровень глюкозы крови и базальный уровень кортизола. 83 % больных отмечали хорошую и отличную переносимость, 5 пациентов (17 %) отмечали незначительную сухость во рту в первые дни лечения, не требовавшую отмены препарата. Стоимость курсового лечения Бенакортом приблизительно в 3 раза дешевле, чем зарубежным аналогом Пульмикортом-суспензией фирмы "AstraZeneca".

Как известно, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются наиболее эффективными препаратами для базисной терапии бронхиальной астмы (БА). ИГКС известны уже более 40 лет — с тех пор, когда были созданы аэрозольные формы гидрокортизона и преднизолона. Однако выраженное системное действие и низкий противовоспалительный эффект не позволили использовать их для терапии БА. В начале 1970-х гг. были синтезированы липофильные ГКС, которые, обладая низкой системной биодоступностью и высоким местным противовоспалительным эффектом, открыли новую страницу в лечении БА [1–4].

ГКС угнетают синтез цитокинов, миграцию в воздухоносные пути клеток воспаления и высвобождение медиаторов воспаления, способствуют восстановлению чувствительности β-рецепторов слизистой

оболочки бронхов к β₂-агонистам, что доказано и подтверждено многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями. Суммарная биодоступность препарата складывается из биодоступности дозы, абсорбированной из желудочно-кишечного тракта, и биодоступности дозы, абсорбированной из легких (респираторностью фракции ингалируемого вещества). Приблизительно от 10 % до 30 % дозы препарата попадает в легкие, а затем — в системный кровоток. Большая часть препарата, около 80 %, проглатывается. Конечная системная биодоступность этой фракции зависит от эффекта 1-го прохождения через печень. Безопасность иГКС определяется, главным образом, его биодоступностью из ЖКТ и находится в обратной пропорциональной зависимости от нее. ИГКС эффективны практически у всех больных БА, независимо от возраста или тяжести заболевания: они уменьшают симптомы астмы, улучшают функцию

легких, снижают гиперреактивность дыхательных путей, сокращают частоту обострений и госпитализаций, снижают смертность от БА, предупреждают развитие необратимой обструкции [5–11].

Основные иГКС на современном фармацевтическом рынке — беклометазона дипропионат (Бекотид, Беклазон, Беклоджет-250), флунизолид (Ингакорт), флютиказона пропионат (Фликсотид) и будесонид (Пульмикорт, Бенакорт). Отечественная промышленность, в частности ЗАО "Пульмомед", производит для лечения БА препараты будесонида. ЗАО "Пульмомед" — производитель 1-го в стране порошкового иГКС — Бенакорта [1, 12–16], доказавшего свою клиническую эффективность. Будесонид (БУД) — препарат с высокой глюкокортикоидной активностью, низкой системной биодоступностью (около 11 %), широким терапевтическим индексом и высоким системным клиренсом — известен с 1983 г. Местная активность БУД = 980 (в тесте по MacKenzie, где 1 — активность дескаметазона), период полуэлиминации — 2,8 ч, свободная фракция в плазме — 12 %, ингаляционная биодоступность — 28 %. По сравнению с другими иГКС, только флютиказон имеет местную активность 1 200 и пероральную биодоступность < 1 %, свободная фракция в плазме — 10 %. Учитывая данные *in vitro*, клиническую эффективность БУД и флютиказона можно оценить как 6 и 8 баллов соответственно [1, 3, 4, 17].

Основное преимущество ингаляционной доставки ГКС непосредственно в дыхательные пути состоит в создании здесь более высоких концентраций препарата при одновременном устранении или сведении к минимуму системных побочных эффектов. Эффективность используемых при БА лекарственных средств во многом зависит от средств их доставки. Существующие в настоящее время системы доставки препаратов в дыхательные пути можно разделить на 4 группы: дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), включая ДАИ со спейсером и лицевой маской; ДАИ, активируемые вдохом; порошковые ингаляторы (ПИ) (капсульные, резервуарные, мультидозовые); небулайзеры, включая активируемые вдохом. Плюсы и минусы различных средств доставки описаны в многочисленных статьях и монографиях, и нет необходимости подробно на этом останавливаться [2, 18–20].

В настоящее время как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах проведения ингаляционной терапии БА широкое распространение получил небулайзерный способ доставки лекарственных ве-

ществ в дыхательные пути. Небулайзеры — устройства, используемые для получения мелкодисперсного аэрозоля из растворов лекарственных веществ с частицами < 5 микрон. В настоящее время применяются струйные и ультразвуковые небулайзеры. Небулайзеры имеют ряд преимуществ перед ДАИ. При их применении отсутствует необходимость координации, требуется минимальное сотрудничество пациента. Небулайзером могут пользоваться пациенты всех возрастных групп. Это послужило причиной широкого применения небулайзерной терапии БА в отделениях неотложной терапии и специализированных отделениях стационаров. Другим преимуществом является отсутствие пропеллента. Минус небулайзеров заключается только в их дороговизне. Также, по крайней мере теоретически, небулайзер позволяет использовать большое количество водорастворимых лекарственных препаратов. Однако на практике лишь незначительное количество препаратов производится в виде малопрцентных растворов для небулайзера, поскольку эти водорастворимые вещества не должны содержать высокого процента их плотного (солевого) состава [20–25].

Долгие годы единственным иГКС для ингаляций через небулайзер, представленным на российском рынке, был "Пульмикорт®-суспензия", действующее вещество — БУД (производитель AstraZeneca, Великобритания). В настоящее время фирмой ЗАО "Пульмомед" (Россия) начато производство 1-го отечественного иГКС для небулайзерной терапии Бенакорт™ [26–28].

Клинические испытания и дальнейшее применение Бенакорта™ в виде раствора БУД для ингаляций через небулайзер у 30 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения дало нам основание одними из первых в России описать тактику ведения больных БА при использовании этого препарата на этапе стационарного лечения [29–31].

Результаты и обсуждение

На базе 4-го терапевтического (пульмонологического) отделения сотрудниками кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ и НО МФ МСЧ № 1 АМО ЗИЛ проведено клиническое исследование препарата Бенакорт™ — раствор для ингаляций через небулайзер. Целью работы являлось изучить эффективность, безопасность и переносимость Бенакорта™ у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА. В исследование были включены 30 больных БА (19 жен-

Таблица 1
Динамика функциональных показателей

	Среднетяжелое обострение, n = 20			Тяжелое обострение, n = 10		
	исходно	3-й день	10-й день	исходно	3-й день	10-й день
ОФВ ₁ , %долж.	61,5 ± 10,2	77,5 ± 7,5	103 ± 7,3	42,2 ± 5,4	56,6 ± 6,7	66,6 ± 5,3
ФЖЕЛ, %долж.	74,4 ± 9,9	70,95 ± 10,1	77,4 ± 7,8	49,5 ± 6,9	59,7 ± 7,3	77,2 ± 8,8
ПСВ, л / мин	236,2 ± 30,6	366,7 ± 40,2	460 ± 27,8	138 ± 34,5	252 ± 38,1	327 ± 41,1

Таблица 2
биохимические показатели

	Уровень глюкозы сыворотки крови, ммоль / л	
	До лечения ($M \pm m$)	После лечения ($M \pm m$)
Мужчины, $n = 11$	4,9 ± 0,9	5,57 ± 0,5
Женщины, $n = 19$	5,77 ± 1,1	5,4 ± 0,85
Уровень кортизола крови на 10-й день лечения, нмоль / л		
Мужчины	277,26 ± 25,3	
Женщины	319,31 ± 29,4	

щин и 11 мужчин; средний возраст — $46,2 \pm 18,6$ лет и $54,3 \pm 13,6$ лет соответственно). 2 пациента имели БА легкого течения; 16 — средней степени тяжести и 12 — тяжелую степень БА. У всех пациентов была подтверждена обратимость бронхиальной обструкции. Учитывалось также наличие сопутствующей патологии: у 9 пациентов — артериальная гипертония (стабильная, медикаментозно контролируемая); у 1 — сахарный диабет II типа (компенсированный); у 4 — в анамнезе язвенная болезнь 12-перстной кишки (стойкая ремиссия); у 2 — полипоз носа; у 6 человек — аллергический ринит. По результатам клинико-инструментального обследования пациенты были распределены на 2 группы. 1-ю группу составили 20 человек с обострением средней степени тяжести, получавших БУД в дозе от 1 000 до 2 000 мкг / сут.; 2-ю — 10 больных с обострением тяжелой степени тяжести, получавших БУД в дозе от 2 000 до 4 000 мкг / сут. Ингаляции Бенакорта™ проводились с помощью небулайзера "Turbo Boy" ("Pari", Германия) через 15–20 мин после ингаляции подобранного бронхолитика. Оценка изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью диагностического комплекса "MasterScreen Body" ("Erich Jaeger", Германия) или спироанализатора "Spirosift-3000" ("Fukuda", Япония). Ежедневный контроль объемно-скоростных показателей выдоха осуществлялся с помощью прибора "AM-1" ("Erich Jaeger", Германия) 2 раза в сутки. Оценивались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ), а также динамика изменений показателей в клинических анализах крови и мочи, биохимических анализах крови (3-кратно) (табл. 1).

Данные, полученные в результате исследования, показали высокую клиническую эффективность Бенакорта™ для ингаляций в ходе курсового лечения. Незначительный эффект наблюдался в тех случаях,

когда БА принимала тяжелое течение, резистентное ко многим бронхолитическим и противовоспалительным препаратам, и требовала назначения системных таблетированных ГКС.

Безопасность Бенакорта™ оценивалась по влиянию препарата на функцию сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД, ЭКГ), по лабораторным показателям — уровню глюкозы крови и кортизола в плазме крови. В процессе исследования установлено, что ингаляции Бенакорта™ не влияют на функцию сердечно-сосудистой системы. Уровень глюкозы крови колебался в пределах нормы. Не было отмечено снижения базального уровня кортизола (табл. 2).

25 пациентов (83 %) отмечали хорошую и отличную переносимость, у больных не было изменения вкуса, неприятных ощущений во время ингаляций и изменения общего самочувствия (табл. 3). У 5 пациентов (17 %) отмечалась незначительная сухость во рту в первые дни лечения, которая не приводила к отмене препарата и проходила самостоятельно на 3–4-й дни. Объективный контроль безопасности и переносимости показал, что у больных не было дисфонии, не отмечалось развития каких-либо реакций со стороны верхних дыхательных путей. Ни в одном случае не было отмечено грибкового поражения верхних дыхательных путей.

Таким образом, данные проведенного исследования показали, что раствор Бенакорта™ для ингаляций через небулайзер обладает высокой клинической эффективностью. Во время курсового лечения достигается стойкая положительная динамика показателей ФВД. Не выявлено каких-либо существенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и лабораторных показателей. У стероидозависимых пациентов удавалось снизить дозу системных ГКС. Переносимость препарата пациентами хорошая. По фармакоэкономическим подсчетам, стоимость курсового лечения Бенакортом™ приблизительно в 3 раза дешевле, чем зарубежным аналогом Пульмикорт-суспензия фирмы "AstraZeneca".

Литература

1. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. М: Атмосфера; 2002.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). (Пересмотр 2002 года.) М.: Атмосфера; 2002.
3. Строк А.Б., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов. Фарматека 2004; 17: 28–34.

Таблица 3
Переносимость ингаляционной терапии

	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Незначительный эффект	Всего
Среднетяжелое обострение	12	7	1	20
Тяжелое обострение	1	6	3	10
Всего	13	13	4	30

4. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1999; 2: 73–79.
5. Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И. и др. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 1: 39–42.
6. Карпухина Е.П., Тихова Ю.С., Никитин А.В., Горшков А.А. Эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов при стероидном варианте бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002; 57.
7. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 97 (1, pt. 2): 169–176.
8. Kelly W.H. Pharmacology of inhaled glucocorticoids. Comparative properties. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1999; 19: 725–738.
9. McGill K.A., Joseph B., Busse W.W. Corticosteroids in the treatment of asthma. Practical recommendations. Clin. Immunother. 1995; 4: 16–48.
10. Ninan T.K., Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. Arch. Dis. Child. 1992; 67 (6): 703–705.
11. Szeffler S.J. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 147–165.
12. Волкова Л.И., Будкова А.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности Бенакорта у больных бронхиальной астмой. Томск; 2001.
13. Романова С.Е., Вахрушев Я.М., Рябова О.В. и др. Использование отечественного препарата Бенакорт в лечении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 71.
14. Смирнова Г.И., Хованова А.В., Головинова И.А. Применение Бенакорта в лечении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб. 2003. 73.
15. Суточникова О.А., Соколов А.С., Авдеев С.Н. Отечественные препараты для лечения бронхиальной астмы: Метод. Рекомендации. М.; 2002.
16. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная активность отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида. Пульмонология 1995; 3: 46–48.
17. Середа В.П., Свистов А.С. Может ли небулизированный будесонид быть альтернативой системным кортикостероидам при обострении бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 73.
18. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; 2003.
19. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит: Метод. рекомендации. М.: Атмосфера; 2002.
20. Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Коновалов С.И. Ингаляционная терапия. СПб.; 1998.
21. Ненашева Т.М., Романова Н.А., Жмылева О.С. Эффективность лечения небулайзерами больных с бронхиальной астмой. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 64.
22. Тисленко Л.Н., Терещенко Ю.А., Собко Е.А., Пучко Е.А. Роль небулайзерной терапии при обострении тяжелой бронхиальной астмы. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 75.
23. Hess D., Fisher D., Williams P. et al. Medication nebulizer performance: effects of diluent volume, nebulizer flow and nebulizer brand. Chest 1996; 110: 498–505.
24. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: S1–S26.
25. Anderson P.J. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. Chest 2001; 120: 654–659.
26. Скачилова С.Я., Гиреева Н.Н., Павлов В.М. и др. Растворимый Бенакорт для небулайзерной ингаляции. В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 192.
27. Clissold S.P., Heel R.C. Budesonide: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1984; 28: 485–518.
28. Llangovan P., Pedersen S., Godfrey S. et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 356–359.
29. Карабиненко А.А., Утешев Д.Б., Светлаков В.И. Ступенчатая терапия Будесонидом у больных бронхиальной астмой на госпитальном этапе. В кн.: Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 56.
30. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Тищенко Р.С. и др. Эффективность раствора Бенакорта при обострении бронхиальной астмы (небулайзерная терапия). В кн.: Материалы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 67.
31. Соколов А.С., Карабиненко А.А., Светлаков В.И. Опыт применения отечественного препарата "Бенакорт" для ингаляций через небулайзер у больных бронхиальной астмой. В кн.: Материалы 14-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2004. 329.

Поступила 03.05.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 615.234.032.23

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ !

Бенакорт®

Ингаляционный глюкокортикостероид для лечения обострений и базисной терапии бронхиальной астмы.

Раствор для ингаляций, 0,25 или 0,5 мг / мл будесонида



- Лечение обострений бронхиальной астмы без применения системных глюкокортикостероидов
- Высокая безопасность
- Хорошая переносимость
- Доступность и удобство применения
- Мощное местное противовоспалительное действие
- Снижение бронхиальной гиперреактивности
- Улучшение легочной функции
- Снижение потребности в бронходилататорах
- Возможно снижение и отмена системных глюкокортикостероидов
- Альтернатива системным глюкокортикостероидам в лечении обострений бронхиальной астмы
- Доказанная возможность однократного приема в сутки
- Применение с любым типом небулайзера

**ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО
ДОСТУПНЫЕ ЦЕНЫ!**



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.
www.pulmomed.ru

Беклазон Эко Лёгкое дыхание®

Легкость каждого вдоха!

100 и 250 мкг/1 доза

Беклометазона
дипропионат в бесфреоновом
аэрозольном ингаляторе,
активируемом вдохом
(200 доз)

Не требует
синхронизации вдоха
и нажатия на баллон

Всегда
правильная
техника
ингаляции

Аэрозольный
ингалятор
активируемый
вдохом –
ингалятор
для каждого!

Увеличение
легочной
депозиции!

Оптимальный
контроль астмы!

Увеличение
комплаенса
больных²

Просто
использовать
всем
пациентам



IVAX

«Айвакс фармацевтикалс с.р.о.» (Чехия),
входит в состав IVAX Corporation (США).
109001 г. Москва, Дмитровский пер., 9,
Бизнес-Центр «Сталешники», 5-й этаж.
Телефон: (095) 234-97-13.
Факс: (095) 234-97-11.
e-mail: moscow_office@ivax-cz.com

¹ Leach, C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998. №12. P. 1546-1553.

² Price D.B., Pearce L., Powell S.R. et al. J. Clin. Pract. 1996. 53(1). P. 31-36.

Ю.А.Терещенко, С.Ю.Терещенко, М.В.Власова

Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы)

Красноярская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2, кафедра детских болезней № 2; ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

Yu.A.Tereshchenko, S.Yu.Tereshchenko, M.V.Vlasova

Idiopathic interstitial pneumonia in adults and children (review)

За последние годы значительные изменения произошли в номенклатуре и классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у взрослых пациентов. В первую очередь речь идет об идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), которая привлекает внимание не только клиницистов, но и морфологов, лучевых диагностов, иммунологов, генетиков и других специалистов в силу нарастающей распространенности, полиморфизма гистологической и рентгенологической картин и зачастую тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом. Современные тенденции понимания этой серьезной легочной патологии нашли отражение в объединенном мультидисциплинарном согласительном документе Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), посвященном идиопатической интерстициальной пневмонии и опубликованном в 2002 г. [1]. При этом двумя годами раньше (2000 г.) в консенсусе тех же авторитетных организаций уже были подробно освещены вопросы, касающиеся идиопатического легочного фиброза (обычной интерстициальной пневмонии) — самого частого клинико-гистологического варианта ИИП [2].

Столь бурный прогресс был обусловлен анализом достаточных по числу включенных пациентов квалифицированных исследований с единым клинико-морфологическим подходом, позволившим выявить гистологические паттерны, ассоциированные с ответом на терапию и прогнозом. Кроме того, значительную роль сыграли разработка и внедрение в широкую клиническую практику двух новых инструментальных подходов: торакоскопической биопсии легких с видеоконтролем забора материала и компьютерной томографии высокого разрешения. Наконец, появление новых идей относительно терапевтических подходов при этих грозных заболеваниях значительно стимулировало поиск консенсуса в их номенклатуре, классификации и диагностике [3, 4].

Тем не менее в настоящее время не существует подобных согласительных документов, касающихся идиопатических диффузных паренхиматозных заболеваний легких в детской популяции. Рекомендации, разработанные для взрослых пациентов, лишь

в очень ограниченной мере могут быть использованы в педиатрической практике [5]. Обусловлено это следующим:

1. Прогрессирующие ИЗЛ у детей в целом встречаются значительно реже, чем у взрослых, а отсутствие достаточных по количеству больных наблюдений не позволяет провести необходимых клинико-морфологических параллелей.
2. В детской популяции чаще встречаются ИЗЛ с установленным причинным фактором, а общая частота ИИП, если придерживаться гистологических классификационных критериев ATS / ERS, в структуре идиопатических диффузных паренхиматозных заболеваний легких у детей значительно ниже, чем у взрослых.
3. Клинико-прогностическое значение гистологической картины ИИП у детей значительно отличается от взрослых пациентов, что должно находить отражение в протоколах лечения. Так, например, обычная интерстициальная пневмония (ОИП) — наиболее частая гистологическая находка при ИИП у взрослых, соответствующая клинико-рентгенологическому диагнозу идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), у детей встречается очень редко [6, 7]. В то же время десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) у детей встречается чаще, чем ОИП, плохо поддается лечению и имеет крайне неблагоприятный прогноз, в отличие от взрослых пациентов [7].

Нам представляется, что, с одной стороны, терапевтам и пульмонологам будет интересен обзор клинико-гистологических вариантов ИИП у детей, развившихся в организме, не отягощенном длительной экспозицией различных экологических и профессиональных факторов, а с другой стороны, педиатрам важны знания, полученные на большом количестве наблюдений у взрослых, и сформированные на их основе согласованные подходы ведущих экспертов в этой области пульмонологии.

В соответствии с последними рекомендациями ATS / ERS термин "идиопатическая интерстициальная пневмония" должен заменить ранее употреблявшееся название этой группы заболеваний "идиопатический (криптогенный) фиброзирующий альвеолит".

Не вдаваясь в терминологическую дискуссию и признавая несомненные преимущества унификации терминологии, мы, тем не менее, абсолютно согласны с мнением *М.М.Ильковича* и *Л.Н.Новиковой* [8], что термин "идиопатический фиброзирующий альвеолит" наиболее адекватно отражает суть патологического процесса. Однако исторически сложившееся терминологическое разнообразие (идиопатический фиброзирующий альвеолит — в России, криптогенный фиброзирующий альвеолит — в Англии, идиопатический фиброз легких — в США, идиопатический интерстициальный пневмонит — в Японии [3]) не способствует прогрессу в этой области пульмонологии. Далее в настоящей статье мы цитируем оригинальные термины, использованные авторами публикаций. В таблице представлены 7 выделенных рекомендациями *ATS / ERS* вариантов ИИП и соответствующие им клинико-рентгенологические диагнозы.

Данные о распространенности и смертности от ИИП у взрослых достаточно ограничены. В одном из популяционных исследований (США) сообщается об уровне распространенности всех ИЗЛ: 80,9 на 100 000 населения — у мужчин, 62,2 на 100 000 — у женщин [9]. Причем около половины всех случаев ИЗЛ у взрослых составил ИЛФ (46,2 % — у мужчин, 44,2 % — у женщин). Более низкие показатели распространенности ИЛФ получены в Норвегии [10] и Финляндии [11]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ИИП является заболеванием, возникающим преимущественно после 4-го десятилетия жизни (около $\frac{2}{3}$ пациентов — старше 60 лет), с некоторым преобладанием у мужчин.

По некоторым данным, смертность от ИЛФ растет во многих западных странах, причем, вероятно, независимо от изменения диагностических подходов [12]. Гистологическая картина ДИП у взрослых ассоциирована с лучшим ответом на терапию и более благоприятным прогнозом, чем паттерны ОИП и неспецифической интерстициальной пневмонии [13]. В то же время сообщается о неожиданно низкой летальности (12,5 %) и отсутствии нарушения функции легких у выживших пациентов при гистологически подтвержденной острой интерстициальной пневмонии (болезнь Хаммена–Рича). Авторы связывают относительно благоприятные исходы забо-

левания с ранним началом лечения глюкокортикоидами в высоких дозах [14].

Еще меньше данных об общей распространенности и структуре ИЗЛ — в детской популяции. В целом считается, что в детском возрасте эти заболевания встречаются значительно реже, чем у взрослых, причем их спектр также отличен. Например, суммарная частота всех гистологических паттернов ИИП среди ИЗЛ у детей составляет всего 12–18 %, а инфекционные причины интерстициальных повреждений легких регистрируются практически с той же частотой (8–20 %) [7].

Так, опрос 38 пульмонологических центров в разных странах позволил выявить только 131 ребенка с диагностированным хроническим ИЗЛ [15]. Наиболее крупные серии наблюдений детей с ИЗЛ опубликованы *L.Fan et al.* (99 детей) [7, 16] и *R.Dinwiddie et al.* (46 детей) [6]. В первом сообщении *L.Fan et al.* [16] из 48 детей с клинической картиной ИЗЛ за 12 лет наблюдения выявлены только 4 случая ДИП, 2 случая ОИП, 5 случаев лимфоцитарной пневмонии. Во втором исследовании *L.Fan et al.* [7] за 3 года наблюдения у 51 ребенка с ИЗЛ не выявлено ни одного случая ОИП либо ДИП и только 1 случай лимфоцитарной пневмонии, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барра [7]. Таким образом, гистологические находки, соответствующие ИИП по критериям *ATS / ERS*, чрезвычайно редки в общей структуре ИЗЛ у детей. Тем не менее *R.Dinwiddie et al.* [6] сообщают о 46 случаях гистологически подтвержденной ИИП в Великобритании и Ирландии у детей за 3-летний период наблюдения. Анализ результатов 38 открытых биопсий легких у детей с интерстициальным пневмонитом показал, что в 11 случаях гистологическая картина характеризовалась лимфоидной гиперплазией (были диагностированы лимфоцитарная интерстициальная пневмония либо фолликулярный бронхиолит), в 4 случаях выявлен паттерн ДИП, в 7 — неспецифической интерстициальной пневмонии, и не диагностировано ни одного случая ОИП [17].

Во всех вышеприведенных публикациях авторы констатируют, что ИИП в детской популяции — очень редкое заболевание и, в отличие от взрослых, у детей не преобладает (либо вообще отсутствует [18]) паттерн ОИП, а гистологическая картина чаще соответствует лимфоцитарной либо десквамативной

Таблица
Гистологическая и клиническая классификация ИИП (рекомендации *ATS / ERS*, 2002)

Гистологическая картина (паттерн)	Клинико-рентгенологический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический (криптогенный) легочный фиброз
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония (идиопатический бронхиолит с организирующейся пневмонией)
Диффузное повреждение альвеол	Острая интерстициальная пневмония (болезнь Хаммена–Рича)
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

интерстициальной пневмонии. В то же время указанные выше работы являются уникальными, практически единственными с достаточным числом наблюдений и четким дизайном исследования, что диктует необходимость дальнейших мультицентровых исследований ИЗЛ у детей.

Возраст первых проявлений ИЗЛ у детей, по сообщениям *L.Fan et al.* и *R.Dinwiddie et al.* [6, 7, 16], в большинстве случаев не превышает 1 года (для ИИП — в 76,2 % случаев) [6], но, как и у взрослых, до момента начала специфического обследования может проходить несколько лет (медиана — 30 мес.) [7]. 91,4 % детей с ИИП в сообщении *R.Dinwiddie et al.* были младше 5 лет [6]. Таким образом, ИИП в наибольшей степени подвержены крайние возрастные группы: дети до 5 лет (преимущественно младше 1 года) и взрослые старше 40 лет (преимущественно старше 60 лет).

У детей при ИИП, как и у взрослых пациентов, несколько преобладает мужской пол больных (соотношение мальчиков и девочек — 1,7 : 1). Прогноз при ИИП у детей, даже при своевременном лечении, достаточно серьезный [19]. В общей группе из 99 детей с ИЗЛ через 5 лет статистический расчет возможной выживаемости составил 64 % [20]. В то же время, по данным *R. Dinwiddie et al.* [6], большинство детей с ИИП хорошо ответили на раннюю агрессивную терапию стероидами, гидроксихлорохином и цитостатиками, что позволило авторам сделать вывод об относительно благоприятном прогнозе заболевания.

В отличие от взрослых пациентов [13], у детей, особенно грудного возраста, гистологическая картина ДИП ассоциирована с очень высокой смертностью, несмотря на лечение стероидами [5, 7]. С учетом того, что важнейшую этиологическую роль при прогностически благоприятной ДИП у взрослых отводят длительному стажу курения [21], приходится признать, что в рамках единой гистологической картины возможны различные патогенетические варианты, наиболее ярко проявляющиеся именно при сравнении течения заболевания у детей и взрослых. Возможно, именно такой подход в будущем позволит выявить маркеры неблагоприятного прогноза болезни.

Нам кажется излишним напоминать, что ребенок не есть "уменьшенная в размере копия взрослого организма" (именно такое название — "*Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults*" — имеет недавний комментарий к проблеме ведущих экспертов в этой области *Leland L.Fan* и *Claire Langston* [22]). При наличии клинической картины ИЗЛ педиатрам чаще, чем терапевтам, приходится сталкиваться с врожденными (в т. ч. генетическими) дефектами респираторного тракта или диффузными паренхиматозными болезнями легких с установленным причинным фактором — инфекционной этиологии либо вторичного характера при системных заболеваниях. Но и в общей детской популяции есть принципиально отдельная возрастная группа — новорожденные и дети грудного возраста. Именно

в этой группе существуют ИЗЛ, не имеющие эквивалентов у старших детей и взрослых, но, вероятно, связанные с функцией легких в последующие годы жизни [23]. Большинство из этих заболеваний носят преимущественно идиопатический характер, хотя для некоторых из них этиология известна или предполагается.

Новорожденные:

- дефицит сурфактанта типа В (наследуемый, может быть ассоциирован с альвеолярным легочным протеинозом);
- альвеолярно-капиллярная дисплазия, в трети случаев сочетается с легочной лимфангиоэктазией;
- внутриутробное нарушение роста легких;
- интерстициальный легочный гликогеноз [24];
- бронхо-пульмональная дисплазия, патогенетически связана с токсическим действием кислорода и баротравмой легких при длительной ИВЛ новорожденных;
- синдром Вильсона–Микити — определяется как реакция незрелой ткани легких недоношенного ребенка на дыхание атмосферным воздухом, может быть связан с внутриутробной инфекцией [25, 26].

Дети грудного возраста:

- хронический пневмонит грудного ребенка, связанный с аспирацией;
 - интерстициальный пневмонит грудного ребенка — имеет гистологическую картину, отличную от ИИП старших детей и взрослых [27, 28]; часто ассоциирован с бронхопульмональной дисплазией, но может иметь идиопатический характер;
 - хронический идиопатический бронхиолит грудного ребенка, характеризующийся лимфоцитарной инфильтрацией бронхиол и относительно благоприятным прогнозом [29];
 - постнатальные нарушения роста легких у недоношенных [23];
 - недавно описанное персистирующее тахипноэ грудного ребенка с гиперплазией нейроэндокринных клеток (подобные находки описаны также при ИЗЛ у старших детей и взрослых) [30].
- Отдаленный прогноз и связь перечисленных состояний грудного ребенка с ИЗЛ у старших детей и взрослых изучены недостаточно, однако известно, что у выживших детей имеется склонность к тяжелым респираторным инфекциям, гиперреактивности бронхов, кардиологическим и неврологическим нарушениям. Обнаружены нарушения функции внешнего дыхания и структурные изменения легких, выявляемые компьютерной томографией, у взрослых с установленной в грудном возрасте бронхопульмональной дисплазией [31]. Очевидно, что гипотеза связи некоторых ИЗЛ грудного возраста с респираторными заболеваниями у взрослых имеет некоторые основания, однако для детализации такой связи необходимы согласованные исследования терапевтов и педиатров.

Говоря об ИИП с позиций терапевта и педиатра, нельзя не упомянуть о семейных формах болезни, при которых генетический компонент патогенеза проявляется наиболее отчетливо, а взаимодействие педиатров и терапевтов является обязательным условием проведения исследований.

Первые упоминания о случаях семейного накопления больных с ИЗЛ появились в литературе в 1960-е гг. [32]. Более поздние популяционные исследования показали достаточно низкую частоту встречаемости семейных случаев ИИП в общей популяции больных. Изучение распространенности наследуемых форм заболевания осложняется тем, что первые признаки ИИП с внутрисемейной агрегацией могут возникать как у детей, так и у взрослых [33]. Так, семейное накопление в группе больных ИЛФ, диагностированным с использованием критериев *ATS* (2000), выявлено в 3,3–3,7 % случаев в Финляндии [11]. Английскими исследователями [34] сообщается о 25 семьях (57 случаях болезни) с установленным фактом семейного возникновения криптогенного легочного фиброза у взрослых пациентов (средний возраст установления диагноза — 55,5 лет, соотношение мужчин и женщин — 1,75 : 1). Авторы считают, что часть случаев семейного накопления больных ИЛФ с манифестацией в зрелом возрасте могут быть объяснены воздействием некоторых общих факторов внешней среды (фиброгенных агентов).

Поиски первичного биологического дефекта при семейных формах ИЛФ привели к выявлению факта отсутствия протеина С в сурфактанте (СР-С) некоторых больных в этой группе пациентов. Так, *R.S.Amin et al.* [35] показали полное отсутствие протеина С и снижение уровня протеинов А и В сурфактанта у страдающих ИЗЛ 11-летней девочки, ее сестры и матери. При этом у 19 пациентов с несемейными формами ИИП и 9 пациентов с опухолями легких уровни указанных протеинов сурфактанта были нормальными. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к открытию ассоциации мутации гена СР-С с семейными формами ИЗЛ [36]. Кроме того, позже была показана возможная роль спонтанной мутации гена СР-С в развитии спорадической формы ИЗЛ у детей [37], а также связь полиморфизма этого гена в развитии других ИЗЛ у детей — респираторного дистресс-синдрома новорожденных и бронхолегочной дисплазии [38].

Интересным представляется анализ семейного легочного фиброза, проведенный *A.Q.Thomas et al.* [39]. Авторы установили, что у взрослых членов семьи мутация СР-С гена сопряжена с гистологической картиной ОИП, а у детей — с неспецифической интерстициальной пневмонией, показав, что один генетический дефект может приводить к различным по гистологической картине состояниям. При этом открытым остается вопрос: предшествует ли неспецифическая интерстициальная пневмония ОИП либо мы имеем дело с возрастными особенностями реактивности легочной ткани. *Y.Yoshioka et al.* [40]

описали развитие семейной формы легочного фиброза у 2 братьев, возникшего в 20 лет и имевшего гистологические признаки ОИП, при этом родители и младшие братья больных не имели признаков ИЗЛ. Интересно, что у этих больных не было выявлено описанной ранее при семейных формах ИЗЛ мутации гена СР-С. Описаны семейные случаи ДИП, ассоциированные с низкой выживаемостью больных [41, 42]. В то же время семейные случаи ИЗЛ, не идентифицированные как десквамативная пневмония, характеризуются относительно благоприятным прогнозом [20].

Хотелось бы отметить, что к настоящему времени очень мало данных о генетических факторах при спорадических формах ИИП. Тем не менее на двух популяциях (Италия, Великобритания) была выявлена ассоциация заболевания с генами антагониста рецептора интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, исследование двух других популяций не подтвердило эти находки [43]. *L.M.Nogee et al.* [36] считают, что мутация гена СР-С ответственна и за семейные, и за спорадические формы ИИП. Дальнейшие исследования в этой области могут быть сконцентрированы на исследованиях генов различных регулирующих систем (Th1 / Th2, протеаз / антипротеаз, оксидантов / антиоксидантов) [43].

Таким образом, по крайней мере, часть случаев ИИП, особенно при возникновении в детском возрасте и наличии семейной агрегации, может быть объяснена генетическими факторами, связанными с изменением биологических свойств сурфактанта, что уже в настоящее время может быть использовано для поиска новых направлений терапии этих грозных заболеваний.

Клиническая диагностика ИИП не обнаруживает существенных различий у детей и взрослых — в обоих случаях решающее значение имеет выявление известных признаков ИЗЛ — прогрессирующей дыхательной недостаточности и рентгенологического синдрома двусторонней легочной диссеминации [44, 45]. У взрослых и старших детей важную дополнительную информацию несет выявление рестриктивных нарушений вентиляции и снижение диффузионной способности легких. Простой неинвазивный тест — пульсоксиметрия, выявляющий снижение насыщения гемоглобина кислородом в покое и при физической нагрузке, может быть использован как для диагностики, так и в совокупности с клиническими признаками для прогноза заболевания у пациентов любого возраста [20]. Важным аускультативным феноменом, свидетельствующим о поражении дистальных отделов респираторного тракта, является стойкая поздняя инспираторная крепитация ("*fine crackles*"), однако у детей рассеянная крепитация значительно чаще связана с вирусным бронхиолитом. Из общих неспецифических симптомов необходимо обращать внимание на потерю веса, имеющую независимую отрицательную прогностическую значимость для выживаемости у детей с ИЗЛ [20]. Даль-

нейший диагностический поиск должен быть направлен на исключение всех известных причин интерстициальных изменений в легких, спектр которых (относительная частота встречаемости отдельных нозологических форм) значительно различается в детской и взрослой популяциях.

В связи с этим хотелось бы подчеркнуть необходимость использования различных диагностических подходов у детей и взрослых при наличии клинкорентгенологической картины ИЗЛ. Дифференцированный подход к диагностике ИЗЛ и оценке прогноза у детей детально обсуждается в работах *L.Fan et al.* [7, 20]. Различия обусловлены прежде всего чрезвычайно редкой частотой встречаемости ИИП в структуре ИЗЛ у детей. В то же время инфекционные причины ИЗЛ у детей составляют 8–20 %, что значительно выше, чем во взрослой популяции. Предполагается, что у части детей вероятен гипериммунный ответ на различные инфекционные стимулы (прежде всего аденовирусную инфекцию) с формированием картины ИЗЛ. Авторы заключают, что детям с клинической картиной ИЗЛ реже, чем взрослым, необходимы инвазивные методы диагностики, предлагая для детей отдельный диагностический алгоритм [7].

Конечным итогом диагностического поиска при ИИП является установление первичного идиопатического характера легочных изменений с определением гистологического варианта болезни. Значительный прогресс в диагностике ИИП за последние годы был обусловлен, в частности, внедрением в практику компьютерной томографии легких высокого разрешения. В настоящее время на основании радиологических и гистологических параллелей определены подходы к диагностике ИИП как у взрослых, так и у детей [46, 47]. В последние годы активно изучаются некоторые плазменные маркеры ИИП, имеющие определенную диагностическую и прогностическую значимость: лактатдегидрогеназа, муцин-антигены ZEG5, KL-6 (отражают повреждение альвеол и регенерацию пневмоцитов II типа), протеины сурфактанта А и D, проколлаген I и II типов [48–51]. Определенную помощь в диагностике и оценке прогноза может оказать анализ клеточного и биохимического состава бронхиального секрета, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа [52]. Чрезвычайно перспективным направлением диагностики в пульмонологии вообще и при ИИП в частности является исследование газового состава выдыхаемого воздуха и биохимического спектра его конденсата, что особенно актуально у детей и больных, которым по жизненным показаниям не могут быть применены инвазивные технологии [53, 54]. Однако "золотым стандартом" диагностики до настоящего времени остается гистологическое исследование биоптатов легкого. В то же время представляют интерес сообщения, в которых указывается на наличие связи как у детей, так и у взрослых между проведением хирургической биопсии легких у больных с предполагаемой ИИП и снижением их выжи-

ваемости [7, 55]. Неизвестным остается, ухудшает ли прогноз само оперативное вмешательство либо имеет место систематическая ошибка вследствие отбора больных для проведения манипуляции.

Терапевтические подходы к лечению ИИП достаточно однотипны у детей и взрослых и включают в себя использование системных кортикостероидов в качестве терапии 1-й линии, хотя до настоящего времени не проведено контролируемых исследований их эффективности [3]. Стероиды могут назначаться как *per os*, так и в виде пульс-терапии. Длительная пульс-терапия метилпреднизолоном в течение от 1 года [56] до 4 лет [57] (общее количество пульсов до 37) оказалась достаточно эффективной у детей с ИИП. В качестве дополнительной терапии используются иммуномодулирующие и антифиброзные средства, в частности пеницилламин, колхицин, гидроксихлорохин (у детей предпочтительней последний [6]). Первичный ответ на терапию может использоваться для оценки прогноза, однако только 20 % взрослых пациентов с ИИП положительно отвечают на терапию кортикостероидами [58]. В то же время в исследовании *R.Dinwiddie et al.* [6] 65 % детей с ИИП ответили на терапию глюкокортикоидами и гидроксихлорохином. При неудаче терапии 1-й линии, а в некоторых случаях и сразу после установления диагноза необходимо рассмотреть вопрос об использовании цитостатических препаратов (метотрексата, азатиоприна, циклофосфамида). В качестве альтернативных препаратов в последнее время рассматриваются также циклоспорин [59], γ -интерферон (однако сообщается о возможности развития острой дыхательной недостаточности во время терапии γ -интерфероном при ИЛФ, в т. ч. при семейных формах [60]), β -интерферон, глутатион, N-ацетилцистеин и некоторые другие [58], хотя, как и для "традиционных" препаратов, крайне мало качественных исследований, доказывающих их эффективность.

В случае развития клинически значимой легочной гипертензии может рассматриваться возможность терапии системным простациклином, блокаторами рецепторов к эндотелиину, оксидом азота, ингалируемым простациклином, силденафилом, хотя оценка их эффективности при ИИП нуждается в дополнительных исследованиях. Используется и трансплантация легких с лучшим долгосрочным прогнозом при небольшом стаже болезни.

В заключение хотелось бы отметить, что значительные различия в общей частоте встречаемости, спектре гистологических паттернов, прогнозе отдельных клинических вариантов ИИП у детей и взрослых, несомненно, являются отражением возрастных особенностей этиопатогенеза болезни, хотя детальные стороны таких особенностей остаются нерасшифрованными. В качестве вероятных причин различий можно рассматривать как эндогенные факторы в виде преобладания отдельных патогенетических механизмов (например, наследуемых либо

"чистых" иммуноопосредованных вариантов болезни), так и различную экспозицию груза многочисленных экологических и профессиональных факторов, сопровождающих жизнь современного человека от рождения до глубокой старости. Прогрессу в понимании механизмов развития этих грозных заболеваний, появлению новых направлений их диагностики и лечения, несомненно, может способствовать тесная кооперация клиницистов, занимающихся лечением человека в различные возрастные периоды, — педиатров и терапевтов-пульмонологов.

Литература

- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2, pt 1): 646–664.
- Авдеева О. Е., Авдеев С. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии. *Consilium Medicum* 2002; 4 (4): 195–201.
- Чучалин А. Г. Идиопатический легочный фиброз. *Тер. арх.* 2000; 72 (3): 5–12.
- Hagood J. S., Vaughan D. J., Zimmerman J. et al. Interstitial lung disease in children. Article in E-medicine. Last Updated: August 5, 2002. Доступен по URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic1950.htm>.
- Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (1): 23–29.
- Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R. et al. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101(1, pt 1): 82–85.
- Илькович М. М., Новикова Л. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. *Пульмонология* 2003; 1: 98–101.
- Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972.
- Von Plessen C., Grinde O., Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir. Med.* 2003; 97 (4): 428–435.
- Hodgson U., Laitinen T., Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57 (4): 338–342.
- Hubbard R., Johnston I., Coultas D. B. et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51 (7): 711–716.
- Nicholson A.G., Colby T.V., Du Bois R. M. et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2213–2217.
- Quefatieh A., Stone C. H., Digiovine B. et al. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124 (2): 554–559.
- Barbato A., Panizzolo C., Cracco A. et al. Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 509–513.
- Fan L.L., Mullen A.L., Brugman S. M. et al. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J. Pediatr.* 1992; 121 (6): 867–872.
- Nicholson A.G., Kim H., Corrin B. et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33 (3): 203–211.
- Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (4, pt 1): 1301–1315.
- Barbato A., Panizzolo C. Recent advances. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2000; 1 (2): 172–178.
- Fan L.L., Kozinetz C.A. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, pt 1): 939–942.
- Desai S. R., Ryan S. M., Colby T. V. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin. Radiol.* 2003; 58 (4): 259–268.
- Fan L.L., Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1466–1467.
- Langston C., Fan L.L. Diffuse interstitial lung disease in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; suppl. 23: 74–76.
- Canakis A. M., Cutz E., Manson D. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1557–1565.
- Hodgman J.E. Relationship between Wilson-Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2003; 112 (6, pt 1): 1414–1415.
- Takami T., Kumada A., Takei Y. et al. A case of Wilson-Mikity syndrome with high serum KL-6 levels. *J. Perinatol.* 2003; 23(1): 56–58.
- Schroeder S.A., Shannon D.C., Mark E.J. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. *Chest* 1992; 101 (4): 1065–1069.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1999. A four-month-old girl with chronic cyanosis and diffuse pulmonary infiltrates. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (27): 2075–2083.
- Hull J., Chow C.W., Robertson C.F. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch. Dis. Child.* 1997; 77 (6): 512–515.
- Deterding R.R., Fan L.L., Morton R. et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) — a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; suppl. 23: 72–73.
- Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (4): 963–967.
- Swaye P., Van Ordstrand H.S., McCormack L.J. et al. Familial Hamman-Rich syndrome. Report of eight cases. *Dis. Chest* 1969; 55 (1): 7–12.

33. Zanutto A., Chabot F., Martinet Y. et al. Familial diffuse interstitial fibrosis of prolonged onset worsening during pregnancy. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20 (4): 628–632.
34. Marshall R.P., Puddicombe A., Cookson W.O. et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55 (2): 143–146.
35. Amin R. S., Wert S. E., Baughman R. P. et al. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. *J. Pediatr.* 2001; 139 (1): 85–92.
36. Nogee L. M., Dunbar A. E. 3-rd, Wert S. et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (3, suppl.): 20–21.
37. Hamvas A., Nogee L.M., White F.V. et al. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion of surfactant protein C gene. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; Published ahead of print on December 4, 2003.
38. Lahti M., Marttila R., Hallman M. Surfactant protein C gene variation in the Finnish population — association with perinatal respiratory disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004; 12 (4): 312–320.
39. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J., 3-rd et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (9): 1322–1328.
40. Yoshioka Y., Saiki S., Tsutsumi-Ishii Y. et al. Adult-onset familial pulmonary fibrosis in Japanese brothers. *Pathol. Int.* 2004; 54 (1): 41–46.
41. Buchino J.J., Keenan W. J., Algren J.T. et al. Familial desquamative interstitial pneumonitis occurring in infants. *Am. J. Med. Genet.* 1987; 3 (suppl.): 285–291.
42. Tal A., Maor E., Bar-Ziv J. et al. Fatal desquamative interstitial pneumonia in three infants siblings. *J. Pediatr.* 1984; 104 (6): 873–876.
43. Du Bois R.M. The genetic predisposition to interstitial lung disease: functional relevance. *Chest* 2002; 121 (3, suppl.): 14–20.
44. Волков И.К. Альвеолиты. В кн.: Таточенко В.К. (ред.) Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2000, 209–214.
45. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum* 2003; 4: 176–181.
46. Wittram C., Mark E.J., Mcloud T.C. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003; 23 (5): 1057–1071.
47. Lynch D. A., Hay T., Newell J. D. Jr. et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (3): 713–718.
48. Greene K.E., King T.E., Jr., Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 439–446.
49. Ogawa N., Shimoyama K., Kawabata H. et al. Clinical significance of serum KL-6 and SP-D for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in patients with diffuse connective tissue disorders. *Ryumachi* 2003; 43 (1): 19–28.
50. Kuwano K., Maeyama T., Inoshima I. et al. Increased circulating levels of soluble Fas ligand are correlated with disease activity in patients with fibrosing lung diseases. *Respirology* 2002; 7 (1): 15–21.
51. Авдеева О.Е., Лебедин С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген ЗЕГ5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология* 1998; 2: 22–27.
52. Veeraraghavan S., Latsi P. I., Wells A. U. et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 239–244.
53. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Wells A.U. et al. Increased vitronectin and endothelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease. *Respiration* 2003; 70 (2): 154–160.
54. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7 (1): 1–32.
55. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 175–179.
56. Paul K., Klettke U., Moldenhauer J. et al. Increasing dose of methylprednisolone pulse therapy treats desquamative interstitial pneumonia in a child. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (6): 1429–1432.
57. Desmarquest P., Tamalet A., Fauroux B. et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26 (5): 332–338.
58. Green F.H. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122 (6, suppl): 334–339.
59. Yoshioka Y., Ohwada A., Dambara T. et al. CD4+ T cells in lung tissue predict responsiveness to cyclosporin A in interstitial pneumonia. *Respirology* 2002; 7 (4): 299–304.
60. Honore I., Nunes H., Groussard O. et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): 953–957.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия отечественной медицине

Поступила 24.08.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002.17-053

**НОВАЯ ФОРМА
ВЫПУСКА**

**Рецидивирующие
инфекции уха, горла, носа
и дыхательных путей**

РИБОМУНИЛ®

Мембранные протеоглики + рибосомы

Сочетание свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора

Пероральная вакцина:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

Корректор неспецифического иммунитета:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление
- Укрепляет защитные свойства организма

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы рецидивирующих инфекций:

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- Клиническая целесообразность и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов

Состав и форма выпуска

Таблетки, в упаковке 12 шт. (по 1/3 разовой дозы) и 4 шт. (по одной разовой дозе)

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

Состав	1 таблетка (1/3 разовой дозы)	1 таблетка (1 разовая доза)	1 пакетик
Рибосомы, выделенные до 70% РНК (включая рибосомы <i>Klebsiella pneumoniae</i> 35 долей, рибосомы <i>Streptococcus pneumoniae</i> 30 долей, рибосомы <i>Streptococcus pyogenes</i> 30 долей, рибосомы <i>Haemophilus influenzae</i> 5 долей)	0,250 мг	0,750 мг	0,750 мг
Протеоглики мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,375 мг	1,125 мг	1,125 мг

Отпускается по рецепту врача.



Пфлор Фабр

119048 Москва, ул. Удальцова, д. 33, стр. 1
тел.: (095) 745-26-30 факс: (095) 745-26-54



К 70-летию профессора Генриха Маттиса

By the 70-th anniversary of Prof. G.Mattys

24 марта 2005 г. исполнилось 70 лет Генриху Маттису, почетному члену Российского общества пульмонологов, доктору медицинских наук, профессору, бывшему заведующему кафедрой пульмонологии университетской клиники Фрейбурга в Германии.

Родившись в Цюрихе, Швейцария, Генрих Маттис посвятил свою врачебную деятельность Германии.

В 1960–1965 гг. Маттис изучает медицину в университетах Цюриха, Шеффилда, Парижа и Калгари.

В 1965 г., получив диплом врача, он становится научным сотрудником Института физиологии дыхания во Фрибурге, Швейцария, где интенсивно работает над темой "Физиология дыхания при высоком атмосферном давлении" и публикует монографию "Гипербарический метод лечения болезни водолазов". За это время им была подготовлена кандидатская диссертация на тему "Антикоагуляционная терапия".

В 1971 г. после защиты диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему "Исследование функции дыхания методом бодиплетизмографии" Маттис работает научным сотрудником в университете Колорадо, США.

Начиная с 1975 г. и до 2002 г. — более 25 лет Маттис заведует кафедрой пульмонологии в университетской клинике Фрейбурга, Германия. Здесь в полной мере проявились его организационные способности, талант исследователя, педагога, опыт клинициста.

Профессор Г.Маттис написал более 629 научных статей на 4 языках, совместно с соавторами издал 26 книг, в т. ч. учебные пособия по пульмонологии. Широкую известность у специалистов получили его монографии "Пульмонология" и "Сомнология". Особый интерес в своей научной деятельности он проявлял к аэрозолям, физиологии дыхания в условиях высокого атмосферного давления и неинвазивным методам дыхания.

На руководимой им кафедре работали и защитили диссертации на соискание доктора медицинских наук такие известные в Германии профессора, как Н.Кониецко, Д.Келлер, У.Костабель, Х.Вирхов, Фишер, К.-Г.Рюле и др.

Генрих Маттис постоянно участвует в подготовке высококвалифицированных научных специалистов, под его руководством проведено более 130 научных работ и защищены 127 кандидатских диссертаций.

Профессор Г.Маттис на протяжении 35-летней врачебной и научной деятельности ведет большую научную и общественную работу. Широкий научный кругозор и прогрессивные взгляды ученого по достоинству были оценены немецкой и интернациональной научной общественностью. В 1972–1978 гг. он был генеральным секретарем Европейского общества физиологии дыхания, в 1979–1984 гг. — членом организационного комитета и членом президиума Европейского общества пульмонологов (EPO). Впоследствии, после слияния с другими обществами, оно было переименовано в Европейское респираторное общество (ERS), которое он возглавлял в 1988–1990 гг. В 1994 г. он занял пост президента Немецкого научного общества исследования физиологии дыхания, а ранее, в 1966–1977 гг., был президентом Немецкого конгресса пульмонологов.

Профессор Г.Маттис внес свой вклад и в развитие пульмонологии в России. При его активном участии были проведены конгрессы и симпозиумы во многих городах России и СНГ. Здесь уместно упомянуть его как инициатора и активного участника конгрессов в Москве, Санкт-Петербурге, симпозиумов в Нижнем Новгороде, Твери, Бишкеке, Баку.

В руководимой им клинике прошли и проходят стажировку молодые врачи из России и стран СНГ.

Юбиляра отличают мудрость, доброжелательность и неизменные корректность и тактичность в общении с коллегами и пациентами.

Дорогой Генрих! От своего имени и от имени твоих коллег и соратников, друзей и учеников поздравляю тебя с 70-летием! Всего тебе самого наилучшего, здоровья, счастья и дальнейших успехов на благо пульмонологии.

Анатолий Резников

Редакционная коллегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям юбиляра.



Недавно прошла сессия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященная проекту "Глобальная обеспокоенность распространением респираторных заболеваний". ВОЗ уделяет большое внимание этому вопросу и, прежде всего, роли первичного звена здравоохранения в улучшении качества диагностики таких распространенных заболеваний, как пневмония, туберкулез, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. Этот список дополняют заболевания, связанные с остановкой дыхания во время сна, — апноэ и повышенное легочное давление.

Большой интерес участников сессии вызвал проект, реализация которого осуществляется в двух районах Рязанской области — Скопинском и Шиловском. Группой ученых, возглавляемой проф. *Абросимовым Владимиром Николаевичем*, проведено исследование, которое позволило выявить распространенность респираторных заболеваний среди сельского населения на примере указанных районов Рязанской области.

В ходе исследования было установлено, что более 31 % пациентов, обращающихся за медицинской помощью к фельдшерам, в участковые и районные больницы, жалуются на симптомы заболеваний дыхательных путей. Впервые в истории российско-

го здравоохранения было проведено широкомасштабное исследование функции внешнего дыхания. И можно сказать, что полученные результаты неутешительны — более 14 % населения имеет снижение тех или иных параметров функции внешнего дыхания, что свидетельствует о достаточно высоком проценте хронических легочных заболеваний.

Для России предельно важной темой является высокий уровень распространения табакокурения. Более 70 % мужчин в обследованных районах являются курильщиками. Но еще большую тревогу вызывает распространенность табакокурения среди детей. Около 10 % обследованных мальчиков 10–12 лет в Скопинском и Шиловском районах имеют никотиновую зависимость. Эти цифры говорят о том, что легочные заболевания еще долгое время будут оставаться лидирующими не только среди жителей Рязанской области, но и в других регионах России.

К большому сожалению, следует констатировать плохое лекарственное обеспечение российских регионов. Качественное ведение больных затруднено ограниченным выбором медикаментов, которые в большинстве случаев не соответствуют современным методам терапии. Так, из 100 больных, нуждающихся в лечении, качественную помощь получают только двое, а лекарственными препаратами первой линии все еще являются препараты теofilлина, что было характерно для медицины начала 60-х — середины 80-х годов прошлого века, хотя с этого времени в подходах к лечению произошли большие изменения.

Результаты представленного исследования явились новостью и для России, и для Европейского респираторного общества. Была продемонстрирована очень стройная, с научной точки зрения, элегантно проведенная научная работа, обязывающая к дальнейшему продолжению изысканий в данной области. Ее результаты призваны повысить образовательный уровень населения и мотивацию людей иметь здоровые легкие. Полученные результаты продемонстрировали, что борьба с табакокурением является предельно актуальной не только для взрослого населения, но также для детей и подростков, что необходимы образовательные программы, призванные менять отношение людей к данной проблеме. И конечно, следует искоренять механизмы, способствующие практике плохого лечения. Люди имеют право на качественную медицинскую помощь и должны ее получать.