



Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 3-й номер журнала "Пульмонология" за 2005 год. Передовая статья, написанная *проф. А.Л.Черняевым*, посвящена диагностическим ошибкам в пульмонологии. Даже в крупнейших городах страны — Москве и Санкт-Петербурге — до сих пор сохраняется высокий уровень диагностических ошибок при выявлении пневмонии, причем имеет место как гипердиагностика, так и гиподиагностика заболевания. Так, у более чем 30 % госпитализированных пациентов диагноз пневмония, поставленный на догоспитальном этапе, в стационаре не подтверждается. Часто встречается и гиподиагностика пневмонии, особенно у больных хронической обструктивной болезнью легких, (когда симптоматика пневмонии расценивается как обострение воспалительного процесса), а также у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца.

Следует отметить, что не только диагностика остается неудовлетворительной. Далеки от идеального решения вопросы лечения и профилактики, особенно госпитальной пневмонии, характеризующейся наибольшей летальностью, которая достигает 30—70 %. В связи с этим хотелось бы привлечь внимание к публикуемому в данном номере Пособию для врачей "Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике". Особо необходимо подчеркнуть, что этот документ, основанный на принципах доказательной медицины, выходит под эгидой Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Федерации анестезиологов и реаниматологов России.

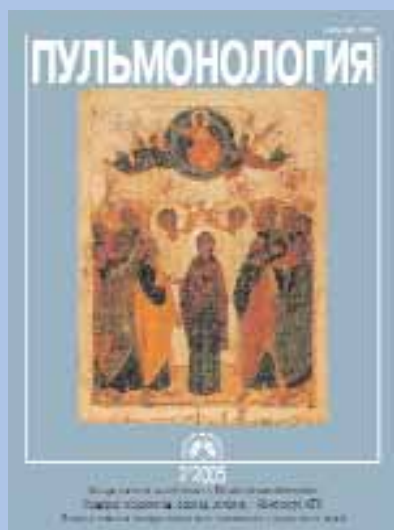
Избыточное применение антимикробных препаратов является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности возбудителей госпитальной пневмонии. Публикуемые рекомендации помогут практическому врачу при выборе эмпирической антибактериальной терапии у этой наиболее тяжелой категории пациентов.

В номере содержатся также статьи по внебольничной пневмонии — работа *Л.А.Вишняковой и соавт.* из Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, посвященная особенностям этиологии внебольничной пневмонии у детей, а также статья *М.Н.Лебедевой и О.В.Гаврилова*, в которой обобщается возможность прогнозирования течения внебольничных пневмоний у молодых военнослужащих на основе анализа закономерностей изменения вегетативного статуса.

Хочется обратить внимание читателей на появление новой рубрики — "Ретроспектива", в рамках которой публикуется выступление одного из корифеев отечественной медицины *проф. Д.Д.Плетнева* на VIII Съезде терапевтов в 1925 году.

В этом номере журнала широко представлены статьи, посвященные актуальным вопросам хронической обструктивной болезни легких, а также ряд других материалов, касающихся важных аспектов клинической пульмонологии.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"
профессор Н.А.Дидковский



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

На обложке Вознесение. 1408 г. ГТГ

Икона посвящена одному из двенадцатых праздников, отмечаемому на 40 день после пасхи. Вознесение — возвращение Иисуса Христа по завершении им земной жизни в божественную сферу бытия. Иисус Христос вознесся с Елеонской горы в присутствии апостолов. В это время апостолам явились ангелы и разъяснили им происходящее: «Сей Иисус, вознесшийся от вас на небо, придет таким же образом, как видели Его восходящим на небо».

Хотя в новозаветных текстах ничего не говорится о присутствии Богоматери при Вознесении Христа, на иконах она, как правило, изображается среди апостолов и символизирует Церковь, оставленную Христом на земле как Новый завет с Богом.

В иконе из Успенского собора во Владимире, принадлежащей кисти Андрея Рублева, сцена Вознесения изображена в соответствии с иконографической традицией. Но она отличается непостижимой гармонией, исключительно возвышенным строем образов.

Доминирует фигура Богоматери. Ее выразительный, красиво очерченный силуэт четко рисуется на фоне белоснежных одежд ангелов. Образ Богоматери — это воплощение спокойствия и достоинства. Полный благородства жест, обращенный к апостолам, умеряет их волнение. Но не только к апостолам направлено движение Богоматери. С терпением и верой призывает она всех верующих ждать второго пришествия Христа. Нельзя не увидеть утешительного настроения, которое исходит от икон, изображающих Вознесение.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

А.Л. Черняев

Диагностические ошибки в пульмонологии5

Клинические рекомендации

А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов, В.А. Руднов, С.В. Яковлев, О.У. Стецюк, Г.К. Решедько

Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей13

Ретроспектива

Д.Д. Плетнев

К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца. Журнал "Русская клиника", сентябрь 1925 г.37

Оригинальные исследования

А.В. Вишнякова, М.А. Никитина, С.И. Петрова, А.В. Папаян, С.П. Выдумкина, Т.В. Смольянинова

Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей43

Юбилейные даты

Михаил Израилевич Перельман. К 80-летию со дня рождения

Алексей Николаевич Кокосов. К 75-летию со дня рождения

Евгений Иванович Шмелев. К 60-летию со дня рождения

Обзоры

Заметки из практики

Некролог

Памяти Самуила Юрьевича Каганова127

Новости ERS

.....128

Contents

Editorial

- A.L.Chernyaev**
Misdiagnosis in pulmonology5

Clinical guidelines

- A.G.Chuchalin, A.I.Sinopalnikov, L.S.Strachunsky, R.S.Kozlov, V.A.Rudnov, S.V.Yakovlev, O.U.Stetsyuk, G.K.Reshedko**
Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation13

Retrospective study analysis

- D.D.Pletnev**
To a problem of life-time differential diagnosis of thrombosis of right or left coronary arteries. Report at the VIII Conference of Therapeutists, May 25–31, 1925 (the "Russian clinics" journal, September, 1925)37

Original studies

- L.A.Vishnyakova, M.A.Nikitina, S.I.Petrova, A.V.Papayan, S.P.Vydumkina, T.V.Smolianinova**
A role of Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in community-acquired pneumonia in children43

Anniversaries

- By the 80-th anniversary of M.I.Perelman
By the 75-th anniversary of A.N.Kokosov
By the 60-th anniversary of E.I.Shmelev

Reviews

Practical notes

Obituary

- In memory of S.Yu.Kaganov127

- ERS news128

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин – главный редактор
Н.А.Дидковский – зам. главного редактора
Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, 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.Федосеев, 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 МЗиСР РФ,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http:// www.pulmonology.ru

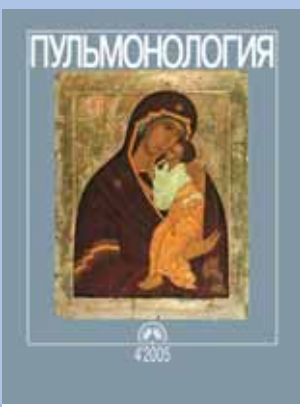
Журнал "Пульмонология" включен в каталог
"Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор Т.В.Пархоменко

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

Подписано в печать 04.03.2005. Формат 60 x 90 1 / 8. Печать
офсет. Тираж 2 000 (1-й завод 1 – 1 100). Заказ № 218
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2005



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.



А.Л. Черняев

Диагностические ошибки в пульмонологии

НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

A.L. Chernyaev

Misdiagnosis in pulmonology

Распространенность патологии легких, включая респираторные вирусные инфекции, прочно удерживает 1-е место среди всех других заболеваний, а по смертности — 3-е место [1].

В литературе число работ, касающихся частоты выявления патологии легких на аутопсийном материале, не велико, чаще приводятся показатели летальности и смертности.

В то же время любой род человеческой деятельности всегда сопряжен с достаточным числом ошибок, однако врачебные ошибки всегда должны подвергаться тщательному анализу, поскольку от них зависят здоровье и жизнь пациента. Врачебные ошибки — род добросовестных заблуждений врача в его суждениях и действиях при исполнении им тех или иных специальных врачебных обязанностей [2]. С другой стороны, врачебной ошибкой нельзя считать заблуждения, основанные на медицинском невежестве, явной небрежности, преступной самодетельности и халатности [3].

Исходя из того, что без хорошей диагностики не может быть адекватного лечения, в настоящее время выделяют диагностические и лечебно-тактические врачебные ошибки. Браком в диагностике заболеваний считается расхождение заключительного поликлинического с клиническим, клинического (поликлинического) — с патологоанатомическим диагнозом. Различают гипердиагностику — распознавание болезни там, где ее нет, и гиподиагностику — невыявление болезни там, где она есть. Кроме того выделяют объективную и субъективную трудности диагностики. Диагностика в пульмонологии основывается на общеклинических и инструментально-лабораторных методах исследования. Считается, что правильно и тщательно собранный анамнез позволяет в 50 % наблюдений установить верный клинический диагноз, а само клиническое исследование — лишь в 30 % случаев. По данным Г.Р.Рубинштейна [4], диагностические ошибки в пульмонологии в Москве и Ленинграде составляли 40–50 %. По данным Л.Г.Дукова, А.И.Борохова [3], в Смоленске за период с 1975 по 1987 гг. они составили лишь 5,8 %. По нашим ранним данным, пневмония как основное заболевание в Москве (ГКБ № 57) не была диагностирована в 2,3 %, а как осложнение основного заболевания — в 32 % [5].

Частота лечебно-тактических ошибок в пульмонологии составила 52 % от всех назначений [6].

По данным М.Н.Ломако и соавт. [7], уровень гиподиагностики при разных видах патологии в легких колебался от 1,7 % (доброкачественные опухоли и кисты легких) до 21 % (очаговые пневмонии), а гипердиагностики — от 0,6 % (рак легкого) до 65,9 % (туберкулез легких).

Все приведенные данные по уровню клинической диагностики все-таки остаются немногочисленными, и в основном исследования проводились на относительно небольших выборках без применения автоматизированной системы учета анализа данных.

Целью настоящей статьи явилось сравнение данных литературы и собственных результатов при оценке уровня клинической диагностики в пульмонологии.

При анализе ошибок диагностики патологии легких в качестве основного заболевания, осложнений и сопутствующей патологии сведения достаточно мало-численны. W.M.Thurlbeck [8] при анализе 2 000 аутопсий в Канадском госпитале обнаружил 17 % расхождений клинического и патологического диагнозов при патологии легких. Общее число не диагностированных заболеваний легких у лиц в возрасте 97–106 лет в клинике университета Триеста (Италия) достигло 28 % [9]. По нашим данным, при анализе 327 аутопсий, произведенных в ГКБ № 31 Москвы в 1993 г., доля неправильной диагностики патологии легких составила 18,4 % [10], в ГКБ № 57 (общее число аутопсий — 2 456 за 1990–1992 гг.) доля расхождений по основному заболеванию составила 3,4 % [11]. При анализе 54 774 аутопсий за период с 1993 по 1997 гг., произведенных в городском патологическом бюро Санкт-Петербурга, расхождения заключительного клинического, поликлинического и патологического диагнозов были обнаружены при болезнях органов дыхания в 39,9 % случаев.

Следует, однако, отметить, что в разных исследованиях либо учитывалась вся патология легких, обнаруженная на аутопсии, либо анализировалось только основное заболевание (внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, туберкулез легких, рак легкого, диффузные паренхиматозные заболевания легких с известной или неизвестной этиологией). Поэтому

полученные показатели имеют значительный разброс, но в целом усредненный показатель по собственным и литературным данным составил 22,5 %. Разумеется, нужно учитывать, что эти данные касаются стационаров общего профиля, а не специализированных (пульмонологические отделения, туберкулезные больницы и диспансеры).

В значительно большем числе исследований, однако чаще на небольших выборках, оценивали уровень клинической диагностики при таких заболеваниях как пневмония (внебольничная и вторичная), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ХОБЛ, туберкулез и рак легких. В связи с этим остановимся на расхождении клинического (поликлинического) и патологоанатомического диагноза по отдельным нозологическим формам легочной патологии, их осложнениям и болезням легких в виде сопутствующей патологии. При анализе учитывали гипо- и гипердиагностику заболеваний, а также объективные и субъективные изменения причины неправильной диагностики болезней органов дыхания.

Пневмония

При ретроспективной оценке доли клинико-анатомических расхождений в госпиталях США при пневмониях было выявлено, что за период с 1912 по 1933 гг. этот показатель составил 26 %, с 1949 по 1965 гг. — 29 %, а за период с 1970 по 1980 гг. ошибок в диагностике бактериальных пневмоний не обнаружено [12]. По данным *I.S. Gross et al* [13], не диагностированные пневмонии при анализе 234 аутопсий за 14,5 лет составили 27 %. В Канаде этот показатель — 24 % [8], по данным *P. Bordin et al* [9], — 15,8 %. При анализе аутопсий в МОНИКИ им. Владимирского пневмония не диагностирована в 50 % наблюдений [14]. В целом гиподиагностика пневмоний в нашей стране колеблется от 2,2 % до 30,5 % [3, 15, 16]. Расхождение поликлинических и патологоанатомических диагнозов при пневмониях достигает 23,6 % [17]. По данным *А.А. Крылова и соавт.* [18], в поликлиниках Москвы в 1-й день обращения пневмония диагностирована в 38,5–41,5 %, по данным *Е.Я. Северовой* [19], после 5 суток — у 33,5 %, через 10 суток — у 17 % [20]. При этом все авторы отмечают, что причинами неправильной диагностики являются позднее обращение пациентов за медицинской помощью, стереотипность постановки диагноза ОРВИ, отсутствие качественного и своевременного рентгенологического исследования органов грудной клетки.

Исходя из собственных исследований, мы выявили, что за период 1990–1992 гг. в ГКБ № 57 пневмония не была диагностирована в качестве основного заболевания в 3,4 %, из всех видов осложнений — в 9,9 %, и в 25 % — среди всех легочных осложнений [11]. По данным ГКБ № 31 за 1993 г., внебольничная пневмония не диагностирована в 40 % наблюдений, а как осложнение — в 30,5 % случаев. Исследование,

проведенное в НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ за период с 1989 по 1994 гг., выявило, что внебольничная пневмония не обнаружена в 2,3 % случаев от общего числа пневмоний при аутопсии, в то время как в качестве осложнений этот показатель составил 32 % [5]. По данным *И.А. Черемисиной* [21], в Санкт-Петербурге при анализе значительного общего числа аутопсий (54 774) в стационаре пневмония не была диагностирована в качестве основного заболевания в 10,5 %, а в 19,8 % наблюдений были недооценены ее объем, характер и тяжесть течения, при этом в 67,6 % из общего числа расхождений приходится на первые трое суток пребывания в стационаре. Среди умерших дома диагноз внебольничная пневмония впервые был поставлен на аутопсии в 87 % случаев, причем 63,8 % больных не наблюдались врачами поликлиники, а тем, кто наблюдался, диагноз не был поставлен в 70,8 %. При анализе качества диагностики вторичных пневмоний (осложнение основного заболевания) в стационаре она не поставлена в клинике в 27,3 % (рис. 1).

Особый интерес представляла диагностика пневмоний у больных с ХОБЛ в стационаре, которые были расценены как обострение воспалительного процесса. Пневмония при ХОБЛ была обнаружена в 70,9 % наблюдений, но ее не выявили в 34,7 % случаев. У умерших дома такая пневмония не была распознана в 89 % наблюдений, причем 39 % не обращались за медицинской помощью, но и среди наблюдавшихся врачами поликлиники она не была выявлена в 82,1 % случаев. Представляется важным, что пневмония при ХОБЛ встречается довольно часто, но уровень ее диагностики наиболее низок среди всех видов пневмоний, выявленных на аутопсии.

По данным литературы, остается довольно высокой доля гипердиагностики пневмоний: по данным *Л.Г. Дукова, А.И. Борохова* [3], у 36,6 % госпитализированных пациентов пневмония, диагностированная

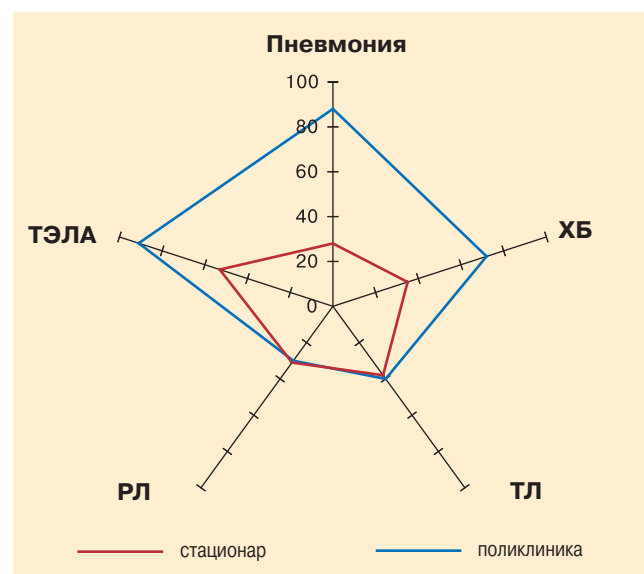


Рис. 1. Частота прижизненно нераспознанных заболеваний органов дыхания

ная на догоспитальном этапе, в стационаре не подтвердилась, чаще это происходит в период эпидемий гриппа [27]. Велика гиподиагностика пневмоний у больных старше 60 лет с кардиосклерозом и инфарктами миокарда [22].

По данным *А.Н.Манжосова и соавт.* [23], при госпитализации в Курске бригадами скорой помощи гипердиагностика пневмоний обнаружена за период 1997–2001 гг. в 35 % наблюдений. По данным *Л.О.Багровой и соавт.* [24], этот показатель на догоспитальном этапе составил 40,4 %. В доступной нам зарубежной литературе показатели гипердиагностики пневмоний обнаружить не удалось.

По нашим данным, за период 1990–1992 гг. в ГКБ № 57 г. Москвы гипердиагностика пневмоний составила 46,2 % от всех видов осложнений и 63,8 % — от всех легочных осложнений [11]. За период с 1989 по 1994 гг. уровень гипердиагностики в том же стационаре был равен 62,6 %, причем по субъективным причинам неправильной диагностики — в 70 % наблюдений [5]. При анализе протоколов аутопсий в ГКБ № 31 Москвы доля гипердиагностики пневмоний, в основном в виде осложнений основного заболевания, составила 55 % [25]. По данным *И.А.Черемисиной* [21], доля гипердиагностики пневмоний в стационарах обнаружена в 41 %, а среди умерших дома — в 38,1 % случаев, что сопоставимо с приведенными выше данными других авторов (рис. 2).

При анализе причин неправильной диагностики выделяют объективные (тяжесть состояния больного, кратковременность пребывания в стационаре, атипичное течение заболевания) и субъективные (недооценка анамнеза болезни, недообследованность больного, недооценка или переоценка лабораторно-инструментальных показателей и мнения консультанта, неправильная трактовка клинической картины, неправильная формулировка заключительного клинического диагноза, утрата интереса врача к больному старше 60 лет) причины неправильной диагностики. По данным *П.М.Котлярова* [26], к объективным причинам неправильной диагностики следует относить рентгеногегативные пневмонии, составляющие около 20 %. В 25 % наблюдений причиной гипо- и гипердиагностики считается неправильная трактовка рентгеноскопии и рентгенографии легких [27].

По нашим данным, среди субъективных причин неправильной диагностики пневмоний преобладают следующие: отсутствие рентгенографии легких (22,4 % при гиподиагностике и 23,3 при гипердиагностике), недостаточность обследования (15,6 %), неправильная трактовка клинической картины болезни (10,3 %). Среди объективных причин преобладает тяжелое состояние больного (24,2 %) [5]. В исследовании *И.А.Черемисиной* [21] в Санкт-Петербурге среди всех причин гипо- и гипердиагностики пневмоний преобладали объективные причины: в стационарах они обнаружены в 71,4 %, в поликлиниках — в 59,7 % случаев. Причем среди субъективных при-

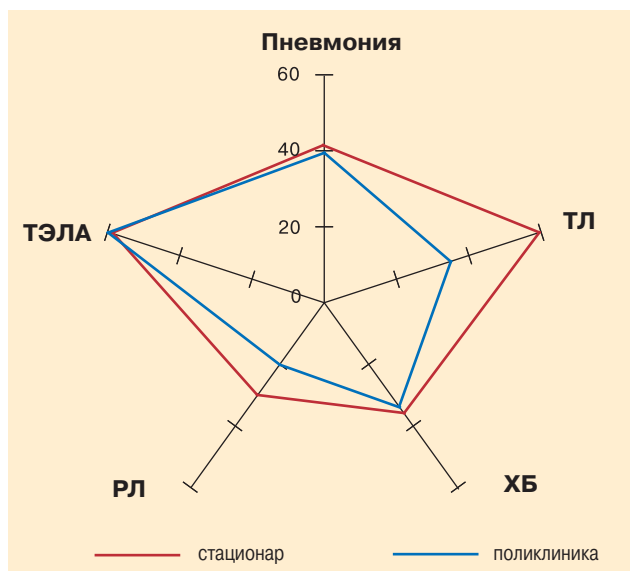


Рис. 2. Частота клинически установленных заболеваний органов дыхания, не подтвержденных на аутопсии

чин гипо- и гипердиагностики 25 % приходится на неправильную трактовку или отсутствие рентгенологического исследования легких. По всей видимости, различия в соотношении объективных и субъективных причин неправильной диагностики в Москве и Санкт-Петербурге связаны с более поздним обращением в стационар больных и их более тяжелым состоянием в Санкт-Петербурге.

Хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит

Из-за терминологических трудностей формулировки патологоанатомических диагнозов хронического бронхита (ХБ) оценка качества диагностики несколько затруднена. В качестве основного диагноза, как правило, используются термины "хронический обструктивный бронхит" и "ХОБЛ", а в качестве сопутствующей патологии болезнь обозначается как "ХБ". В доступной нам отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь единичные работы, касающиеся качества клинической диагностики ХОБЛ. Так, по данным *В.А.Хоружая и соавт.* [28], расхождения клинического и патологического диагнозов при ХБ составляют 17 %, при этом указывается, что субъективные причины неправильной диагностики выявлены в 71 % наблюдений. О высоком уровне гиподиагностики ХБ упоминается в работах *А.Г.Дукова, А.И.Борохова* [29] и *В.Л.Коваленко и соавт.* [30]. Первые два автора на основании анализа 215 протоколов аутопсий и историй болезни указывают на 16 % ошибочных клинических диагнозов.

По данным анализа 327 аутопсий в ГКБ № 31, неправильная клиническая гиподиагностика ХОБЛ выявлена в 12,5 % [31], причем большая часть ошибок связана с такими субъективными причинами как недооценка или переоценка рентгенологической картины, а также недостаточность обследования

больного. Было также установлено, что гипердиагностика в 81 % наблюдений связана с необоснованной постановкой диагноза пневмосклероз и эмфизема легких на основании только рентгенографии легких, при указании их в качестве сопутствующих заболеваний.

Согласно нашим данным по Санкт-Петербургу, ХОБЛ в качестве основного заболевания у умерших в стационаре не была диагностирована в 24,9 % наблюдений, а ХБ как сопутствующая патология — в 41,9 % случаев (рис. 1). Среди всех умерших дома этот показатель составил 82,3 %, в группе находившихся под наблюдением врачей поликлиник значение этого показателя было ненамного ниже — 54,9 %, а у не наблюдавшихся в последние 6 мес. перед смертью — 70,7 %. В этом же исследовании частота гипердиагностики у умерших в стационаре составила 36,9 %, а в условиях амбулаторно-поликлинической сети — в 33 % наблюдений (рис. 2).

При анализе причин неправильной диагностики в стационаре и амбулаторно-поликлинической сети преобладали субъективные причины (58,7 % и 79,2 % соответственно). Среди субъективных причин преобладали недооценка клинической картины (41,8 % и 42,7 % соответственно), недостаточное обследование больных (16,9 и 36,5 %). Объективные причины неправильной диагностики составили 41,3 % и 20,8 % соответственно [21].

Проведенный анализ показал, что недостаточен объем исследований по оценке качества диагностики при ХОБЛ за рубежом и в России. Уровень диагностики при этой патологии остается крайне низким. В качестве сопутствующей патологии в клинике чаще указывается пневмосклероз и эмфизема легких, что скорее связано с возрастной инволюцией легких, чем с ХБ. В то же время сопутствующему ХБ уделяется мало внимания, о чем свидетельствуют высокие доли гипо- и гипердиагностики в стационаре и особенно в амбулаторно-поликлинической сети.

Тромбоэмболия легочной артерии

При клинической диагностике ТЭЛА существует ряд трудностей, связанных с неспецифическими симптомами и жалобами больных. С другой стороны, признается, что при рутинной аутопсии ТЭЛА диагностируется в 25–30 % наблюдений, тогда как при использовании фиксации всего легкого формалином с изготовлением срезов толщиной 1 см через все легкое с последующим обследованием с помощью лупы. ТЭЛА обнаруживается в 51,7–60 % наблюдений [32, 33].

По данным *H. Uhland, L.M. Goldberg* [34], при жизни в клинике диагностируется 11–12 % ТЭЛА. Сканирование легких и ангиография легочной артерии увеличили долю диагностированных ТЭЛА примерно до 30 % [35]. Обобщенные данные последних лет указывают на то, что ТЭЛА диагностируется менее

чем в 70 % наблюдений, а гипердиагностика составляет 65 % [36]. По данным *А.В. Волкова* [37], частота гиподиагностики колеблется от 5,6 % до 9,5 %. По данным *Gross I.S. et al.* [13], этот показатель составил 39 %, по данным *P. Bordin et al.* [9], — 6,4 %. *О.В. Коровина, Г.В. Мыслицкая* [38] сообщают о 67 % гиподиагностики ТЭЛА.

Согласно нашим данным по ГКБ № 31, доля гиподиагностики составила 52,2 % [10], при анализе аутопсий в ГКБ № 57 доля нераспознанных ТЭЛА равнялась 18,7 % от всех недиагностированных легочных осложнений [25]. При этом доля гипердиагностики этого осложнения составила 42,5 % и 23,1 % соответственно в двух стационарах.

При исследовании 54 774 аутопсий (22 006 умерших в стационарах и 32 768 умерших дома), проведенных в Санкт-Петербурге, ТЭЛА была выявлена в 6,7 % всех аутопсий, явившись в 83,6 % непосредственной причиной смерти из числа обнаруженных на аутопсии. Уровень гиподиагностики в стационарах составил 52,6 %, а у умерших дома этот показатель был равен 91,5 % [21] (рис. 1). Гипердиагностика ТЭЛА в анализируемом материале составила 63,3 % и 63,6 % соответственно (рис. 2).

Среди причин неправильной диагностики во всех исследованиях преобладали объективные причины (кратковременность пребывания, объективная сложность диагностики), составившие 75 % и 80 % соответственно. Субъективные причины обнаружены в 23,5 % наблюдений и в основном связаны с неправильной оценкой клинической картины и данных ЭКГ (чаще всего вместо ТЭЛА ставился диагноз инфаркта миокарда).

Таким образом, диагностика ТЭЛА также остается на достаточно низком уровне в основном по объективным причинам.

Рак легкого

В последнем десятилетии отмечается увеличение частоты рака легкого (РЛ) [39]. При этом, по данным *S.S. Devesa et al.* [40], уровень смертности от РЛ соответствует уровню заболеваемости. В то же время уровень клинической диагностики остается все еще низким. По данным *О.К. Хмельницкого, Н.М. Манцера* [41], за период 1967–1969 гг. в Санкт-Петербурге неправильная диагностика РЛ выявлена в 30,9 % случаев, по данным *В.А. Самсонова* [42], в том же городе уровень гиподиагностики в период 1981–1985 гг. несколько ниже — 20,1 %. В Хабаровске за период 1952–1961 гг. доля расхождений клинического и патологического диагнозов была равна 39,5 %, а в период 1967–1971 гг. снизилась до 31,6 % [43].

По данным *F.M. Carvalho et al.* [44], при анализе 910 аутопсий за период 1970–1982 гг. РЛ не был диагностирован в 263 наблюдениях, что составило 36 %.

По нашим данным, частота гиподиагностики РЛ на аутопсии в Санкт-Петербурге за период 1993–1997 гг. в стационаре общего профиля обнару-

жена в 29,3 %, а в амбулаторно-поликлинической сети — 30,2 % [21] (рис. 1). При этом во всех возрастных группах у женщин этот показатель составил 40,6 %, в то время как у мужчин — лишь 28,4 %. Ошибки диагностики связаны прежде всего с недостаточной онкологической настороженностью, особенно у лиц старше 60 лет, имеющих множественную сопутствующую патологию. У женщин к ошибочному диагнозу в ряде случаев приводила переоценка анамнестических данных при наличии перенесенного рака молочной железы. Частота объективных причин гиподиагностики выявлена в 55 % наблюдений. Среди субъективных причин гиподиагностики преобладали недостаточный объем обследования (23,9 %), недооценка клинических данных (19,4 %) и переоценка мнения консультанта (2,2 %). При этом в клинике в качестве основного заболевания ставилась ишемическая болезнь сердца (40,2 %), в поликлиниках — в 45,7 %, 2-е место занимали злокачественные опухоли другой локализации (29,9 % и 38,1 % соответственно), а также ХОБЛ — 16,6 % и 6,6 % соответственно.

При анализе гипердиагностики РЛ выявлено, что в стационарах она составила 30,3 %, а в поликлиниках — 19,9 % (рис. 2).

Уровень клинической диагностики РЛ колеблется в пределах 30 % с некоторым преобладанием объективных причин неправильной диагностики.

Туберкулез легких

Увеличение распространенности туберкулеза привело к его росту в структуре внутрибольничной смертности, а отсутствие систематического демографического исследования легких у населения — к росту в структуре поликлинической смертности [45]. В США уровень гиподиагностики туберкулеза легких (ТЛ) составил 5,9 % [46]. Снижение числа аутопсий привело к тому, что доля недиагностированного туберкулеза может быть больше, чем число зарегистрированных расхождений клинических и патологоанатомических диагнозов [47]. При сопоставлении клинических и анатомических диагнозов умерших от ТЛ в неспециализированных стационарах частота расхождений составила 56 %, что соответствует увеличению этого показателя за последние 30 лет почти вдвое, причем при отдельных формах туберкулеза уровень гиподиагностики достигает 80–100 % [48].

По данным *И.Ю.Бабаевой* [49], при анализе 228 умерших с диссеминированным ТЛ в г. Краснодаре был обнаружен уровень гиподиагностики 50,7 %. При этом у больных с преимущественно гематогенной диссеминацией в 50 % наблюдений был поставлен клинический диагноз пневмония, при лимфогенной диссеминации ошибочно поставленный диагноз пневмонии выявлен в 30,9 %.

По нашим данным за период 1993–1997 гг., в Санкт-Петербурге частота ТЛ составила 2 % от всех аутопсий, при этом обнаружено достоверное увеличение

частоты диссеминированного ТЛ с 17,9 % (в 1993 г.) до 29,9 % (в 1999 г.). При этом общая ежегодная частота ТЛ оставалась постоянной [21]. Причиной смерти были остро прогрессирующие формы туберкулеза. При этом в стационарах туберкулез на аутопсии впервые выявлен в 30 % наблюдений и в 82,6 % — у умерших дома, в то время как у наблюдавшихся в поликлинике он был более чем в 2 раза ниже и составил 39,8 % (рис. 1). В 52,5 % наблюдений причины гиподиагностики носили объективный характер (кратковременность пребывания в стационаре и тяжесть состояния больных). Среди субъективных причин неправильной диагностики чаще имели место недообследованность больных (37,5 %) и неправильная трактовка рентгенологической картины легких (25 %). В туберкулезной больнице уровень гиподиагностики был ничтожно мал и составил лишь 0,8 %. Чаще ТЛ не диагностирован в возрасте после 70 лет у женщин. Частота гипердиагностики ТЛ в неспециализированных стационарах выявлена в 61 % (рис. 2), а в специализированных — лишь в 8,9 %.

Исходя из проведенного анализа, следует констатировать, что низкий уровень неправильной диагностики высок в неспециализированных стационарах и в амбулаторно-поликлинической сети (относительно показателей специализированных туберкулезных диспансеров и больниц), что подтверждает необходимость специализированной помощи.

Ошибок в диагностике БА и диффузных паренхиматозных заболеваний легких в нашем материале и в доступной нам литературе практически не наблюдается.

Заключение

Уровень клинической диагностики в условиях стационаров и амбулаторно-поликлинической сети по основным нозологическим формам болезней органов дыхания и по осложнениям в России и за рубежом остается достаточно низким. В значительном числе наблюдений среди причин неправильной клинической диагностики преобладают такие объективные причины как тяжелое состояние больных и кратковременное пребывание в стационаре, а в условиях поликлиники — позднее обращение за врачебной помощью. Среди субъективных причин неправильной диагностики болезней органов дыхания преобладают недообследованность больных, недоучет анамнеза заболевания, ошибки, связанные с рентгенологическим исследованием органов грудной клетки. Представляется, что улучшение клинической диагностики заболеваний органов дыхания возможно только за счет уменьшения доли субъективных причин неправильной диагностики.

Литература

1. Чучалин А.Г. Белая книга пульмонологии. Россия 2003. М.; 2003.

2. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки. Сов. мед. 1941; 3; 3–10.
3. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии. М.: Медицина; 1988.
4. Рубинштейн Г.Р. Основные причины диагностических расхождений в клинике легочной патологии. Дифференциальная диагностика заболеваний легких. Л.: Медгиз; 1949; т.1.
5. Никонова Е.В. Частота встречаемости, качество диагностики, клиника, этиология пневмоний в многопрофильном стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
6. Ханин А.Л. Ошибки лекарственной терапии в условиях использования алгоритма "Пульмонология". В кн.: Математические модели и методы в медицине. Новосибирск; 1980. 104–112.
7. Ломако М.Н., Абрамовская А.К., Альхимович В.А. и др. Ошибки в диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. Пробл. туб. 1983; 12: 17–20.
8. Thurlbeck W.V. Accuracy of clinical diagnosis in a Canadian teaching hospital. Can. Med. Assoc. J. 1981; 125 (5); 443–447.
9. Bordin P., Da Col P.G., Peruzzo P. et al. Causes of death and clinical diagnostic errors in extreme aged hospitalized people a retrospective clinical-necropsy survey. J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci. 1999; 54 (11): M554–M559.
10. Михалева Л.И., Черняев А.Л. Клиническая и патологоанатомическая диагностика легочных осложнений в клинической больнице общего профиля. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 780.
11. Черняев А.Л., Осадчая В.В., Никонова Е.В. Ошибки диагностики патологии легких по результатам аутопсий. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 785.
12. Bowman H.E., Freeman C.W., Williams M.J. Diagnostic advances the value of the autopsy. Arch. Pathol. Lab. Med. 1984; 108 (4): 501–505.
13. Gross J.S., Neufeld R.R., Libow L.S. et al. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. Arch. Intern. Med. 1988; 148 (1): 173–176.
14. Чирва В.Г. Клинико-анатомический анализ острых пневмоний за 1976–1980 гг. В кн.: Сборник науч. трудов. Моск. мед. стоматологического ин-та. М.; 1982; вып. 6: 69–72.
15. Бакенова К.З., Еремина Т. И., Мамбетова Г.К. Анализ осложнений и причин смерти при острых пневмониях. В кн.: Сборник науч. трудов. Алма-Атинского мед. ин-та. Алма-Ата; 1991; вып. 10: 179–181.
16. Медников Б.Л. Первичная пневмония у лиц молодого возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1991.
17. Бабайцев А.В. Анализ диагностических ошибок у умерших дома поликлинических больных по данным патологоанатомических исследований. Арх. пат. 1991; 6: 49–52.
18. Крылов А.А., Боровой С.Г., Гуло Л.Ф. Острая пневмония в практике терапевтов поликлиник (актуальные вопросы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации). Тер. арх. 1984; 8: 61–66.
19. Северова Е.Я. Вопросы ранней диагностики острых пневмоний. Тер. арх. 1979; 1: 85–90.
20. Пермяков Н.К., Каверин Н.М., Мухина И.С. Сравнительная характеристика ошибок и трудностей диагностики острой пневмонии в догоспитальном периоде. Тер. арх. 1981; 10: 21–23.
21. Черемисина И.А. Частота патологии легких и уровень клинической диагностики в Санкт-Петербурге по данным аутопсий: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
22. Дворецкий Л.И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты. Рус. мед. журн. 1996; 4 (11): 684–694.
23. Манжосова А.А., Школьников С.А., Адлер Л.Е. и др. Анализ ошибок по госпитализации больных, доставленных бригадами скорой медицинской помощи в городские пульмонологические отделения (1997–2001). В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002. 207, № XXXVI.5.
24. Багрова Л.О., Просекова Т.Ю., Белых В.Н. Ошибки в диагностике пневмоний на догоспитальном этапе. В кн.: Сборник резюме 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2003. 193, № XXXV.I.
25. Черняев А.Л., Михалева Л.М., Никонова Е.В. Ошибки диагностики при патологии легких по данным аутопсий. Пульмонология 1996; 2: 75–78.
26. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний. Materia Medica 1995; 3 [4 (8)]: 19–26.
27. Крылов А.А., Шацкая Е.Г. Анализ летальных исходов и пути улучшения диагностики и лечения острых пневмоний. Клин. мед. 1995; 2: 26–29.
28. Хоружая В.А., Иванов В.Б., Сметкова Е.Б., Семакова Е.И. Анализ качества диагностики неспецифических заболеваний легких в стационарах области по данным патологоанатомических вскрытий. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 783.
29. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания. 3-е изд. / Под ред. А.И. Борохова. Смоленск: Русич; 1996.
30. Коваленко В.Л., Кононов А.В., Казачков Е.Л., Полосухин В.В. Хронический бронхит: Патогенез, диагностика, клиничко-анатомическая характеристика. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1998. 3–13.
31. Черняев А.Л., Михалева Л.М. Клинико-морфологическая диагностика хронического бронхита, эмфиземы легких и пневмосклероза. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 784.
32. Morrell M.T., Dunnill M.S. The postmortem incidence of pulmonary embolism in hospital population. Br. J. Surg. 1968; 55: 347–352.
33. Havig O. Pulmonary thromboembolism. Acta Chir. Scand. 1977; 24 (suppl. 478): 48.
34. Uhland H., Goldberg I.M. Pulmonary embolism: a commonly missed entity. Dis. Chest 1964; 45: 533–536.
35. Goldhaber S.Z., Hennekens C.H. Time trends in hospital mortality and diagnosis of pulmonary embolism. Am. Heart J. 1982; 104: 305–306.
36. Котельников М.В. Тромбоэмболия легочной артерии — Современные подходы к диагностике и лечению: Метод. Рекомендации. М.; 2002.
37. Волков В.А. Тромбоэмболия малого и большого круга кровообращения (по материалам Латвийского республиканского патологоанатомического бюро за 1976–1983 гг.) Арх. пат. 1985; 12: 51–54.

38. Коровина О.В., Мыслицкая Г.В. Рецидивирующая ТЭЛА как проблема пульмонологии. В кн.: Сборник резюме 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 2003. 194, № XXXV.5.
39. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. СПб.; 1996.
40. Davesa S.S., Silverman D.T., Young J.L. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States 1947–1984. J. Natl Cancer Inst. 1987; 79: 701–770.
41. Хмельницкий О.К., Манизер Н.М. Анализ материалов вскрытий умерших от опухолей в лечебных стационарах для взрослых г. Ленинграда за 1965–1969 гг. В кн.: Вопросы патологической анатомии: Научные труды ГИДУВа им. С.М. Кирова. Л.; 1971. 76–80.
42. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные поражения легких. Петрозаводск: Изд-во Петрозавод. ун-та; 1995.
43. Мальцев Ю.А. Ошибки диагностики рака легкого. В кн.: Научная конф. молодых ученых Хабаровского мед. ин-та. Хабаровск; 1973. 49–54.
44. Carvalho F.M., Palomo V., Widmer M.R. et al. Clinical diagnostic versus autopsy. Bol. Ofic. Sanit. Panam; 1991; 110 (3): 213–218.
45. Соловьева И.П. Дефекты диагностики туберкулеза легких в терапевтических клиниках. В кн.: Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 781.
46. Bloch A.B., Rieder H.L., Kelly G.D. et al. The epidemiology of tuberculosis in the United States; implications for diagnosis and treatment. Chest Med. 1989; 10 (3): 297–313.
47. Centers for Disease Control: Autopsy frequency — United States, 1980–1985. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 1988; 37: 191–194.
48. Берестова А.В., Соловьева И.П. Туберкулез как нозокомиальная инфекция. В кн.: Тезисы 2-го Съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. М.; 1999. 35–36.
49. Бабаева И.Ю. Диагностические ошибки при диссеминированном туберкулезе легких. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М.; 2002. 206, № XXXVI.2.

Поступила 06.04.05
© Черняев А.Л., 2005
УДК 616.24-07

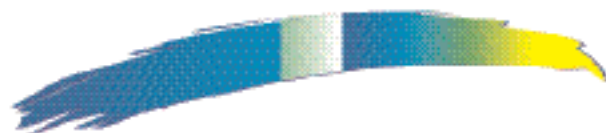
Прималан®

НОВЫЙ НЕСЕДАТИВНЫЙ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ



**ОКАЗЫВАЕТ
КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ**

- Эффективно блокирует периферические H1-гистаминовые рецепторы
- Ингибирует дегрануляцию тучных клеток
- Оказывает легкий антихолинергический эффект



- **НАИБОЛЕЕ ПОЛНО КОНТРОЛИРУЕТ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРСЕКРЕЦИИ**
- **ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ БЫСТРОЙ НАСТУПЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**
- **ПРЕКРАСНО КОНТРОЛИРУЕТ РИНОРЕЮ И ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ**
- **ЭФФЕКТИВНО УМЕНЬШАЕТ СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ И ЗУД ВЕК ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ КОНЬЮНКТИВИТЕ**
- **ВЫЗЫВАЕТ МОЩНЫЙ ПРОТИВОЗУДНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КРАПИВНИЦЕ**
- **ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ УДОБСТВОМ ДОЗИРОВАНИЯ**



Пяр Фазр

119048 Москва Усачева 33 стр. 1.
Тел.: (095) 745 26 50
Факс.: (095) 745 26 54



А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский, Р.С.Козлов, В.А.Руднов, С.В.Яковлев,
О.У.Стещук, Г.К.Решедько

Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей

Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ);
Федерация анестезиологов и реаниматологов России

A.G.Chuchalin, A.I.Sinopalnikov, L.S.Strachunsky, R.S.Kozlov, V.A.Rudnov, S.V.Yakovlev,
O.U.Stetsyuk, G.K.Reshedko

Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation

Введение

В настоящих рекомендациях представлена информация о начальной оценке и ведении взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП). Она не относится к ведению пациентов с выраженными нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекцией, лекарственной нейтропенией, после трансплантации органов, онкогематологическими заболеваниями).

В последние годы зарубежные специалисты предлагают рассматривать в данном разделе инфекционной патологии более широкое понятие — "пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи" (*healthcare-associated pneumonia*). Категория пациентов с данной нозологической формой включает в себя пациентов с НП; вентилятор-ассоциированными пневмониями (ВАП); пациентов с госпитализацией на период ≥ 2 сут. за предшествующие 90 дней; а также пациентов, находящихся в домах сестринского ухода и отделениях длительного наблюдения [1–3].

Однако в данных рекомендациях будут рассмотрены только принципы диагностики и терапии двух наиболее важных, четко определенных и хорошо изученных состояний — НП и ВАП.

Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существовавших подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), а также понимание того, что избыточное применение антимикробных препаратов (АМП) является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности.

Предлагаемые рекомендации направлены на решение следующих проблем:

- необходимость ограничения избыточного применения АМП на основе использования доказательных алгоритмов диагностики, эмпирической, деэскалационной терапии;
- потребность в снижении частоты неадекватного назначения АМП при НП, что является независимым фактором риска развития летального исхода.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладающих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к конкретному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности основных возбудителей НП в различных стационарах.

Настоящие рекомендации не подменяют собой решений, принимаемых лечащим врачом в каждом конкретном случае на основе комплексной оценки состояния пациента. Эти решения могут отличаться от указанных ниже алгоритмов.

Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Оценочная шкала степени доказательности данных, использованная при составлении настоящих рекомендаций, взята из Руководства Американского торакального общества (ATS) по лечению внебольничных пневмоний (табл. 1) [4].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут изменяться по мере возникновения новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественного течения НП.

Таблица 1

Шкала оценки уровня доказательности данных

Уровень доказательности	Определение
I (высокий)	Доказательства получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях
II (средний)	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (например, в исследованиях типа "случай–контроль" и пр.). К этой группе также относятся масштабные серии исследований, в которых проводился систематический анализ, и данные по новым методам терапии, полученные в нерандомизированных исследованиях
III (низкий)	Доказательства получены в отдельных исследованиях или являются мнением экспертов. В некоторых случаях рекомендации по терапии получены по результатам определения чувствительности при отсутствии клинических данных

Эпидемиология

НП занимает 2-е место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18 %) и является самой частой инфекцией (≥ 45 %) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Последнее, по крайней мере частично, может быть объяснено частотой инвазивных вмешательств (интубация трахеи и др.); одновременно следует учитывать и более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Согласно большинству исследований, частота НП составляет 0,5–1 % от общего числа госпитализированных пациентов и 15–25 % от находящихся в ОРИТ [2]. Данные о распространенности НП в Российской Федерации ограничены [6].

Особая категория НП у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), — так называемая ВАП — развивается у 9–27 % от общего числа интубированных [2].

Однако данные, характеризующие распространенность НП, не являются однозначными. Так, у пациентов с типичными симптомами НП (лихорадка, гнойное отделяемое из трахеобронхиального дерева, свежие очагово-инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме), клинический диагноз оказывается подтвержденным микробиологически менее чем в половине случаев [7]. При этом часть больных с отрицательными результатами микробиологического исследования, не получавших АМП, впоследствии выздоравливают, а у умерших при проведении аутопсии не удается обнаружить признаков пневмонии. Это позволяет предположить, что данные о частоте НП могут быть преувеличенными и включать в себя другие заболевания (инфаркт легкого, ателектаз и пр.).

Среди всех нозокомиальных инфекций НП характеризуется наибольшей летальностью, которая может достигать 30–70 % [2]. Впрочем, столь высокие показатели летальности могут вводить в заблуждение, поскольку у большого числа пациентов с НП имеются тяжелые сопутствующие заболевания, и пневмония не является непосредственной причиной смерти. Однако при этом очень сложно бывает определить так называемую атрибутивную летальность, т. е. непосредственно связанную с НП. Наличие множества сопутствующих факторов у большинства пациентов (предшествующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, сложные диа-

гностические и лечебные манипуляции) объясняют сложность (или невозможность) определения вклада НП в танатогенез в том или ином случае. Тем не менее согласно имеющимся данным атрибутивная летальность среди пациентов с НП колеблется от 10 % до 50 % [8, 9].

Определение

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.

Классификация

В настоящее время наибольшей известностью пользуется классификация, в основе которой лежат сроки развития НП, тяжесть течения, наличие или отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей (ПРВ).

В соответствии с ней выделяют виды НП:

- *раннюю НП*, возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители (см. табл. 2), чаще — чувствительные к традиционно используемым АМП, имеющую более благоприятный прогноз;
- *позднюю НП*, развивающуюся не ранее 6-го дня госпитализации, которая характеризуется более высоким риском наличия ПРВ и менее благоприятным прогнозом.

Однако пациенты с ранней НП с наличием следующих факторов риска также имеют высокий риск выделения ПРВ:

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение ≥ 2 дней в предшествующие 90 дней;

- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным ПРВ;
- наличие иммунодефицитного состояния и /или иммуносупрессивная терапия.

Такие пациенты должны получать эмпирическую АБТ, как и при поздней НП.

Основы патогенеза

Патогенез НП является мультифакторным, причем эти факторы нередко взаимодействуют между собой (рис. 1) [10]. Как известно, нижние отделы дыхательных путей (НОДП) обладают собственными механизмами противоинфекционной защиты, включая местный иммунитет, мукоцилиарный клиренс, кашель и др. Как и в случаях любой пневмонии, обязательным условием развития НП является преодоление этих защитных механизмов.

Важным для понимания основ патогенеза НП является и знание путей проникновения инфекции в НОДП:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;
 - аспирация нестерильного содержимого пищевода / желудка;
 - ингаляция микробного аэрозоля;
 - гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции;
 - непосредственное проникновение возбудителей в дыхательные пути.
- Очевидно, что патогенетическое значение упомянутых путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно; основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

Аспирация

Орофарингеальная колонизация и аспирация секрета ротоглотки

Колонизация ротоглотки *S. pneumoniae*, анаэробами, реже *H. influenzae* характерна для многих здоровых людей. Напротив, колонизация ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами, прежде всего *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, в норме встречается крайне редко. Однако вероятность орофарингеальной / трахеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и /или увеличении степени тяжести заболевания. При этом вероятность развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грамотрицательной флорой возрастает почти в 10 раз, по сравнению с пациентами без грамотрицательной колонизации.

Аспирация орофарингеального секрета может наблюдаться у здоровых лиц, особенно во время сна. Частота аспирации существенно возрастает при следующих явлениях:

- при нарушении сознания;
- расстройствах глотания;
- снижении рвотного рефлекса;
- замедлении опорожнения желудка;
- угнетении двигательной активности ЖКТ.

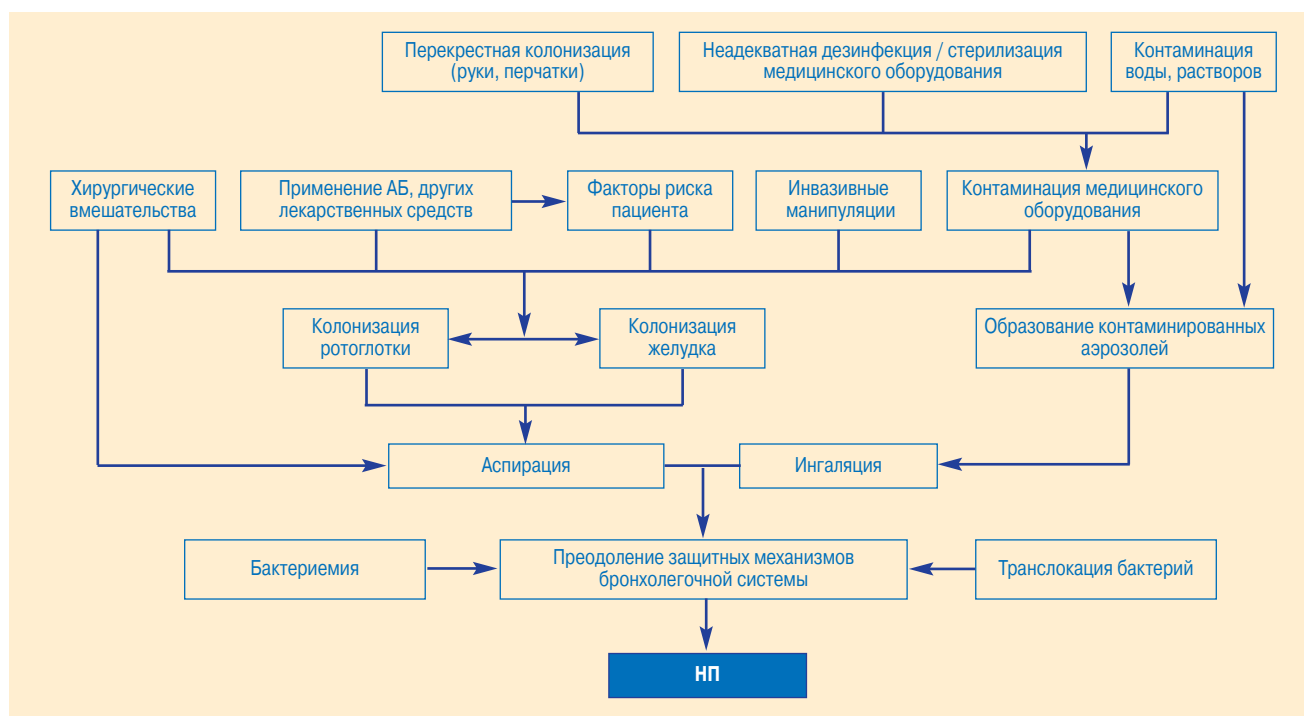


Рис. 1. Схема патогенеза НП [10]

Аспирация нестерильного содержимого пищевода / желудка

Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого (низкие значения pH). Колонизация желудка может произойти в следующих ситуациях:

- ахлоргидрия / гипохлоргидрия;
- недостаточное питание/голодание;
- энтеральное питание;
- прием лекарственных средств, повышающих pH желудочного содержимого (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Роль рефлюкса и аспирации нестерильного содержимого желудка в развитии НП существенно ниже, чем аспирация секрета ротоглотки.

Факторы риска НП

Выделяют следующие факторы риска развития НП (табл. 2) [11].

Общеизвестно, что риск развития НП возрастает после перенесенного оперативного вмешательства. Особенно это актуально для пациентов, перенесших вмешательства на органах грудной клетки и брюшной полости, для которых характерны развитие ате-

Таблица 2
Факторы риска развития НП [11]

Со стороны пациента
возраст
курение
заболевания органов дыхания (ХОБЛ, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, грипп)
прочие заболевания (сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм и пр.)
недостаточное питание
кома
травмы головы, другие нейрохирургические состояния, политравма
ожоги
метаболический ацидоз
любой очаг инфекции в организме, являющийся потенциальным источником гематогенного распространения
плохая гигиена полости рта

Связанные с медицинскими манипуляциями
длительная госпитализация
горизонтальное положение пациента на спине
интубация трахеи, повторные интубации, трахеостомия
искусственная вентиляция легких
медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, H ₂ -блокаторы, глюкокортикоиды, цитостатики и другая иммуносупрессивная терапия)
длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости)
фибробронхоскопия
наличие желудочного зонда и питание через него
энтеральное питание
использование венозных катетеров
перекрестное инфицирование

лектазов, а также послеоперационные боли, нарушающие мукоцилиарный клиренс.

Бронхоскопия является самостоятельным фактором риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ. Отчасти это может быть связано с тем, что продвигаемый через ротоглотку бронхоскоп вызывает колонизацию НОДП потенциально патогенными бактериями. Бронхоскоп может смещать бактерии, локализующиеся на биопленках, выстилающих слизистую бронхов. Помимо этого, нередко большие объемы жидкости, вводимые через бронхоскоп, затрудняют клиренс бактерий из НОДП. И хотя связь между бронхоскопией и колонизацией НОДП не является безусловной, тем не менее предлагается сдержанный подход к ее применению у пациентов, находящихся на ИВЛ [12].

Применение отдельных классов лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития НП. Так, седативные препараты увеличивают риск аспирации, снижают кашлевой рефлекс, способствуя тем самым застою бронхиального секрета. Наиболее демонстративны эти эффекты у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфагией. Применение антацидов и H₂-блокаторов, назначаемых с целью профилактики стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, приводит к повышению pH содержимого желудка, что благоприятствует бактериальной колонизации его слизистой оболочки. Применение сукральфата характеризуется меньшим риском развития ВАП.

Искусственная вентиляция легких

Имеются многочисленные доказательства 6–21-кратного возрастания риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ, равно как и связи между частотой НП и длительностью механической вентиляции. Нахождение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях нарушает многие защитные механизмы:

- затрудняет или полностью исключает отделение образующегося в норме бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и кашля;
- нарушает целостность эпителиальной выстилки трахеи;
- эндотрахеальная трубка представляет собой своеобразную ловушку для секрета, локализующегося выше раздуваемой манжеты, т. е. проксимальнее трахеи. Это может привести к колонизации ротоглотки нозокомиальными бактериями, и контаминированный секрет, просачиваясь между раздутой манжетой и стенкой трахеи, проникает в легкие.

Следует учитывать и возможность контаминации увлажнителя в контуре аппарата ИВЛ, в результате чего пациент ингалирует микробный аэрозоль.

На поверхности интубационной трубки часто образуются биопленки. Источниками бактерий являются поверхность кожи самого пациента, руки врача и медицинской сестры, медицинское оборудование

и пр. Биопленки усиливают аккумуляцию бактерий и обладают особыми механизмами устойчивости, снижающими эффективность АМП.

Введение эндотрахеальных трубок и желудочных зондов через рот является более предпочтительным, по сравнению с введением через нос, за счет снижения риска развития нозокомиального синусита и, возможно, НП.

К снижению вероятности аспирации бактерий из ротоглотки приводит ограничение использования седативных и подавляющих кашлевой рефлекс препаратов, а также поддержание давления в манжете эндотрахеальной трубки выше 20 см водного столба.

Развитие ВАП также может быть связано с колонизацией контура аппарата ИВЛ. Вследствие этого нужно соблюдать осторожность при проведении аппаратной ИВЛ с целью избежания попадания конденсата в НОДП.

Аспирация, положение пациента и энтеральное питание

Горизонтальное положение пациента на спине также может способствовать аспирации, что можно в значительной степени снизить путем его перемещения в полуплежачее положение. В рандомизированном исследовании было показано 3-кратное снижение частоты НП в ОРИТ у пациентов, получавших лечение в полуплежачем положении (под углом 45°), по сравнению с горизонтальным положением на спине [13].

Следует отметить прямую взаимосвязь частоты развития инфекций у пациентов в горизонтальном положении на спине с началом энтерального питания. Вероятнее всего, это связано с увеличением риска аспирации содержимого желудка. При раннем начале энтерального питания (например, с 1-го дня после интубации и начала ИВЛ) у пациентов, находящихся в критическом состоянии, при сравнении с поздним (например, на 5-й день интубации), риск развития ВАП в ОРИТ был значимо выше [14, 15]. Метаанализ показал значимое снижение риска развития НП в ОРИТ при постпилорическом кормлении (относительный риск — 0,76), по сравнению с желудочным [16].

Выводы

1. Аспирация микроорганизмов из ротоглотки, а также секрета, содержащего микроорганизмы, из области манжеты эндотрахеальной трубки являются первичными путями проникновения бактерий в НОДП (степень доказательности II).
2. К редким патогенетическим механизмам развития НП относятся ингаляция микробного аэрозоля, непосредственное попадание возбудителей НОДП, гематогенное распространение микроорганизмов из инфицированных венозных катетеров, транслокация бактерий из просвета ЖКТ (степень доказательности II).

3. Образование бактериальной биопленки в эндотрахеальной трубке с последующим формированием эмболов в дистальных отделах дыхательных путей может иметь значение в развитии ВАП (степень доказательности III).
4. Желудок и околоносовые синусы представляют собой потенциальные резервуары нозокомиальных патогенов, однако их роль в возникновении НП является противоречивой (степень доказательности II).

Диагностика

Несмотря на известные ограничения, клиническое обследование остается отправной точкой в диагностике НП, и данные других методов исследования (в т. ч. инвазивных) интерпретируются с учетом их способности снижать частоту ложноположительных клинических диагнозов НП.

Клиническая диагностика

Клиническая картина НП характеризуется появлением свежих очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, экспекторация гнойной мокроты и / или лейкоцитоз. В этой связи к числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести следующие:

1. Появление на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в легких.
2. Два из приведенных ниже критериев:
 - лихорадка $> 39,3^{\circ}\text{C}$;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 240$
3. Два из приведенных ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемая крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($< 4,0 \times 10^9 / \text{л}$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9 / \text{л}$), палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$);
 - гнойная мокрота / бронхиальный секрет (> 25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с малым увеличением — $\times 100$).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии диагностики НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, лекарственные реакции, легочные кровотечения, ОРДС и др. Указанные критерии могут оказаться слишком расплывчатыми и для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми или бронхолегочными заболеваниями. В работе, в которой диагностическим стандартом была гистология в сочетании с положительными результатами мик-

робиологического исследования образцов ткани легких, полученных при аутопсии, наличие легочного инфильтрата в сочетании с 2 из 3 клинических критериев обладало чувствительностью 69 % и специфичностью 75 % [7].

Для оценки вероятности наличия у пациента НП также может использоваться шкала клинической оценки инфекции легких (*Clinical Pulmonary Infection Score — CPIS*) [17], которая представляет собой балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров (табл. 3). Общая сумма баллов > 7 с высокой долей вероятности указывает на то, что определяемая у пациента клиническая симптоматика обусловлена инфекционным процессом в легких, а при показателе < 6 — диагноз НП является сомнительным. Шкала *CPIS* также может применяться для контроля динамики состояния пациента в процессе лечения и для принятия реше-

ния о необходимости изменения или возможности прекращения АБТ (см. ниже).

Всем пациентам должна быть выполнена рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях. Рентгенография дает возможность не только установить сам факт наличия очаговой инфильтрации легочной ткани (с определением ее локализации), но и оценить степень тяжести НП (мультилобарная инфильтрация, быстрое прогрессирование пневмонической инфильтрации, cavitation). Очевидна польза рентгенографии и в выявлении такого осложнения НП, как плеврит.

У всех пациентов должно быть проведено исследование содержания газов артериальной крови или пульсоксиметрия с определением сатурации (SaO_2).

Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает в себя исследование клинического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

Микробиологическое исследование крови является обязательным при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ следует произвести взятие 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные, коммерчески доступные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70%-ным этиловым спиртом, затем — 1–2%-ным раствором йода.

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать ≥ 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 25 % [18], а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжело больных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую находку удастся обнаружить и при исследовании образцов из НОДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования *свободно откашливаемой мокроты (СОМ)* (микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование) у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид материала признан основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследова-

Таблица 3
Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS) [17]

Показатель	Число баллов
Температура	
$\geq 36,5^\circ\text{C}$ или $\leq 38,4^\circ\text{C}$	0
$\geq 38,5^\circ\text{C}$ или $\leq 38,9^\circ\text{C}$	1
$\geq 39,0^\circ\text{C}$ или $\leq 36,0^\circ\text{C}$	2
Число лейкоцитов крови (в мм^3)	
$\geq 4\,000$ или $\leq 11\,000$	0
$< 4\,000$ или $> 11\,000$	1 + 1 (при наличии юных форм $\geq 50\%$)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, мм рт. ст.)	
> 240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Очаговый инфильтрат	2
Прогрессирование процесса в легких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
Общая сумма	
Оценка 7 и более баллов подтверждает диагноз пневмонии	

дования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением $\times 100$ обнаруживается > 25 нейтрофилов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения.

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

Трахеальный аспират (ТА) также обладает недостатками, аналогичными свободно откашливаемой мокроте. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Было показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводила к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ [19].

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является *эндотрахеальная аспирация (ЭТА)*. Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью — при чувствительности, достигающей 38–82 %, специфичность метода не превышает 72–85 % [20]. В связи с этим основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas spp.* в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной

оценке диагностически значимыми являются титры микробных тел $\geq 10^6$ КОЕ / мл.

Роль инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на НП остается противоречивой.

При исследовании образца, полученного при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол (106). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $> 10^4$ КОЕ составляют 63–100 % и 66–96 % соответственно [21].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью защищенной щетки (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании защищенного катетера-щетки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала щетка втягивается во внутреннюю канюлю, та — в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70%-ным раствором этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр $\geq 10^3$ КОЕ / мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86 % и 71–100 % соответственно [21]. Следует также отметить недоступность этого метода в Российской Федерации в настоящее время.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (мокрота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. Конечной точкой, определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В связи

Таблица 4
Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП

Качественные методы	Комментарии	Количественные методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	Эндотрахеальная аспирация	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^6$ КОЕ / мл
Свободно откашливаемая мокрота	Обязательно проведение оценки качества мокроты	Бронхо-альвеолярный лаваж	Диагностически значимый титр микробных тел $> 10^4$ КОЕ / мл
Трахеальный аспират	Достоверность результатов повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	Защищенные щетки	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^3$ КОЕ / мл
Диагностический торакоцентез	При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм или при тяжелом состоянии пациента		

с этим важно подчеркнуть, что в настоящее время только в 1 рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ), по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов [19].

Недавно проведенный метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований (628 пациентов), в которых оценивалась роль инвазивных методов диагностики ВАП, показал, что их использование не влияло на летальность, однако приводило к снижению частоты назначения АМП [22].

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм или при тяжелом состоянии пациента, прежде всего для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического плеврита. Исследование плевральной жидкости должно включать в себя определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, pH, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму, на кислотоустойчивость, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

Серологические исследования имеют ограниченную диагностическую ценность и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП не используются. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например, легионеллезной инфекции.

Выводы

1. Адекватная микроскопия окрашенного по Граму мазка свободно откашливаемой мокроты или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и увеличения диагностической ценности шкалы CPIS (степень доказательности II и III).
2. Наличие нового или прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с 2 из 3 клинических признаков (температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоза / лейкопении, гнойного отделяемого из дыхательных путей) являются наиболее точными клиническими критериями для начала эмпирической АБТ (степень доказательности II).
3. При использовании клинической стратегии повторный анализ необходимости проведения АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатах количественного исследования материала из НОДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (степень доказательности II).
4. Оценка по модифицированной шкале CPIS < 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительной

валидации для пациентов с ВАП (степень доказательности I).

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при изучении образцов, полученных ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причем каждый из этих методов имеет определенный диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (степень доказательности II).

Этиология

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5) и иметь полимикробный характер [3]. НП и ВАП наиболее часто вызываются аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Однако в последнее время отмечается увеличение частоты НП, вызываемых грамположительными бактериями, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 6). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. cepacia*, варьируется в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз свидетельствует о необходимости проведения локального эпидемиологического надзора за этиологией и антимикробной резистентностью.

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с ВАП.

НП, вызванная несколькими возбудителями, чаще возникает у взрослых пациентов с ОРДС.

Роль *L. pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями и, в частности, после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, является очень низкой. Аналогично, у пациентов без иммунодефицитов НП, вызванные грибами, в т. ч. *C. albicans*, практически не встречаются.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата скорее свидетельствует о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria spp.*, грибы.

Выводы

1. Большинство НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (степень доказательности I).

Таблица 5
Этиология НП [2]

Основные возбудители НП	Частота встречаемости / вид НП	Частота встречаемости при ВАП	Полирезистентные штаммы
Грамотрицательные возбудители			
<i>P. aeruginosa</i>	Часто / поздняя	Часто	Часто
Enterobacteriaceae:			
<i>E. coli</i>	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Редко
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС-)*	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Редко
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+)*	Часто / поздняя	Варируется	Часто
<i>Enterobacter spp.</i>	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Редко
<i>S. marcescens</i>	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Редко
<i>Acinetobacter spp.</i>	Варируется / поздняя	Варируется	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варируется / Ранняя	Варируется	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варируется / поздняя	Варируется	Нет
Грамположительные микроорганизмы			
Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто / поздняя	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варируется / Ранняя	Варируется	Варируется
Анаэробы	Редко / Ранняя	Редко	Нет
Грибы			
<i>Candida spp.</i>	Редко / поздняя	Редко	Редко
<i>A. fumigatus</i>	Редко / поздняя	Редко	Нет
Вирусы			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

Примечание: * — БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра.

- Большинство НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) и грамположительными кокками (*S. aureus*) (степень доказательности II).
- Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (степень доказательности II).
- Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулаза-негативные стафилококки, *Neisseria spp.* не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (степень доказательности III).
- Распространенность полирезистентных возбудителей варьируется в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчер-

кивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (степень доказательности II).

- Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (степень доказательности II).

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения.

Важным является периодическое обновление этих данных, т. к. резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

Вследствие наличия значительных вариаций в профилях резистентности не только в регионе, но и в пределах города представление данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП нецелесообразно.

Таблица 6
Факторы риска некоторых возбудителей НП [2]

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter spp.</i>
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i> (БЛРС+) <i>Acinetobacter spp.</i>
Аспирация	Анаэробы

Наиболее обоснованным является предоставление рекомендаций о необходимости знания наличия / отсутствия резистентности к определенным АМП в локальных условиях.

Pseudomonas aeruginosa

Данный микроорганизм обладает способностью выработки резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем у 30–50 % пациентов она развивается при проведении монотерапии.

Вследствие этого для проведения адекватной эмпирической терапии НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать резистентность к следующим АМП:

- пенициллины с антисинегнойной активностью (например, пиперацillin);
- цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим, цефоперазон, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин);
- аминогликозиды (гентамицин, амикацин, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП).

Acinetobacter spp.

Acinetobacter spp. также обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надежной активностью в отношении *Acinetobacter spp.* обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактам-содержащие препараты (цефоперазон / сульбактам, ампициллин / сульбактам) и полимиксин Б.

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать резистентность к следующим препаратам:

- цефалоспорины III–IV поколения (цефтриаксон или цефотаксим или цефтазидим или цефепим);
- сульбактам-содержащие β-лактамы (цефоперазон / сульбактам или ампициллин / сульбактам);
- карбапенемы (имипенем или меропенем);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин);
- аминогликозиды (гентамицин или амикацин).

Enterobacteriaceae

Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, является наиболее значимым для адекватного выбора АМП. Несмотря на то, что практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, наиболее часто она встречается у *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющихся одними из основных возбудителей НП.

Кроме того, у представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует знать наличие резистентности к следующим АМП:

- ингибиторзащищенные пенициллины (например, амоксициллин / клавуланат);
- цефалоспорины III–IV поколения (например, цефтазидим);
- карбапенемы (например, имипенем);
- фторхинолоны (например, цiproфлоксацин);
- аминогликозиды (гентамицин и амикацин).

Особое внимание среди *Enterobacteriaceae* следует уделять микроорганизмам, продуцирующим хромосомные β-лактамазы (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*). Особенностью этой подгруппы является более высокая чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

Staphylococcus aureus

Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, обуславливающая также устойчивость ко всем β-лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причем до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов.

Среди других препаратов, важно знать чувствительность *S. aureus* к следующим препаратам:

- фторхинолоны (например, левофлоксацин);
- антифолаты (ко-тримоксазол).

Следует отметить, что методика определения чувствительности является очень важной для получения достоверных результатов. В 2004 г. в России были опубликованы методические указания МУК 4.2.1890-04 "Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам", в которых детально описаны необходимые материалы и реагенты, а также контроль качества при определении чувствительности [23].

Общие подходы к ведению пациентов с НП

Все мероприятия, необходимые при ведении пациента с НП, можно подразделить на 3 группы:

1. Диагностические исследования, направленные на решение следующих вопросов:
 - уточнение нозологического диагноза (исключение синдромосходных заболеваний);
 - идентификация возбудителя;
 - оценка тяжести заболевания.
2. Неотложное начало адекватной АБТ (после взятия материала для микробиологического исследования).
3. Дополнительные мероприятия:
 - профилактика эндогенного и экзогенного инфицирования;
 - симптоматическая и патогенетическая терапия;
 - профилактика / коррекция полиорганной недостаточности и / или септического шока.

Во всех случаях подозрения на НП проводится тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска НП, наличия резистентных возбудителей и физическое обследование.

На основании данных анамнеза, физического обследования и других методов исследования можно оценить тяжесть течения заболевания для определения места лечения пациента (ОРИТ или соматическое отделение) и тактики эмпирической АБТ.

Критерии тяжелого течения НП:

- необходимость лечения в ОРИТ;
- потребность в ИВЛ;
- многодолевое поражение или деструкция легочной ткани или быстрая отрицательная динамика на рентгенограмме;
- признаки тяжелого сепсиса или шока;
- показатели артериального давления (АД): < 90 мм рт. ст. — для систолического, и < 60 мм рт. ст. — для диастолического АД;
- признаки острой почечной недостаточности (диурез < 20 мл / ч и / или креатинин крови > 177 мкмоль / л и / или потребность в гемодиализе);

- потребность в вазопрессорах более 4 ч;
- ОРДС;
- выраженная гипоксемия $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 240$;
- нарушение сознания.

Для оценки тяжести пневмонии и прогноза возможно также использование шкалы *CPIS* (см. выше) или *APACHE II* (табл. 7).

Правила заполнения и подсчета результата по шкале *Apache II*

1. Заполняется на каждого пациента при поступлении в ОРИТ.
2. Оценка по шкале *Apache II* подсчитывается путем сложения $A + B + C$.
3. Обведите нужную Вам цифру при заполнении разделов шкалы.
 A — оценка физиологического состояния пациентов — сумма 12 пунктов физиологической оценки, включая оценку неврологического статуса (15 минус результат по шкале Глазго);

Таблица 7
Шкала клинической оценки тяжести состояния пациента *APACHE II* [24, 25]

Ф.И.О. пациента: _____ Возраст (полных лет): _____

Параметр	Верхняя граница отклонений				Нижняя граница отклонений				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Ректальная температура, °C	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Среднее АД мм. Hg (диаст. АД × 2 + систол. АД): 3	≥ 160	130–159	110–129		70–10°		50–69		≤ 49
ЧСС	≥ 180	140–179	110–139		70–10°		55–69	40–54	≤ 39
Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанное)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Оксигенация: A–aDO ₂ или PaO ₂ мм Hg									
a) *FiO ₂ ≥ 0,5 регистрировать A–aDO ₂ **A–aDO ₂ = (FiO ₂ × 713) – PaCO ₂ – PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200				
б) FiO ₂ < 0,5 регистрировать только PaO ₂					> 70	61–70		55–60	< 55
Только при отсутствии газов крови определять содержание CO ₂ в венозной крови, моль / л	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	< 15
pH артериальной крови	≥ 7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	≤ 7,15
Na, моль / л	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
K, моль / л	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		≤ 2,5
Креатинин сыворотки, мкмоль / л Оценка удваивается при острой почечной недостаточности	≥ 309	177–308	133–176		53–132		< 53		
Гематокрит, %	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		< 20
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		< 1
Оценка комы по шкале ГЛАЗГО Оценка = 15 — сумма баллов									
A = общая оценка физиологического состояния (сумма вышеперечисленных 12 пунктов)									

Общая Оценка $A =$ _____ баллов $B =$ _____ баллов $C =$ _____ баллов
 $A + B + C =$ _____ баллов (если пациент на ИВЛ поставьте V рядом с оценкой)

Примечание: * — FiO_2 — содержание O_2 во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100%-ное содержание O_2); ** — $A - a\text{DO}_2$ — артерио-альвеолярная разница.

В — оценка возраста;

С — оценка сопутствующих заболеваний.

Шкала Глазго для оценки комы

I. Глаза открываются	Спонтанно	+4
	На обращение	+3
	На боль	+2
	Не реагируют на раздражители	+1
II. Двигательная активность	Выполняет команды	+6
	Реагирует и локализует боль	+5
	Сгибательные рефлекс	+4
	Декортикационная ригидность	+3
	Децеребрационная ригидность	+2
	Нет ответа	+1
III. Словесный ответ (самостоятельное дыхание)	Ориентируется и может отвечать на вопросы	+5
	Дезориентирован, но может отвечать на вопросы	+4
	Отдельные слова	+3
	Нечленораздельные звуки	+2
	Не реагирует	+1
Если пациент находится на ИВЛ, то отметьте знак V в пункте III и рядом с заключительной оценкой по шкале <i>Apache</i>		V
Сумма баллов по шкале Глазго		
15 — сумма баллов по шкале Глазго		

В — оценка возраста

Возраст	Оценка
≤ 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥ 75	6

С — Оценка сопутствующих заболеваний

Если у пациента имеется сопутствующее заболевание с тяжелым нарушением функции или иммунодефицитное состояние, поставьте следующую оценку:

- для не оперированных пациентов или оперированных по экстренным показаниям — 5
- для оперированных в плановом порядке — 2.

Под сопутствующим заболеванием нужно понимать следующее:

У пациента должны быть признаки органной (хотя бы одной из перечисленных ниже систем) или иммунологической недостаточности до поступления в стационар, и они должны подтверждаться следующими критериями:

- Печень.** Например: объективные признаки цирроза и симптомы портальной гипертензии; кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; печеночная недостаточность/энцефалопатия/кома в анамнезе
- Сердечно-сосудистая система.** Сердечная недостаточность IV класса по классификации *NYHA*: дискомфорт при любой физической нагрузке

и наличие признаков сердечной недостаточности в покое.

- Дыхательная система.** Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания, приведшие к тяжелым ограничениям, например: пациент не может подниматься по лестнице или выполнять домашнюю работу; хроническая гипоксия, гиперкапния, полицитемия, легочная гипертензия (> 40 мм рт. ст.), необходимость в ИВЛ.
- Почки.** Пациенты, которым постоянно проводится диализ.
- Иммунная система.** Пациенты, получающие лечение, которое снижает резистентность организма к инфекции, например: иммуносупрессия вследствие химиотерапии, лучевой терапии, длительного курса стероидов или недавний прием высоких доз стероидов, наличие заболеваний, снижающих резистентность организма к инфекциям (лейкоз, лимфома, ВИЧ-инфекция).

Если НП расценена как тяжелая, лечение пациентов целесообразно проводить в ОРИТ. При уточнении нозологического диагноза НП следует немедленно начать эмпирическую АБТ, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается достоверным ухудшением прогноза и повышением летальности заболевания [26–29]. До первого введения АМП необходимо взять материал для микробиологического исследования.

Диагностические мероприятия в процессе лечения НП будут определяться исходной степенью тяжести, динамикой состояния пациента в процессе лечения, наличием сопутствующей патологии.

Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, формула, тромбоциты) выполняется регулярно с интервалом 2–4 дня; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, АСТ, АЛТ, альбумин и др.) при тяжелом течении НП — с интервалом 2–3 дня или, по мере необходимости, при нетяжелом течении — через 5–7 дней в случае изменений в первом из анализов. Важным показателем для оценки динамики НП является исследование газов артериальной крови или пульсоксиметрия, которые при тяжелой НП следует проводить ежедневно.

Повторное проведение микробиологического исследования мокроты у пациентов вне ОРИТ нецелесообразно, в случае неэффективности АБТ показано выполнение ЭТА или БАЛ.

Проведение повторной рентгенографии органов грудной клетки показано в случае ухудшения состояния или неэффективности АБТ по решению лечащего врача. В том случае, если лечение оказалось эффективным, контрольное рентгенологическое исследование проводится через 2–3 нед. Специальные методы исследования (томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование) используются для исключения кавитации и плеврального выпота.

В связи с отсутствием аргументированных доказательств, полученных в контролируемых исследованиях, нет необходимости использования в терапии НП иммуномодуляторов (Т-активин, тималин, тимоген, ронколейкин, вобэнзим), ингибиторов протеаз, синтетических эндорфинов (даларгин), актовегина, цитохрома С, иммуноглобулинов для подкожного и внутримышечного введения.

Антибактериальная терапия НП

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить 2 важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- 1) обеспечение адекватной АБТ;
- 2) сокращение нерационального и избыточного применения АМП у данной категории пациентов [30].

Для выполнения 1-го из указанных правил необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение эмпирической АБТ, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных о профиле их резистентности к АМП.

На сегодняшний день несомненно, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является незамедлительное назначение эффективной эмпирической АБТ. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ его изменения в процессе лечения уже не могут благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с НП [24–27].

Для реализации второго правила АБТ в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как улучшение качества диагностики НП и отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе НП; административные ограничения на назначения антибиотиков (АБ) (это позволяет уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов); тактика деэскалации (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий); сокращение общей длительности курса АБТ на основании регулярного контроля над состоянием пациента и результатов микробиологического исследования [28].

Краткая характеристика препаратов для лечения НП

В-лактамы

Пенициллины

Из пенициллинов в настоящее время на российском рынке нет препаратов, обладающих достаточной активностью против основных возбудителей НП. Антистафилококковые пенициллины (например, оксациллин) обладают клинически значимой актив-

ностью только в отношении *Staphylococcus spp.*, однако во многих ОРИТ отмечается высокая частота выделения *MRSA*, резистентным ко всем β-лактамам и ко многим другим классам АМП (полирезистентные стафилококки).

Ингибиторозащищенные пенициллины

Из ингибиторозащищенных пенициллинов можно рекомендовать применение амоксициллина / клавуланата, ампициллина / сульбактама, тикарциллина / клавуланата и пиперациллина / тазобактама. Эти препараты активны как в отношении пневмококков, так и пенициллинорезистентных *S. aureus*. Кроме этого, они активны и в отношении анаэробов, что следует учитывать в тех случаях, когда нельзя исключить аспирационный синдром.

Несомненным достоинством ампициллина / сульбактама является его активность против *Acinetobacter spp.*, что обусловлено антимикробной активностью сульбактама в отношении данного микроорганизма.

Тикарциллин / клавуланат обладает высокой активностью в отношении *P. aeruginosa*, активен против *S. maltophilia* и некоторых штаммов *B. cepacia*.

Пиперациллин / тазобактам, кроме высокой активности против *P. aeruginosa*, самый активный из препаратов этой группы в отношении *Enterococcus spp.*

Микробиологические ограничения

Все ингибиторозащищенные пенициллины не действуют на *MRSA*, *Legionella spp.* Обладают активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих грамотрицательных бактерий, однако нет достоверных данных об их клинической эффективности.

Цефалоспорины

Из цефалоспоринов при лечении НП используются только препараты III–IV поколений. Эти АБ с практической точки зрения целесообразно разделить на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антисинегнойной активности. Цефотаксим и цефтриаксон такой активностью не обладают, в отличие от цефтазидима, цефоперазона и цефепима. По антисинегнойной активности последние можно расположить следующим образом: цефоперазон < цефтазидим = цефепим. К достоинствам последнего следует отнести его более высокую активность в отношении *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* и *Serratia spp.*, по сравнению с цефалоспоринами III поколения, что следует принимать во внимание в стационарах с преобладанием этих возбудителей.

Микробиологические ограничения

Не действуют на *MRSA*, на БЛРС-продуцирующие грамотрицательные бактерии. Наибольшей активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов обладает цефепим, однако клиническое значение этого феномена остается неясным.

Кроме того, цефалоспорины неактивны в отношении *Legionella spp.*

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Данная группа представлена только одним препаратом — цефоперазоном / сульбактамом, который имеет более широкий спектр активности, чем цефоперазон и другие цефалоспорины. *In vitro* он действует на многие БЛРС-продуцирующие микроорганизмы, анаэробы, *Acinetobacter spp.* (за счет сульбактама).

Карбапенемы

В России из препаратов данной группы при лечении НП используются имипенем и меропенем. С практической точки зрения, важнейшее значение имеет активность этих препаратов в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, они активны в отношении *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* и анаэробов. Их нельзя применять совместно с другими β-лактамами, но можно комбинировать с фторхинолонами, амикацином, линезолидом.

Новым препаратом этой группы является эртапенем, преимущество которого состоит в возможности однократного применения. С практической точки зрения, следует помнить, что он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Микробиологические ограничения

Не действуют на *MRSA*, *Legionella spp.*

Другие β-лактамы

Из других β-лактамов может применяться азтреонам, обладающий активностью только против грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. Следует помнить, что, как пенициллины и цефалоспорины, он разрушается БЛРС.

Аминогликозиды

Из аминогликозидов наиболее важным препаратом является амикацин. Это связано с тем, что в России грамотрицательные бактерии в большинстве случаев обладают перекрестной резистентностью к другим аминогликозидам (гентамицину, тобрамицину и нетилмицину).

В последнее время значение аминогликозидов существенно снизилось не только из-за роста резистентности к ним, но также в результате появления данных, свидетельствующих о том, что применение препаратов этой группы не приводит к повышению эффективности терапии [31, 32]. Кроме того, аминогликозиды достаточно сложно дозировать (доза рассчитывается в мг / кг, с учетом должной массы тела, функции почек и пр.), требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга, который недоступен большинству лабораторий.

С практической точки зрения, следует помнить, что всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить однократно внутривенно капельно.

Фторхинолоны

Среди препаратов этой группы наиболее широкое распространение получили ципрофлоксацин и левофлоксацин, которые обладают хорошей активностью против грамотрицательных аэробных бактерий, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* (за исключением *MRSA*), *Legionella spp.*, причем левофлоксацин более активен, чем ципрофлоксацин, в отношении *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.* и *Mycoplasma spp.* Самым активным в отношении *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* среди фторхинолонов является моксифлоксацин, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

Макролиды

Значение этих препаратов при лечении НП невелико: они могут использоваться только при доказанной атипичной этиологии в качестве одного из компонентов комбинированной терапии. Однако и эта сфера их применения сокращается в результате использования фторхинолонов в клинической практике, спектр активности которых включает в себя как типичных, так и атипичных возбудителей.

Ванкомицин

Ванкомицин обладает доказанной эффективностью в отношении *MRSA*. Ванкомицинорезистентные *S. aureus* описаны только в США (3 штамма), однако в России у грамположительных бактерий резистентность не описана.

Оксазолидиноны

Из препаратов нового класса оксазолидинонов в клинической практике в настоящее время используется линезолид, основное клиническое значение которого заключается в активности в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, включая *MRSA* и ванкомицинорезистентные *Enterococcus spp.* (*VRE*). Преимуществом этого препарата является наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм, причем биодоступность последней составляет около 100 %.

Препараты других групп

Основное значение ко-тримоксазола заключается в его активности в отношении *S. maltophilia*, обладающей природной полирезистентностью, включая карбапенемы. Кроме этого, данный препарат иногда обладает активностью в отношении *MRSA*, но его назначение в случае инфекции, вызванной этим возбудителем, возможно только после подтверждения чувствительности *in vitro*.

Значение полимиксина Б определяется его уникальной активностью в отношении полирезистент-

Таблица 8
Эмпирическая АБТ ранней (< 5 дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска наличия ПРВ [2]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) ИЛИ β-лактамы без антисинегнойной активности (амоксциллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам) ИЛИ левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин ИЛИ карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем)
<i>H. influenzae</i>	
<i>S. aureus</i>	
Энтеробактерии	
<i>E. coli</i>	
<i>K. pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>S. marcescens</i>	

ных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Однако проблемой его применения является спектр нежелательных реакций, а также отсутствие доказательных данных по клинической эффективности при НП. В настоящее время также идут работы по оптимизации режима дозирования и разработке критериев чувствительности.

Комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. С одной стороны, появление препаратов ультраширокого спектра действия (например, карбапенемов), обладающих активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации АМП [29, 30] свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, уменьшение риска развития резистентности, например, у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* при проведении комбинированной АБТ, теоретическая возможность синергизма между некоторыми АМП (например, β-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Наиболее обоснованным представляется следующий подход к назначению АБТ в зависимости от сроков развития НП. При ранней НП, развившейся у пациентов без факторов риска, рекомендуется проведение монотерапии. При поздней НП или НП, развившейся у пациентов с факторами риска (находящихся в домах престарелых, отделениях гемодиализа), использование комбинации АМП является более оправданным, по крайней мере, до идентификации возбудителя и определения его чувствительности. При этом, например, при использовании аминогликозидов, их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения.

Предлагаемые схемы эмпирической АБТ представлены в табл. 8 и 9.

Пути введения

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. Некоторые АМП хорошо проникают в легочную ткань, достигая высоких концентраций (например, фторхинолоны и линезолид), другие (например, ванкомицин) — плохо. Следует также помнить, что эф-

Таблица 9
Эмпирическая АБТ поздней (> 5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска наличия ПРВ [2]

Возможные возбудители	Комбинации АБ
<i>P. aeruginosa</i>	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) ИЛИ карбапенемы с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) ИЛИ β-лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, тикарциллин / клавуланат) ПЛЮС фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин) или амикацин ПЛЮС линезолид или ванкомицин (при наличии факторов риска MRSA)
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС)*	
<i>Acinetobacter spp.*</i>	
<i>L. pneumophila*</i>	
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	линезолид или ванкомицин (при наличии факторов риска MRSA)

Примечание: * — при наличии БЛРС-продуцирующего штамма (например, *K. pneumoniae*) или подозрении на *Acinetobacter spp.*, оптимальным выбором является карбапенем. При подозрении на *L. pneumophila* в качестве одного из компонентов терапии предпочтение следует отдавать фторхинолону (а не аминогликозиду).

фективность некоторых АМП (например, β -лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, что требует частого введения или назначения их в виде постоянной инфузии. Эффективность других АМП (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т. е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, при однократном введении правильно рассчитанной суточной дозы аминогликозидов (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 10.

В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью тера-

пии и без нарушения функции ЖКТ возможно пероральное назначение препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида) — т. н. "ступенчатая терапия".

Перспективным подходом также является назначение β -лактамов методом постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина Б. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в легочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина Б), требуется получение более достоверных доказательств для определения возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Таблица 10
Дозы внутривенных АМП для эмпирической АБТ НП (включая позднюю ВАП или при наличии факторов риска ПРВ) у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	1–2 г 3 раза в сут.
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в сут.
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сут.
Цефтазидим	2 г 3 раза в сут.
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сут.
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сут. или 1 г 3 раза в сут.
Меропенем	1 г 3 раза в сут.
Эртапенем	1 г 1 раз в сут.
Ингибиторозащищенные β-лактамы	
Амоксициллин / клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сут.
Ампициллин / сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сут.
Пиперацillin / тазобактам	2,25 – 4,5 г 3–4 раза в сут.
Тикарциллин / клавуланат	3,1 г 3–4 раза в сут.
Цефоперазон / сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сут.
Другие β-лактамы	
Азтреонам	1–2 г 3–4 раза в сут.
Аминогликозиды	
Гентамицин	5 мг/кг в сут.*
Амикацин	15–20 мг / кг в сут.*
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сут.
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сут. или 400 мг 3 раза в сут.
Левофлоксацин	500–750 мг 1 раз в сут.
Препараты с активностью против MRSA	
Ванкомицин	15 мг / кг 2 раза в сут. **
Линезолид	600 мг 2 раза в сут.

Примечание: * — остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть < 1 мкг / мл и < 4–5 мкг / мл соответственно; ** — остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг / мл.

Длительность терапии

Традиционно рекомендуемая длительность терапии НП составляла 14–21 день. В то же время было показано, что при ВАП значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 6 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* [33].

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с ВАП по шкале CPIS в динамике, было показано, при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дням терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [34, 35].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, показывающими, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с ВАП приводило к одинаковой эффективности лечения [36].

В одном из недавно завершенных рандомизированных контролируемых исследований за счет внедрения тактики быстрой (в течение 48 ч) отмены АБ у пациентов с ВАП при разрешении клинических симптомов инфекционного поражения легких удалось сократить длительность лечения до 5,8 дней при пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями, даже несмотря на выделение резистентных штаммов этих микроорганизмов [37].

Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, коли-

чество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем. Клиническое улучшение обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода времени в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжелой НП, так как при этом часто отмечается первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата > 50 % в течение ближайших 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого плеврального выпота.

Существенную помощь в клинической оценке динамики состояния пациента с НП может оказать использование шкалы CPIS [17].

Коррекция антибиотикотерапии

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической АБТ.

Препараты и их комбинации, рекомендуемые для терапии НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 11.

Однако микробиологические критерии, указывающие на необходимость изменения терапии, четко не определены. Следует помнить, что проводимая терапия должна изменяться только в том случае, если не отмечается клинического улучшения состояния пациента.

Дезэскалация терапии

Кроме этого, терапия может быть изменена на АБ более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), или, если выделенный возбудитель чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, выделена *E. coli*, чувствительная к амоксициллину / клавуланату, при эмпирическом назначении карбапенема).

Подобная тактика, получившая название дезэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в т. ч. НП [38]. Основным затруднением в

Таблица 11
Выбор АМП для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативная терапия
<i>E. coli</i> (БЛРС–)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы
<i>E. coli</i> (БЛРС+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон / сульбактам ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС–)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон / сульбактам ± АГ
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Morganella spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Цефепим	Карбапенемы ± АГ ФХ ± АГ
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепим или цефтазидим или цефоперазон ± АГ или цiproфлоксацин или левофлоксацин	Цiproфлоксацин или левофлоксацин или карбапенемы ± АГ
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон / сульбактам или карбапенемы ± АГ	Цефепим или цефтазидим или ФХ ± АГ
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин / клавуланат
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин, цефазолин, амоксициллин / клавуланат	ФХ или клиндамицин
Метициллино-резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин или ко-тримоксазол + рифампицин или ФХ
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цефтриаксон или цефепим	Левофлоксацин или моксифлоксацин или амоксициллин / клавуланат
<i>Legionella spp.</i>	Цiproфлоксацин, левофлоксацин или моксифлоксацин	Эритромицин + рифампицин

Примечание: использованные сокращения: АГ — аминогликозиды; БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра; ИЗП — ингибиторозащитные пенициллины; ФХ — фторхинолоны; ЦС — цефалоспорины.

данном случае представляется скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират и пр.).

Деэскалация терапии на основании результатов количественного микробиологического исследования эндотрахеального аспирата или материала, полученного при бронхоскопии (БАЛ или с использованием ЗЩ), оказалась возможной в 31,4 % случаев, причем способ получения материала не оказывал влияния на возможность смены АБТ [39].

Деэскалация терапии во многом определяется структурой возбудителей НП и их резистентностью. Так, деэскалацию удалось провести только в 2,7 % случаев при выделении из респираторных образцов грамотрицательных неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), и в 49,3 % — при обнаружении других возбудителей [39].

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия ПРВ и с ВАП стартовой комбинированной терапии, включающей в себя 3 АМП, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у пациентов с ВАП удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену 1 препарата у 36,5 % и 2 — у 61,5 % пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации АБТ была достигнута, несмотря на то, что в 25 % случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4 % — *MRSA*, и не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дня (в контрольной группе — 14,8 дня) [40].

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения АБТ при лечении пациентов с ВАП, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто — менее чем в 20 % случаев. Эскалация (т. е. усиление терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с такой же частотой — в 15 % случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто ВАП была вызвана *P. aeruginosa*, что было также основной причиной эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе пациентов, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила почти 50 %, в сравнении с 16 % — среди пациентов, у которых была проведена деэскалация ($p = 0,001$) [41]. Это еще одно косвенное подтверждение необходимости начинать эмпирическую терапию ВАП с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалации в России являются сложности с достоверным определением

чувствительности к АМП в микробиологических лабораториях. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Учитывая объективные трудности дифференциальной диагностики при обнаружении инфильтративных изменений в легких, особенно у пациентов ОРИТ, а также бесспорную важность раннего назначения адекватной АБТ в случае НП, в рандомизированном клиническом исследовании был предложен рациональный практический подход к назначению АМП у данного контингента пациентов. Путем исходной оценки состояния пациентов по шкале *CPIS* (< 6 баллов) была выделена группа пациентов с низкой вероятностью ВАП. Результаты лечения оказались одинаковыми при назначении АБ коротким курсом (в течение 3 дней) и при проведении "классической" терапии АБ в течение 10–21 дня, причем в 1-й группе частота суперинфекций ПРВ была достоверно ниже [33]. Подобный подход позволяет существенно сократить затраты на АМП и уменьшить риск возникновения резистентности.

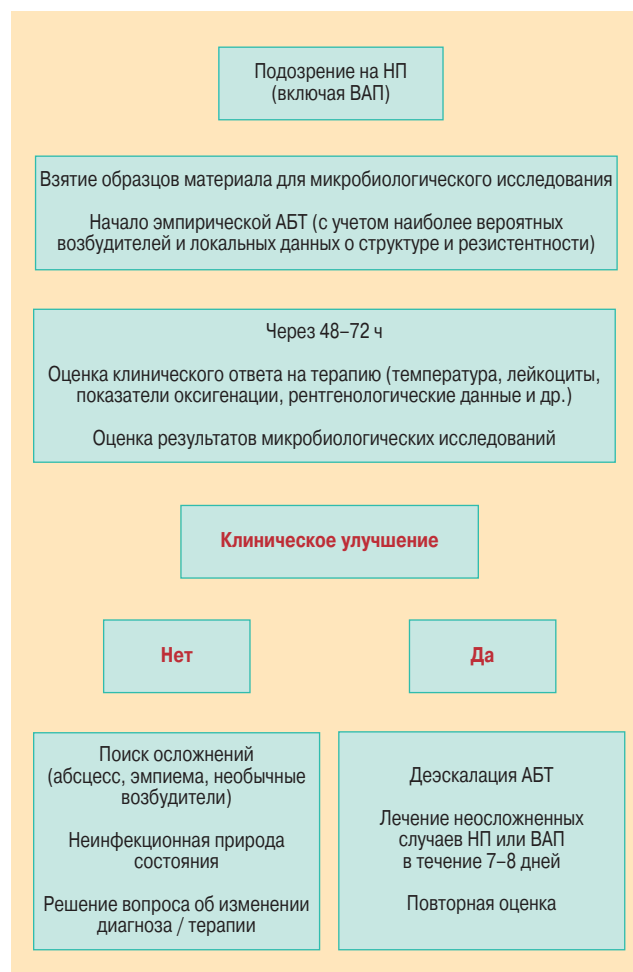


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая ВАП) [3]

Таким образом, клиническая оценка состояния пациента в динамике является основным критерием для решения вопроса о необходимости/возможности изменения или прекращения АБТ (рис. 2) [3].

Исходы

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения могут отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Исход лечения НП с микробиологических позиций оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей.

Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция (появление нового возбудителя), рецидив (элиминация с последующим появлением первоначального возбудителя) или персистенция.

Выводы

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую АБТ, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (степень доказательности I и II).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование АМП в адекватных дозах (степень доказательности I и II).
3. Для эмпирической терапии НП АМП должны назначаться внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (степень доказательности II и III).
4. Использование арозольного пути введения не повышает эффективности терапии ВАП, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами и неэффективностью системной АБТ (степень доказательности I и II).
5. Рекомендуется использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной ПРВ. Однако недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (степень доказательности II и III).
6. В случае использования аминогликозидов для эмпирической терапии их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения (степень доказательности II и III).

7. Возможно использование отдельных АМП в виде монотерапии у пациентов с тяжелой НП и ВАП и низкой вероятностью ПРВ. Пациенты с вероятностью НП, вызванной ПРВ, эмпирически должны применять комбинированную терапию до получения результатов микробиологических исследований (степень доказательности I и II).
8. При эффективной эмпирической АБТ ее длительность может быть сокращена до 7 дней (степень доказательности I и II).
9. При клинической эффективности лечения и получении микробиологических данных об этиологии инфекции у пациента и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация АБТ (степень доказательности II).

Профилактика НП

Принимая во внимание факторы риска и патогенез НП, очевидно, что профилактика должна включать в себя комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, снижающих вероятность контаминации и инфицирования, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента.

При этом относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП.

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики возникновения НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже [3, 44].

Общие рекомендации

- Строгое выполнение мероприятий по инфекционному контролю, обучение персонала и соблюдение правил дезинфекции рук с использованием спиртосодержащих антисептиков для уменьшения риска перекрестного инфицирования.
- Эпидемиологический надзор за инфекциями в ОРИТ для выявления и оценки распространенности полирезистентных возбудителей, а также своевременное и регулярное информирование клиницистов о полученных данных. Для контроля распространенности НП следует ориентироваться на стандартизованные показатели и рассчитывать ее на 100 койко-дней или на 1 000 дней ИВЛ.
- Обеспечение адекватного количества персонала в ОРИТ для повышения качества инфекционного контроля, снижения риска развития нозокомиальных инфекций и уменьшения продолжительности госпитализации.
- Приподнятое положение (30–45°) головного конца кровати пациента, особенно при проведении энтерального питания [42, 43].
- Энтеральное питание является более предпочтительным, чем парентеральное, так как позволяет

уменьшить риск развития осложнений, связанных с центральным венозным катетером, и предупредить атрофию слизистой оболочки кишечника, которая может повышать риск инфекции.

- Тщательное наблюдение, ограниченное использование и своевременное удаление всех инвазивных устройств.
- Эффективная программа контроля над применением АМП, основанная на локальных микробиологических и эпидемиологических данных, направленная на уменьшение селективного давления и снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами.

Рекомендации по проведению интубации и ИВЛ

- Исключение случаев необоснованной интубации.
- Неинвазивная вентиляция с положительным давлением с использованием лицевых и носовых масок может с успехом использоваться у некоторых пациентов с ХОБЛ и застойной сердечной недостаточностью.
- Оротрахеальная интубация является более предпочтительной, чем назотрахеальная, с точки зрения предупреждения нозокомиального синусита и снижения риска возникновения ВАП (хотя прямая связь пока не доказана).
- Давление в манжете интубационной трубки должно быть выше 20 см вод. ст.
- При проведении ИВЛ контролируемый объем не должен превышать 6 мл / кг, что позволяет уменьшить повреждение легких, особенно у пациентов с ОРДС.
- Уменьшение длительности интубации и механической вентиляции с использованием протоколов по оптимизации использования седативных средств и быстрому отказу от ИВЛ.
- Постоянная аспирация секрета из подсвязочного пространства.

Рекомендации по оборудованию для респираторной терапии

- Надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов для уменьшения перекрестного инфицирования.
- Удаление контаминированного конденсата из дыхательного контура.
- Использование пассивных увлажнителей для снижения колонизации дыхательного контура. Замена дыхательных контуров не рекомендуется.

Применение АМП и других лекарственных препаратов

- Профилактика НП путем перорального назначения неабсорбируемых АМП, а также их комбинации с системным введением (селективная деконтаминация кишечника — СДК) должна использоваться только у некоторых категорий пациентов (например, с травмой) и не рекомендуется для рутинного использования.

- Профилактическое назначение цефуроксима во время интубации может использоваться для предупреждения развития НП в ОРИТ у пациентов с закрытой травмой головы.
- Применение хлоргексидина для уменьшения степени орофарингеальной колонизации.
- Рациональное назначение седативных препаратов, наркотических анальгетиков, миорелаксантов, антацидов значительно сокращает частоту развития НП, за счет ограничения процесса транслокации микрофлоры в дыхательные пути.
- При наличии показаний для профилактики стрессового кровотечения рекомендуется назначение H₂-блокаторов (препараты выбора) или сульфата.

Смешанные факторы риска

- Переливания эритроцитной массы и других аллогенных препаратов крови должны проводиться ограниченно, при наличии строгих показаний.
- У пациентов ОРИТ рекомендуется проведение интенсивной инсулинотерапии, направленной на поддержание уровней глюкозы сыворотки крови в пределах от 80 до 110 мг / дл, для снижения длительности ИВЛ, госпитализации, частоты заболеваемости и летальности.

При обучении персонала правилам ухода за пациентами с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку, небулайзерную терапию, энтеральное питание, обязательно должны рассматриваться такие важные практические моменты профилактики НП, как необходимость соблюдения угла наклона головного конца кровати, периодического контроля положения желудочного зонда, перистальтики и усвоения вводимой смеси, давления в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки, обработки кожного покрова.

Предупреждению переноса бактерий персоналом способствует правильная организация обработки рук: использование жидкого мыла, антисептиков и одноразовых салфеток. Рекомендуется мытье рук перед надеванием и после снятия чистых перчаток с их сменой у каждого пациента, что позволяет предотвратить перекрестную контаминацию. Необходимо выявление и санация носительства MRSA среди персонала лечебных учреждений, например с помощью мупироцина.

Весьма действенной мерой является изоляция пациентов с инфекционными заболеваниями и организация помощи в ОРИТ по принципу "один пациент — одна сестра". Такая тактика особенно оправдана при инфекциях, вызванных полирезистентными бактериями (например, MRSA).

Проведение респираторной терапии или ИВЛ должно предусматривать неукоснительное соблюдение принципов асептики и антисептики медицинским персоналом, а именно использование одноразовых стерильных расходных материалов,

контактирующих с дыхательными путями пациента; ежедневная стерилизация небулайзеров; смена увлажнителей при контаминации; своевременное удаление конденсата из дыхательного контура; использование стерильных растворов для небулайзерной терапии, увлажнения воздуха и пр.; стерилизация многоразовых дыхательных контуров перед их использованием у нового пациента (частая замена контура у одного пациента не рекомендуется); тщательная аспирация секрета из надманжеточного пространства с промыванием катетеров только стерильными растворами; смена емкости для сбора аспирата перед использованием у другого пациента.

Системное назначение АМП с целью профилактики НП у пациентов с факторами риска, в т. ч. находящихся на ИВЛ, не имеет аргументированных доказательств эффективности.

Назначение цефалоспоринов I–III поколения, снижая риск ранней НП, одновременно служит фактором, способствующим развитию поздней НП, вызываемой неферментирующими грамотрицательными бактериями и *MRSA*. Рекомендации экспертов по обязательному назначению АБ с целью профилактики ВАП у больных без исходного инфекционного процесса бактериальной природы отсутствуют. В основу принятия индивидуального решения должны быть положены характер основной и сопутствующей патологии, прогнозируемая длительность ИВЛ и наличие риска аспирации на догоспитальном этапе при нарушениях сознания.

Сочетание системного назначения АМП с СДК сопровождается статистически значимым снижением числа инфекций нижних отделов дыхательных путей и летальности в общей популяции пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (категория доказательности I).

Классическая схема СДК ЖКТ основана на сочетании энтерального (через зонд) назначения неабсорбируемых АБ (аминогликозиды и полимиксин) с амфотерицином В, обработки ротоглотки 2%-ной пастой, содержащей эти препараты, и парентерального введения АБ широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения или ципрофлоксацин). Главная роль СДК — предотвращение избыточной колонизации ротоглотки и кишечника грамотрицательными

аэробами и, следовательно, профилактика первичного и вторичного эндогенного инфицирования.

Влияние СДК на снижение летальности в группе больных терапевтического профиля не доказано. Возможно, отсутствие снижения летальности у соматических пациентов было связано со значительно меньшей обратимостью основного патологического процесса (острые нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая печеночная недостаточность и др.), а также выведением из анализа некоторых категорий хирургических больных, в т. ч. с высоким риском развития осложнений (операции на пищеводе и сердце, трансплантация печени).

В целом проведение СДК можно рекомендовать отдельным категориям хирургических больных с высоким риском развития ВАП, но потенциально обратимым основным патологическим процессом (например, с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом). Применение СДК в качестве обязательного стандарта профилактики не оправдано как с экономической точки зрения, так и с позиции экологических последствий для данного ОРИТ.

Риск развития НП может быть снижен посредством проведения деконтаминации ротоглотки с использованием антисептиков (в частности геля, содержащего 2 % хлоргексидина). Введение этого препарата в буккальное пространство пациентам 4 раза в сутки в течение всего периода проведения ИВЛ приводило к снижению степени ежедневного риска развития ВАП (в сравнении с плацебо) до 65 % (категория доказательности II). Следует отметить, что применение комбинированного геля, содержащего 2 % хлоргексидина и 2 % колистина, хотя и приводило к повышению эффективности деконтаминации ротоглотки, особенно в отношении уменьшения степени обсемененности грамотрицательными бактериями, не улучшало результаты профилактики ВАП [45].

Типичные ошибки ведения пациентов с НП

Ошибки, допускаемые при ведении пациентов с НП, можно условно разделить на 2 группы: ошибки диагностики и терапии (табл. 12, 13).

Таблица 12
Наиболее распространенные диагностические ошибки

Характер ошибки	Комментарий
Неправильная интерпретация очагово-инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме	Возможными неинфекционными причинами являются следующие: новообразования, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, ателектаз, лекарственная пневмония. Определяющим моментом в дифференциации этих заболеваний/патологических состояний служат оценка динамики клиничко-лабораторных признаков, общего состояния пациента и микробиологическая диагностика. Для объективизации оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с подозрением на ВАП целесообразно использовать шкалу CPIS (см. табл. 3)
Неверная оценка результатов микробиологического исследования	Отсутствие микроскопической оценки качества мокроты Неправильная интерпретация результатов микробиологического исследования крови Диагностическая значимость выделенных микроорганизмов определяются их концентрацией и способом забора материала (ЭТА $\geq 10^6$ КОЕ / мл; БАЛ $> 10^4$ КОЕ / мл; ЗЩ $\geq 10^3$ КОЕ / мл)
Технические ошибки	Введение катетера в интактные отделы легких искажает истинную микробиологическую картину

Таблица 13
Ошибки АБТ НП

Характер ошибки	Комментарий
По выбору схемы АМП	
Назначение препаратов для эрадикации диагностически незначимых микроорганизмов	<i>S. viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>S. epidemidis</i> не являются возбудителями НП. Грибы рода <i>Candida</i> не являются этиологическим агентом НП у пациентов без наличия иммунодефицита.
Назначение препаратов с антианаэробной активностью	Роль анаэробов в развитии НП остается неясной
Назначение гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения	Активность гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения в отношении возбудителей НП в России является крайне низкой
Использование монотерапии цiproфлоксацином или цефалоспоринов I–III поколения без антисинегной активности для стартовой эмпирической терапии ВАП у пациентов ОРИТ	Высокий уровень устойчивости наиболее вероятных возбудителей НП к указанным препаратам (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i>)
Назначение цефалоспоринов I–IV поколений для терапии НП, вызванной <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+), по недостоверным результатам определения чувствительности	Снижение чувствительности выделенного штамма <i>K. pneumoniae</i> хотя бы к одному цефалоспориноу III поколения позволяет заподозрить продукцию БЛРС
По режиму дозирования	
Назначение цiproфлоксацина в низких дозах	Из-за роста резистентности возбудителей НП цiproфлоксацин должен назначаться в дозах не менее 800–1 200 мг / сут. внутривенно капельно.
Низкие дозы АБ при терапии НП, вызванной <i>P. aeruginosa</i>	В связи с высоким значением МПК для большинства АМП и риском селекции резистентности рекомендуются следующий режим дозирования: цефоперазон 4 г 3 раза в сут. или 3 г 4 раза в сут. цефтазидим 2 г 3 раза в сут.; имипенем 0,5 г 4 раза в сут.; меропенем 0,5 г 4 раза в сут. или 1 г 3 раза в сут.; цефепим 2 г 2 раза в сут.; цiproфлоксацин 400 мг 3 раза в сут. или 600 мг 2 раза в сут. левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в сут.
По длительности терапии	
Неоправданно частая смена АМП в процессе лечения	Показаниями к смене АМП служат следующие факты: отсутствие клинической эффективности в течение 72 ч и персистенция возбудителя развитие серьезных нежелательных явлений появление возбудителя НП, резистентного к используемому препарату
Продолжение использования АМП до нормализации температуры тела, числа лейкоцитов в периферической крови	Разрешение отдельных клинико-лабораторных (субфебрилитет, отделение гнойной мокроты, палочкоядерный сдвиг < 10) или рентгенологических изменений не совпадает по времени с эрадикацией возбудителя и не является показанием для продолжения АБТ. Основной критерий отмены — обратное развитие комплекса клинической симптоматики, включая регресс дыхательной недостаточности

Преодоление проблем, связанных с диагностикой НП, возможно путем улучшения междисциплинарного взаимодействия. Лечащий врач является центральной фигурой, принимающей решения на основании интеграции всей информации о пациенте, касающейся основного заболевания, тяжести и динамики гомеостатических расстройств, факторов риска развития инфекционных осложнений, ответа на терапию.

Важнейшей составляющей такой "информационной системы" служит набор данных о распространенности нозокомиальных инфекций, об их этиологической структуре, уровне и профилях резистентности возбудителей.

Литература

1. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R. et al. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 2004; 53 (RR-3): 1–36.
2. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases Society

of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and healthcare-associated pneumonia — 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. (In press).

3. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 939–962.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
5. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 1396–1405.
6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии: Метод. рекомендации РАСХИ. М.; 2003.
7. Fabregas N., Ewig S., Torres A. et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867–873.
8. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia

- in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1249–1256.
9. *Rello J., Ollendorf D.A., Oster C. et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115–2121.
 10. *Kollef M.H.* The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am. J. Med.* 2003; 115: 582–584.
 11. *Hubmayr R.D.* Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia, Illinois, May, 2002. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1521–1536.
 12. *Sirvent J.M., Torres A., Vidaur L. et al.* Tracheal colonisation within 24-h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1369–1372.
 13. *Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T. et al.* Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851–1858.
 14. *Ibrahim E.H., Mehringer L., Prentice D. et al.* Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2002; 26: 174–181.
 15. *Craven D.E., Driks M.R.* Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin. Respir. Infect.* 1987; 2: 20–33.
 16. *Heyland D.K., Drover G.W., MacDonald S. et al.* Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1495–1501.
 17. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1121–1129.
 18. *Luna C.M., Videla A., Mattera J. et al.* Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075–1084.
 19. *Fagon J.Y., Chastre J., Wolff M. et al.* Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 621–630.
 20. *Cook D., Mandell L.* Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 195S–197S.
 21. *Campbell G.D.* Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 207S–211S.
 22. *Shorr A.F., Sherner J.H., Jackson W.L., Kollef M.H.* Invasive approaches to diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 46–53.
 23. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания МУК 4.2.1890-04.) *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер* 2004; 6: 306–359
 24. *Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–829.
 25. *Teasdale C., Jennett B.* Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–83.
 26. *Kollef M.H., Scherman G., Want S. et al.* Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462–474.
 27. *Kollef M.H.* Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (suppl. 4): S131–S138.
 28. *Alvarez-Lerma F.* Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in Intensive Care Unit: ICU Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 387–394.
 29. *Iregui M., Ward S., Sherman G. et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262–268.
 30. *Niederman M.S.* Therapy of ventilator-associated pneumonia: What more can we do to use less antibiotics? *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2344–2345.
 31. *Cometta A.J., Baumgartner D., Lew D. et al.* Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1994; 38: 1309–1313.
 32. *Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al.* Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br. Med. J.* 2004; 328: 668.
 33. *Singh N., Rogers P., Atwood C.W. et al.* Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 505–511.
 34. *Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S. et al.* Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 676–682.
 35. *Dennesen P.J., Van der Ven A.J., Kessels A.G. et al.* Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1371–1375.
 36. *Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y. et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. *J.A.M.A.* 2003; 290: 2588–2598.
 37. *Micek S.T., Ward S., Fraser V.J. et al.* A randomized controlled trial of antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–1799.
 38. *Hoffken G., Niederman M.S.* Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122: 2183–2196.
 39. *Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A. et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2183–2190.
 40. *Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G. et al.* Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1109–1115.
 41. *Kollef M.H., Niederman M.S., Leeper K.V. et al.* Escalation / de-escalation of initial empiric ventilator-associated pneumonia therapy: interim results from the assessment of local antimicrobial resistance measures study. *Chest* 2004; 126 (suppl. 4): 717S.
 42. *Orozco-Levi M., Torres A., Ferrer M. et al.* Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not com-

- pletely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1387–1390.
43. *Torres A., Serra-Batlles J., Ros E. et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 540–543.
44. *Wenzel R., Brewer T., Butzler J.-P., eds.* BC A guide to infection control in the hospital. 2-nd ed. London: BC Decker Inc.; 2002.
45. *Koeman M., Van der Ven A.J.A., Hoepelman I.M. et al.* Oropharyngeal decontamination with chlorhexidine gluconate-2%, with or without colistin, reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind, placebo-controlled, multi center study. In: 44-th ICAAC. Washington; 2004. Abstr. 3717.

Поступила 27.04.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002-022.36

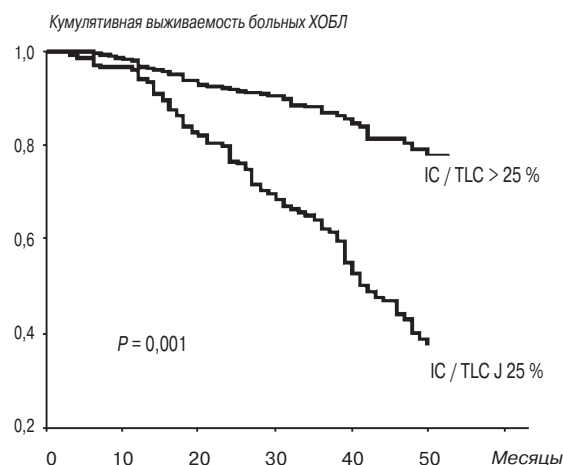


Рис. 8. Анализ Каплана–Мейера: Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от показателя IC / TLC (≤ 25 % и > 25 %) (*Casanova et al.*, 2004)

Д.Д.Плетнев

К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца.

Доклад на VIII Съезде терапевтов 25–31 мая 1925 г.

Журнал "Русская клиника", сентябрь 1925 г.

D.D.Pletnev

To a problem of life-time differential diagnosis of thrombosis of right or left coronary arteries.

Report at the VIII Conference of Therapists, May 25–31, 1925

(the "Russian clinics" journal, September, 1925)

Прижизненный диагноз тромбоз венечной артерии был поставлен впервые, судя по литературным данным, *Hammer* в 1878 г. Болезнь тянулась сутки при явлениях коллапса и загрудинных болей, при постепенно уменьшающемся числе сердечных сокращений. Была ли здесь истинная брадикардия или только брадисфигмия, по истории болезни определить нельзя. На вскрытии была найдена закупорка правой венечной артерии тромботическими массами. В дальнейшем описан целый ряд аналогичных случаев (*Leyden, Neelsen, Ziemssen, Engelhardt, Chiari, Образцов и Стражеско*), причем последние авторы на основании трех своих случаев и литературных данных приходят к заключению, что прижизненная диагностика тромбоза венечных сосудов сердца возможна и вполне обоснована. Кардинальными симптомами, по *Образцову* и *Стражеско*, являются *status anginosus* той или другой формы, остающийся без изменений до смерти больного, и острая недостаточность сердца, сказывающаяся в расширении его, глухости тонов, едва прощупываемом пульсе, подложечных болях. Случаи, где над болями преобладают явления одышки, *Образцов* и *Стражеско* характеризуют как *status asthmaticus*. Итак, по *Образцову* и *Стражеско*, *status anginosus*, или "как эквивалент болей" *status asthmaticus, mesopragia cordis, status gastralgicus* — такова характеристика синдрома закупорки венечных артерий. Что *Образцов* и *Стражеско* подразумевают под термином *status gastralgicus*, они точнее не определяют. К этому описанию надо добавить нередко наблюдаемый клинически и констатируемый по вскрытии ограниченный перикардит, описанный впервые *Кренигом*, позже *Huchard* и др. как *pericarditis epistenocardica*. Этот перикардит ограничен областью миокардитического инфаркта и сказывается клинически, помимо болевых ощущений, повышением температуры, шумом трения перикарда в тех случаях, где закупоренное место прилежит к передней стенке груди. В случаях перикардита над областью левого желудка, обращенной назад к позвоночнику, ес-

тественно, трение перикардиальных листков не может быть слышимым.

Как на основании литературных данных, так и на основании собственных наблюдений я считаю вполне возможным прижизненный диагноз закупорки венечных артерий, причем во многих случаях такая закупорка дает картину грудной жабы с описываемыми *Образцовым* и *Стражеско* особенностями и с присоединением сюда же симптомов последующего перикардита.

Закупорка венечных артерий далеко не всегда ведет непосредственно к смерти. Веские объяснения этому мы находим, с одной стороны, в клинических данных — для примера укажу на случай *v. Ziemssen*, где после припадка грудной жабы на почве тромбоза венечной артерии больной прожил год и где при вскрытии была найдена аневризма ветви венечной артерии, которая была затромбозирована; с другой — в анатомических и экспериментальных данных. Тщательными работами *Hirsch* и *Spalteholz, Craineianu, Gross, Oberhelmann, le Connt* и др. доказано существование многочисленных анастомозов между системами обеих венечных артерий. Этим объясняется наблюдавшееся многими экспериментаторами (*Conheim* и *Schulthess-Rechberg, Лукьянов, Porter, Фохт* и др.) продолжающиеся продолжительное время сокращения сердца при перевязке, зажимании и закупорке путем разнообразных инъекций в ветви венечных артерий сердца.

Следующим очередным вопросом клиники заболевания коронарных артерий сердца является прижизненный диагноз отдельно тромбоза правой и левой артерии, или, точнее, сосудистого бассейна правого и левого желудочков. Приводимые истории болезней представляют собой попытку дать таковой. Двое больных послужили предметом лекции студентам V курса, один больной был соответственно разобран с врачами клиники. Последующее вскрытие подтвердило прижизненный диагноз.

Случай 1¹⁾. Больной И. Н. Х., инспектор финотдела ВСНХ, до революции — журналист и редактор газеты, доставлен в клинику 08.12.1924 в тяжелом состоянии: цианоз, одышка, дыхание свыше 50 в мин, внизу области правого легкого — плевритический экссудат, в легких много разнообразных хрипов, пульс до 150', нитевидный, сердце расширено, тоны глухи, печень на 5 пальцев выходит из-под подреберья. Верхняя граница ее сливается с тупостью плевритического выпота. Больной с 26 л. курил до 100 папирос в день; последние месяцы, по настоянию врачей, оставил курение. Перенес в юности, по-видимому, брюшной тиф. 42 г. — малярия, 43 г. — гриппозное воспаление легких. С 1921 г. время от времени начинают появляться загрудинные боли, участвовавшие до двух раз в месяц в 1924 г. Тем не менее больной продолжал курить и работать по 14–18 ч. в сутки. Осенью боли участились, иррадиировали обычно в обе руки. За 3 нед. до поступления в клинику у больного был приступ болей, продолжавшийся 6 ч, не уступавший ни нитроглицерину, ни морфию. После 6 ч боли затихли, но возобновились через три дня, продолжались 18 ч, не уступая никаким средствам. Лечивший опытный врач, А.М.Касаткин, при первом исследовании вначале припадка нашел границы сердца расширенными сначала только влево, глуховатые тоны, п. — 70, кров. давл. R.-R. 150 мм. Hg. На глазах наблюдавшего врача появилась сильная одышка, дыхание свыше 50 в 1', сердце расширилось, пульс участился до 150, стал аритмичным и нитевидным, в легких появилось обильное количество хрипов, пенная мокрота, печень существенных изменений в своей величине в тот момент не представляла. В таком состоянии я видел больного совместно с А.М.Касаткиным, и мы остановились на диагнозе тромбоз левой венечной артерии с последующим отеком легких. Была сделана венепункция, выпущено из локтевой вены 300 кб. см. крови, впрыснуты в значительном количестве кофеин, камфора, дигипурат, морфий. После 18 ч. тяжелого состояния больной с трудом оправился. Первые дни при t° — 37,6–37,8° лечащему врачу (я больного больше не видел) ничего не удавалось слышать в области перикарда. В дальнейшем же у него развилось воспаление легких и плевритический правосторонний экссудат. За последние три дня состояние больного резко ухудшилось, и больной был доставлен в клинику в чрезвычайно тяжелом состоянии. При применении под кожу камфоры и кофеина, настойки строфанта в вену в течение суток, трижды по 1 капле и по выпуску 1300 кб. см. экссудата больной оправился. На 4-й день пребывания больного в клинике у него появился левосторонний пневмонический фокус в легком с одновременным появлением на губе *herpes*. Экссудат справа снова стал накапливаться, в виду чего было произведено за время пребывания больного в клинике повторное выпускание плевритического экссудата, появился гнойный паротит, потребовавший оперативного вмешательства; альбуминурия и цилиндрурия; новый воспалительный фокус в верхней доле правого легкого. При явлениях нарастающей сердечной слабости больной скончался 02.01.1925.

Клинический диагноз, с которым труп был препровожден в анатомический театр, гласил: артериосклероз, миокардит, стенокардия, тромбоз лев. венечной артерии сердца, катаральная пневмония, прав. серознофибринозный экссудат, плеврит, нефроз, прав. гнойный паротит, сепсис. Анатомический диагноз. (Вскрытие производила д-р Е.Я.Герценберг.) Тромбоз левой венечной артерии, передней ветви ее. Размягчение и склероз стенки левого желудочка. Мозоли сердца. Паризатальный тромбоз левого желудочка и левого ушка. Расплавление пристеночных тромбов. Артериосклероз аорты. Склероз сосудов мозга. Двусторонняя катаральная бронхопневмония. Правосторонний фибринозно-гнойный плеврит. Ателектаз нижней доли правого легкого. Гнойный паротит. Гнойный левосторонний сперматоцитит. Паренхиматозное перерождение печени и почек. Отек мозга.

Выдержка из подробного протокола вскрытия в наиболее интересующей нас части гласит: "Сердце увеличено, сильно дрябло... Весь клапанный аппарат без видимых изменений, за

исключением единичных бляшек в толще переднего паруса двусторонки. Мышца сердца вареного вида с легкими беловатыми прослойками. Вся паренхима передней стенки левого желудочка истончена и заменена соединительной тканью с жировыми прослойками. Сохранившаяся местами мышечная ткань темно-красного цвета, размягчена. На месте отхождения передней нисходящей ветви от левой венечной артерии сидит верхом на разветвлении плотно приставшая серо-красная маркая масса. Более плотная масса серого вида закупоривает на небольшом протяжении переднюю ветвь, немного отступая от места разветвления книзу. Промежутки между ними ничем не заполнены. Правая венечная артерия на всем протяжении резко утолщена, на разрезе — зияет, просвет сильно сужен — до размеров булавочной головки. Интима обеих венечных артерий шероховатая, покрыта многочисленными, частью изменившимися атероматозными бляшками. Аорта на всем протяжении, главным образом, на месте отхождения крупных сосудов, покрыта большим количеством возвышающихся над поверхностью бляшек желтого и белесоватого вида. Местами эти бляшки изъязвлены и обильно изъязвлены. В посеве крови из полости сердца выращены стрептококки.

Оставляя в стороне детальный разбор истории болезни, в частности вопрос о прижизненно диагностированном и подтвержденном вскрытием и посевом сепсисе, на чем останавливается в своей работе д-р Лукомский, по отношению к специально интересующему нас вопросу надо отметить два самостоятельных тромба левой венечной артерии, которым соответствовали два тяжелых ангинозных припадка с последующим размягчением и склерозом стенки левого желудочка. Тяжелый припадок грудной жабы характеризовался в настоящем случае длительностью своего состояния — *status anginosus*, упадком деятельности сердца и отеком легких.

Случай 2. Больной Д. А. П., служащий в Госмедторге, 48 л., поступил в клинику 11.02.1925. Со стороны наследственности, кроме диабета у матери, скончавшейся 76 л. от роду, ничего существенного не отмечается. Из личного анамнеза: дизентерия — в 6 л., скарлатина — в 7 л., операция парапроктита — в 35 л., два приступа аппендицита — в 35 и 38 л. (не оперировался). С 9 л. часто страдал изжогами и болями, иррадиировавшими в спину. По-видимому, была язва желудка. С детства до последнего времени курил 30–40 папирос в день. Не употреблял никогда алкоголя; сифилис отрицает, RW в клинике — 25.11.1923 впервые острый приступ загрудинных болей одновременно с явлениями удушья, продолжавшиеся часа два. В сентябре 1924 — снова такой же припадок, продолжавшийся часа три. С этой поры больной утомляется привычной для него работой, страдает одышкой и загрудинными болями при ходьбе. 12 и 15 января 1925 приступы болей в течение 3 и 5 час., во время которых пульс был 90'. Больной оправился при одновременном применении нитроглицерина, камфоры, кофеина; 18 января сильный приступ загрудинных болей с острыми болями в верхней части живота. Припадок болей не уступал ни камфоре, ни кофеину, ни нитроглицерину по 6 кап. 1% раствора зараз. Пульс был 120'. В это время я видел больного консультативно с лечившим его доктором Т.Гордишевским. Больной цианотичен, дыхание — 44', поперечник сердца — 22 см; сердце расширено в обе стороны, значительно больше вправо; тоны едва слышны. Пульс — 150', едва осязателен. Печень крайне болезненна, равномерно велика, достигает внизу почти до уровня пупка. Внизу обоих легких — незначительное количество хрипов. На следующий день под влиянием лечения (под кожу — кофеин, камфора, дигален, в вену — строфант в 25 кб. см 10% раствора глюкозы) сердце несколько сократилось, пульс — 120', лучшего наполнения; t° повысилась до 38,5°, боли продолжались; шум трения перикарда слышен на груди. 24.01.1925 — левосторонняя гемиплегия. С 28.01.1925 положение больного несколько улучшилось. Сердце сократилось до 18 см, пульс лучшего наполнения, печень подобралась. При улучшенном кровообращении и нормальной t° больной мог быть 11.02.1925 достав-

¹⁾ Истории болезни приводятся *in extenso*. Случай 1 более детально описан как казуистический материал ординатором клиники П.Е.Лукомским и опубликован в "Клинической Медицине", 1925.

лен в клинику. 1° была нормальная, больной цианотичен, сердце в поперечном размере — 14,5 см, причем левая граница слегка заходит за сосок, правая на 3 см — за правый край грудины. Тоны глухи, пульс — 90', кровяное давление R.-R. Коротков — 90 / 50. В легких, кроме узкой полосы хрипов внизу обоих легких и сморщенных обеих верхушек, ничего не определяется. Печень выходит на 2 пальца из-под подреберья по правой сосковой линии. Первое время в клинике больной чувствовал себя лучше, в дальнейшем, при нарастающей слабости и упадке сердечной деятельности, у него развилось двухстороннее катаральное воспаление легких, печень снова стала увеличиваться. В последние перед смертью дни, несмотря на прогрессирующую сердечную слабость, появилась в подложечной области распространяющаяся до верхушки сердца пульсация. 30.03.1925 больной скончался.

Клинический диагноз гласил — артериосклероз, тромбоз венечных артерий сердца правой и левой (?), миомаляция сердца и кардиосклероз, начинающаяся аневризма сердца (?), венечная стенокардия и сердечная астма, недостаточность миокардия, расширение сердца, мускатная печень, застойные почки, лев. гемиплегия из-за кровоизлияния в области внутренней капсулы справа, двусторонняя катарральная пневмония, застарелый двусторонний туберкулез легких. Анатомический диагноз. (Вскрытие производил д-р В.Т.Талалаев). Тромбоз ветвей правой и левой коронарных артерий сердца. Резкое сужение просвета правой коронарной артерии и ее ветвей, начиная с главного ствола, причем местами просвет — в состоянии полного спадения. Миомаляция передней стенки и верхушки правого желудочка, перегородки между желудочками, передней стенки и верхушки левого желудочка. Висцеральный, частью язвенный артериосклероз. Кардиосклероз стенки правого и левого желудочка. Начальная стадия развития хронической аневризмы левого сердца. Париетальный тромбоз правого и левого желудочка соответственно с участками миомаляции. Расширение полостей сердца и некоторая гипертрофия правого. Механический тромбоз ушка правого предсердия и вен желудочка. Серое размягчение коры и белого вещества правого полушария в области теменной и височной доли и правой наружной капсулы. Застойное полнокровие задне-нижних отделов обоих легких и лобулярная пневмония в задне-нижних отделах левого легкого. Подострая гиперплазия селезенки, зарубцевавшиеся туберкулезные очаги верхушек обоих легких и спайки их с реберной плеврой. Зарубцевавшаяся язва малой кривизны желудка. Мускатная печень. Заключение: подостро текущий артерио-склеротический кардиосклероз стенки правого желудочка сердца.

Выдержка из протокола в наиболее интересующих нас местах: Сердце неправильной конфигурации; особенно резко растянуто правое предсердие и желудочек... В стенке правого желудочка, в передней, задней стенке и перегородке, на разрезе

видны очаги полного размягчения мышечной ткани, представляющиеся местами в виде дряблых западающих участков, местами же мышечная ткань замещена белесоватой плотной тканью, что особенно резко выражено в передней стенке желудочка, по тракту разветвления правой венечной артерии (см. рис. 33, 34 и 35).²⁾ Соответственно вышеописанным гнездым изменениям стенки желудочка на капиллярных мышцах видны сухие слоистые наложения. На внутренней оболочке аорты видны желтоватые, частью с поверхностными дефектами бляшки, количество которых по направлению книзу нарастает. Устье правой коронарной артерии резко сужено и едва пропускает пуговчатый зонд, при чем оказывается, что оно разделено на два отдельных отверстия. Просвет ее на разрезе едва различим (см. рис. 36). В нисходящей ветви правой коронарной артерии на разрезе видны сухие порошковые массы, выполняющие просвет и с трудом удаляемые. Вход в левую коронарную артерию несколько сужен, на ощупь она представляется в виде извивающегося шнура. На разрезе на внутренней оболочке ее видны темноватые бляшки и сухие крошковатые массы, заполняющие просвет. На эпикарде сердца соответственно вышеописанным изменениям левого желудочка видны легко снимающиеся наложения.

Посев крови и сердца стерил.

Анатомо-патологическая картина легко объясняет явления, наблюдавшиеся при жизни. Благодаря склеротическим изменениям венечных артерий развились анатомические изменения в стенках желудочков (см. рис. 33, 34, 35 и 36). Естественно, что в случаях мышечного напряжения больной жаловался на боли и удушье. Такое сердце не могло доставлять организму необходимое количество крови при повышенном на кислород спросе, и больной задыхался. Тромботические массы в венечных сосудах легко объясняют как слабый, неощутительный пульс, так и повторность болей — не в виде короткого приступа, а в виде продолжительного *status anginosus et asthmaticus*.

Тем обстоятельством, что изменения были резче в правой венечной артерии, объясняется острое и притом сильное и болезненное припухание печени. Начинаясь желудочковая аневризма была клинически диагностирована на основании желудочковой пульсации, появившейся последние дни перед смертью, несмотря на падающую сердечную деятельность.

Случай 3. Больной Е. Б. Э., 58 л., театральный антрепренер, поступил в клинику 01.04.1925 с жалобами на приступы болей в области груди и удушья. В анамнезе, кроме гонореи — в 17 л., брюшного тифа — в 40 л., не отмечает серьезных инфекционных заболеваний. В 48 л. у больного был обнаружен сахар в моче, который ничем, кроме жажды, по словам больного, не проявлялся. В октябре 1923 — первый короткий припадок грудной жабы. Припадки ее, порой чередующиеся, порой совпадающие с припадками удушья, повторялись многократно. В январе 1925 больному было выпущено 300 кб. см крови в

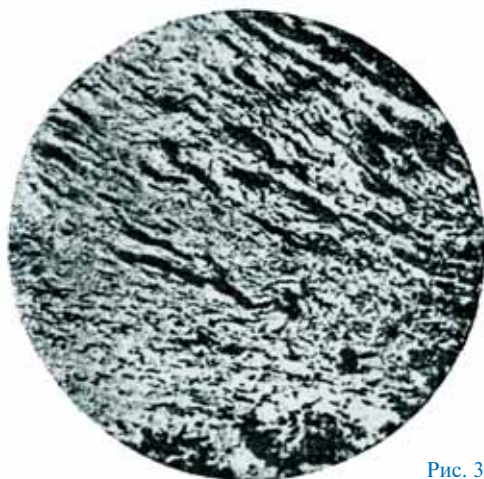


Рис. 33

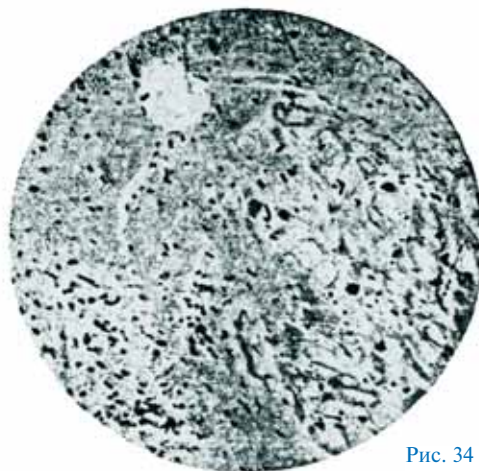


Рис. 34

²⁾ Все гистологические препараты изготовлены д-ром В.Т.Талалаевым, за что приношу ему сердечную благодарность.

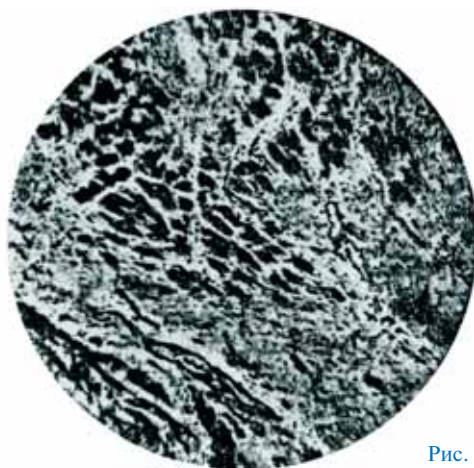


Рис. 35

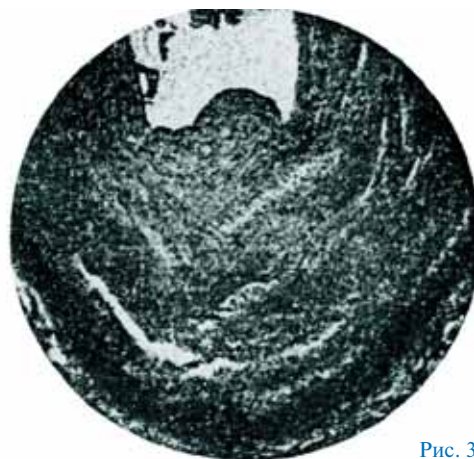


Рис. 36

виду наличия повышенного кровяного давления, что принесло ему значительное облегчение. В феврале без внешних видимых причин два тяжелых припадков грудной жабы по 6 и 8 ч подряд с явлениями удушья и при наличии значительного количества хрипов в легких. Припадки обошлись при применении значительного количества сердечных средств и морфия (больного наблюдал д-р *В.С.Файнберг*; я его видел повторно консультативно), но в виду того, что состояние больного не улучшалось — он совершенно не мог двигаться, так как при малейшем движении у него появлялись боли и удушье, — он был помещен в клинику. В клинике сердце найдено в поперечнике 19 см, причем сердце выдается влево на 2 см за сосок, вправо — на 2 см за правый край грудины. Тоны глухи, у верхушки и на аорте — небольшой систолический шум, над областью сердца — диастолический ритм галопа. Пульс — 86'.

R.-R. *Коротков* — повторно между 135 / 70 и 155 / 80. В легких в связи с колебаниями деятельности сердца — большее или меньшее количество хрипов. Несмотря на энергичное лечение — повторные болевые припадки в соединении с явлениями сердечной астмы. 21.04.25 тяжелый присадок грудной жабы с последующим сухим перикардитом. Трение листков перикарда в области прилегания левого желудочка к грудной стенке. Хрипы в обильном количестве в легких, особенно внизу, с небольшим повторным отхаркиванием пенистой мокроты. За последнюю неделю перед смертью развилось значительное увеличение печени и небольшой выпот в правой плевре.

Клинический диагноз: артериосклероз, атероматоз аорты, истинная стенокардия, кардиальная астма, расширение сердца, недостаточность миокардия, тромбоз передней ветви левой венечной артерии сердца с миомаляцией левого желудочка, *pericarditis epistenocardica*, эмфизема легких, типостатическая пневмония, нефросклероз, сахарное мочеизнурение, хронический колит. Анатомический диагноз (вскрытие производил

д-р *В.Т.Талалаев*). Общий висцеральный артериосклероз: атероматоз грудной и брюшной аорты, артериосклероз сосудов мозга, селезенки, почек. Очаг размягчения мозга в полосатом теле правого полушария. Артерио- и артериолосклеротический нефроцирроз. Склероз с об'извествлением левой венечной артерии сердца с обтурирующим тромбозом просвета. Миомаляция передней стенки левого желудочка. Серозно-фибринозный перикардит. Расширение полостей сердца. Склероз эндокарда и папиллярных мышц левого желудочка у верхушки сердца. Геморрагические инфаркты в правом легком. Правосторонний серозно-фибринозный плеврит. Склероз миндалин и поджелудочной железы. Отек легких и мягкой мозговой оболочки. Застойная печень. Атрофический колит. Фиброзные спайки в левой плевральной полости. Прижизненные явления объясняются из анатомической подкладки страдания (см. рис. 37, 38 и 39). Преимущественные изменения выражены в левой венечной артерии сердца, в связи с чем — отмеченный патологоанатомом остро текущий кардиосклероз стенки левого желудочка. Увеличение печени наступило только в последние дни жизни больного в связи с ослаблением деятельности всего сердца. Вопрос о связи диабета у больного Э. с посмертно найденными изменениями полосатого тела и поджелудочной железы оставляю в стороне, как не входящий в рамки настоящего очерка.

В параллель с макро- и микроскопическими исследованиями описываемых случаев привожу выдержку из протокола и рисунок из опыта *проф. А.Б.Фохта*.

Собаке введена через левую сонную артерию и аорту в венечные артерии сердца взвесь семян петунии. Жизнь животного продолжалась 2 мес. Первый мес.: температура была повышена, с колебаниями до 39,5 °C. Со второй половины второго

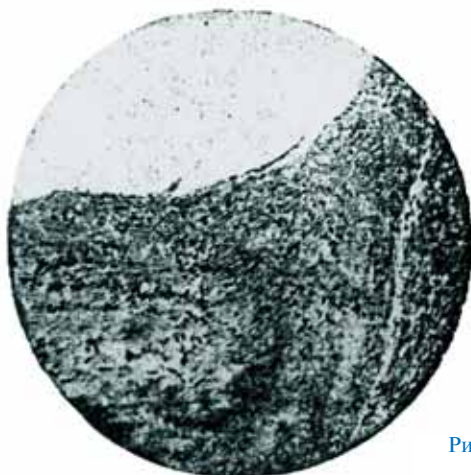


Рис. 37

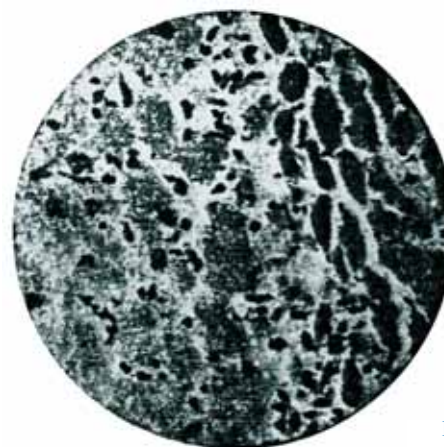


Рис. 38

месяца — учащенное неправильное дыхание, пульс все время после операции — 120–130', аритмичный. На 40-й день после операции пульс — 144', резко аритмичный. На 54-й день после операции — резко увеличивающаяся одышка, пульс слабеет, делается более редким — 60'. При падающем артериальном давлении и дальнейшем урежении пульса до 40 в 1' — смерть в конце второго месяца. При вскрытии: сердце дрябло, расширение полостей, главным образом, левого и правого желудочков. Мышечные волокна в значительной степени атрофированы, частью исчезли. Обильное разрастание соединительной ткани. Сосуды во многих местах облитерированы, местами просветы артерий значительно сужены и окружены волокнистой соединительной тканью.

Таким образом, препарат, полученный экспериментально, подтверждает возможность жизни животного при эмболии венечных сосудов — некоторые из моих собак, над которыми я делал аналогичные опыты, жили до 3–4 мес. Продолжительность жизни зависела исключительно от величины и распространения закупоренных артериальных участков. На этих же препаратах видны патолого-анатомические изменения, совершенно аналогичные тем, которые наблюдаются у людей при тромбозе венечных артерий.

Итак, мы имеем три случая прижизненно поставленной диагностики тромбоза правой и левой венечных артерий, подтвержденных вскрытием как анатомически, так и гистологически.

На что должна опираться в таких случаях дифференциальная диагностика? Работа сердца как центрального двигателя должна совершаться во всех его отделах синергично. Только при наличии полного динамического равновесия между отделами сердца плюс, естественно, правильной работе сосудистого аппарата возможно планомерное кровоснабжение всего организма во всех его частях. Нарушение динамического равновесия между правой и левой половинами сердца происходит или при наличии преимущественных анатомических изменений в том или другом отделе сердца, или при наличии токсических моментов, когда одна половина сердца при известных дозах реагирует *resp.*, отравляется больше, чем другая (*Hofmokr, Knoll, Опенховский и др.*).

Опенховский объясняет разницу в реакции правого и левого сердца на токсические дозы наперстянки сосудистым моментом. Правая и левая венечные артерии неодинаково, по его мнению, реагируют на одни и те же дозы наперстянки. Я думаю, что причина этого явления иная. Рецепторных для наперстянки

клеток, в силу строения, в правом сердце меньше, чем в левом. Естественно поэтому, что интоксикация может скорее сказаться на правом сердце, чем на левом. Третьим моментом, способствующим динамической неравномерности обеих половин сердца, является расстройство их иннервации, как это доказано экспериментально *Arloing, Плетневым, Stassen*.

Нарушение динамического равновесия между правой и левой половинами сердца сказывается определенными объективными симптомами, каковыми являются в первую очередь отек (застой) печени и отек легких. Застойное припухание печени в первую очередь при отсутствии периферических отеков, при отсутствии застоя в легких, при некоторых формах миокардита, при сужениях двустворки — вещь общеизвестная. Благодаря либо первичным преимущественным анатомическим изменениям правого желудочка, либо функциональному утолщению его мускулатуры, в связи с противостоящим ему препятствием в виде сужения двустворки, развивается его слабость при достаточной динамике левого желудочка. Результатом слабости правого желудочка является застойное увеличение печени.

Если при наличии преимущественного склероза правой венечной артерии, в связи с чем, естественно, слабеет мускулатура правого желудочка, произойдет тромбоз правой венечной артерии, то, если больной выживет, у него будут наблюдаться все последствия тромбоза венечной артерии: *status anginosus*, расширение поперечника сердца, главным образом, вправо, упадок деятельности его в разнообразных вариантах и острое припухание печени без наличия застойных явлений в легких. Это острое значительное припухание печени возникает непосредственно на глазах врача так, как в эксперименте на животном. Благодаря острому растяжению Глистоновой капсулы оно чрезвычайно болезненно. Описываемое острое набухание печени вместе с острым расширением сердца вправо патогномично для тромбоза правой венечной артерии сердца, при наличии отмеченных других симптомов, характеризующих тромбоз венечных артерий вообще. В дальнейшем, если больной выживает, развивается слабость сердца с ее многообразными проявлениями: периферический отек, застой в легких, более или менее выраженная одышка и т. д.

То клиническое наблюдение, что закрытие ветвей венечных артерий (не главного ствола) далеко не всегда ведет к смерти, подтверждается рядом экспериментальных данных (*Panum, Hirsch, Porter, Лукьянов, Фохт и др.*) и находит свое обоснование в отмеченной выше васкуляризации сердца.

В противоположность тромбозу правой венечной артерии, клиническая картина тромбоза левой артерии характеризуется отмеченными *Образцовым и Стражеско* симптомами плюс остро развивающийся отек легких при нормальной величине печени. Сердце при этом остро раздается влево и вниз. В дальнейшем, по мере ослабления всей мускулатуры сердца,

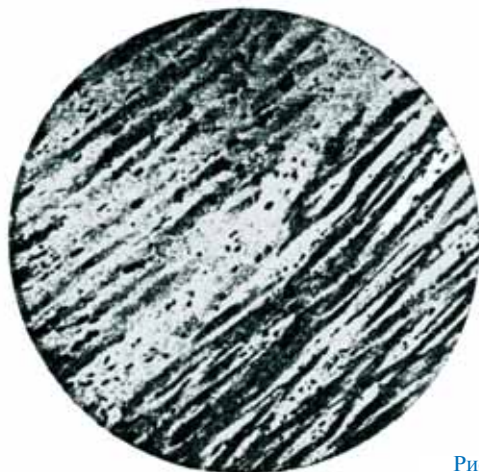


Рис. 39

последняя так же застойно увеличивается, но это уже явление последовательное и не стоит в непосредственной связи с закрытием просвета левой венечной артерии. Отек легких патогномичен для слабости левого желудочка при достаточной работе правого. *Welch* разминал рукой у кролика левый желудочек и уже спустя 2–3 минуты после операции мог констатировать у животного образование застойного отека легких. Продолжающаяся при этом удовлетворительная работа правой половины сердца и левого предсердия легко определялась им простым глазом при непосредственном наблюдении свободно лежащего сердца. *Grossmann* вызвал отек легких у кроликов и собак зажатием левого предсердия, левого желудочка, а также умеренным только ритмическим сжиманием последнего между двумя пальцами руки. *Ф.Александров* вводил собакам через подключичную артерию в левый желудочек катетер с пузырьком и наполнял его соляным раствором. При увеличении до известного предела пузыря, чем затруднялась работа левого желудочка, у собак, наступал отек легких³⁾. *Bettelhelm* наблюдал при закрытии ствола левой венечной артерии ослабление деятельности левого желудочка при удовлетворительной работе правого: падение кровяного давления в аорте при одновременном повышении его в левом предсердии и почти неизменном в яремной вене. В легких — набухание их, "предстадии отека".

Приведенные разнообразные экспериментальные данные являются хорошей иллюстрацией к разным степеням динамического расстройства двух половин сердца. Такое динамическое расстройство либо ведет к гибели человека или животного, либо, в случае выживания, изолированное расстройство функции одного желудочка распространяется на другие его отделы. В этот момент уже начинается борьба за жизнь всего сердца. Лукьянов, работавший на обнаженном сердце различных животных, делит все наблюдавшиеся им симптомы на две группы: с одной стороны, нарушения частичные, охватывающие отдельные полости его, с другой — расстройства всего сердца. Совершенно то же мы наблюдаем и в клинике.

Подводя итог всему сказанному, можно утверждать, что:

1. Необходимо и возможно ставить не только прижизненный диагноз тромбоза венечных артерий сердца вообще, но и дифференциальный диагноз тромбоза правой и левой венечной артерий или, вернее, сосудистого бассейна правого и левого желудочка сердца порознь.
2. Общим симптомом закупорки венечных артерий сердца является длительный *status anginosus*, про-

текающий иногда в несколько приемов. *Status anginosus* нередко в таких случаях сопровождается *status asthmaticus*. Последний не является эквивалентом первого, но симптомом сопутствующим, вытекающим из существа самого страдания. Там, где деятельность сердца не беспорядочна и возможно выслушивание сердца, нередко наблюдается диастолический ритм галопа.

3. Патогномичны для тромбоза правой венечной артерий, помимо указанных общих явлений, острое расширение сердца вправо, сопровождаемое значительным острым, притом болезненным припуханием печени, при отсутствии (первое время) застойных явлений в легких.
4. Патогномично для тромбоза левой артерии, помимо указанных общих явлений, острое расширение сердца влево и вниз и остро развивающийся отек легких.

Печатные источники:

1. *Arloing*. Arch. de Physiol, norm. et pathol. 5 Serie. VI. 1899.
2. *Bettelhelm*, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. XX. 3. *Chiari*. Prag. med. Woch. 1837. № 6, 7. 4. *Cohnheim & Schultess-Rechberg*. Virch. 1881. LXXXV. 5. *Craincianu*. Virch. Arch. 1922. CCXXXVIII. 6. *Engelhardt D. M.* Woch. 1909. № 12. 7. *Ф. Александров*. О происхождении застойного отека легких. Дисс. Москва. 1892. 8. *А. Б. Фохт*. О функ. и анатомич. нарушениях сердца при закрытии венечных артерий. Москва. 1901. 9. *Gross. L.* The blood supply to the heart in its anatomical and clinical aspects. New-York. 1921. 10. *Grossmann*. Zeitschr. f. kl. Med. 1889. 11. *Hammer*. Wien med. Woch. 1878. № 5. 12. *Hirsch & Spalteholz*. W. D. m. Woch. 1907. № 20. 13. *Hafmohl*. Med. Jahrbucher. 1875. 14. *Knoll*. Wiener Sitzungsbericht. 97, III Abt. 1888; 99, 1890; 103, 1894. 15. *Leyden*. Zeitschr. f. kl. Med. 1883 Bd. VII. 16. *С. Лукьянов*. К вопросу о функциональных расстройствах сердца по отдельным полостям. Дисс. СПб. 1883. 17. *В. Образцов и Н. Стражеско*. К симптомат. и диагн. тромбоза венечных артерий сердца. Труды 1-го с'езда рос. терап. 1909 и в книге "Проф. В. П. Образцов. К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца". Киев 1915 равно и в Zeitschr. f. kl. Med. 1910, LXXI. 18. *Oberhelmann & Le count*. Journ. of the americ. med. ass. 1924. LXXXII. 19. *Neelsen*. Цит. по Zentr' f. inn. Med. 1888. 20. *Опенховский*. Wiener Zeitung 84. 1881; Arch. f. d. ges. Physiol. 27. 1882. Zeitschr. f. kl. Med. 1889. XVI. 21. *Panul*. Virch. Arch. 1862. XXV. 22. *Плетнев*. Arch. f. Anat. & Physiol. Suppl. — 1908. Ergebn. f. inn. Med. & Kinderh. 1909. Bd. III. 23. *Porter*. Pfl. Arch. LV. The Journal of Physiol. 1893. XV. The Journ. of experim. med. 1. 24. *Spaltenholz W.* Die Arterien der Herzwand. 1924. 25. *Stassen*. Arch. Internat. de Physiol. V 1907. 26. *Welch*. Virch. Arch. 1878. LXXII. 27. *Ziemsen*. Verhandl. d. X. Kongr. f. inn. Med. 1891.

УДК 616.132.2-005.6-079.4

³⁾ Все опыты подтверждены вскрытием.

Л.А.Вишнякова, М.А.Никитина, С.И.Петрова, А.В.Папаян, С.П.Выдумкина, Т.В.Смолянинова

Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей

Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

L.A.Vishnyakova, M.A.Nikitina, S.I.Petrova, A.V.Papayan, S.P.Vydumkina, T.V.Smolianinova

A role of *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia in children

Summary

This work investigated etiology of community-acquired pneumonia in children at Sankt-Petersburg from 1998 to 2001 using microbiological and immunological methods. *S.pneumoniae* was found to be a cause of pneumonia in 74.5 % of the patients and it was the leading pathogen out of proportion with the children's age. *C. pneumoniae* was detected in 67.3 % of the patients, prevalently in children 1 to 7 years old. The acute *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection was diagnosed in 40.4 % of the children. Non typing strains of *H. influenzae* were yielded in 10.2 % of the patients. Most patients had microbial associations that demonstrates multiple etiology of the current community-acquired pneumonia in children. Epidemiological rise in spread of acute respiratory *C. pneumoniae* infection was noted during last 4 years at Sankt-Petersburg which was thought to be a cause of a sharp increase in frequency of childhood community-acquired pneumonia.

Резюме

Изучена этиология внебольничной пневмонии (ВП) у детей Санкт-Петербурга в 1998–2001 гг. с использованием микробиологических и иммунологических методов диагностики. Пневмококковая этиология установлена у 74,5 % больных. *S. pneumoniae* был ведущим патогеном вне зависимости от возраста детей. *C. pneumoniae*-инфекция диагностирована у 67,3 % больных, с максимальной частотой у детей 1–7 лет. Острое течение респираторного микоплазмоза подтверждено у 40,4 % обследованных детей. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* выделены у 10,2 % обследованных больных. У большинства пациентов выявлены микробные ассоциации, что подтверждает полиэтиологичность современной ВП у детей. На протяжении 4 лет в Санкт-Петербурге наблюдался эпидемический подъем острого респираторного хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, который, вероятно, обусловил в 1997–1998 гг. резкое нарастание частоты ВП у детей.

Внебольничная пневмония (ВП) — наиболее тяжелая форма острых респираторных инфекций у детей, об актуальности которой свидетельствует сохраняющийся высокий уровень детской заболеваемости и смертности во всем мире. Общеизвестна ведущая роль *S. pneumoniae* в этиологии ВП у детей. В последние годы все большее место в этиологической структуре острых инфекций нижних дыхательных путей стали занимать "атипичные" бактерии: *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Отсутствие при респираторном хламидиозе и микоплазмозе патогномоничных симптомов значительно осложняет клиническую диагностику этих инфекций и обуславливает необходимость проведения микробиологических и иммуносерологических исследований. Выявление этиологически значимого патогена определяет выбор рациональной этиотропной терапии, что имеет главное значение для купирования острого инфекционного процесса в легких и предотвращения возможных легочных и внелегочных осложнений.

При проведении настоящего исследования, по данным официальной статистики, в 1998 г. в Санкт-Петербурге число детей, больных ВП, увеличилось в 2 раза и достигло уровня эпидемической вспышки.

Материалы и методы

В течение 1998–2001 гг. на базе пульмонологической клиники СПбГПМА обследованы 101 ребенок с ВП в возрасте от 2 мес. до 14 лет; средний возраст — $8,0 \pm 0,2$ года; мальчиков — 45, девочек — 56. При постановке диагноза были использованы критерии диагностики острой пневмонии, приведенные в классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (1996 г.).

Для определения этиологии ВП проводилось комплексное микробиологическое и сероиммунологическое обследование. У больных с продуктивным кашлем осуществлялись посевы мокроты или фарингеального аспирата первые 2 дня госпитализации, при проведении бронхоскопии исследовали трахеобронхиальный смыв. Диагностически значимым считалось выделение микроорганизмов в концентрации $\geq 10^4$ мк / мл в трахеобронхиальных смывах или выделение из мокроты в концентрации $\geq 10^6$ мк / мл. Микробиологическое исследование проведено у 49 больных. Для определения антипневмококковых антител (АТ) в парных сыворотках использовалась реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). В качестве ан-

тигена применялась взвесь 3 сероваров *S. pneumoniae* (2, 3 и 6 или 5), как наиболее часто встречающихся у детей и высокоиммунногенных, и люминисцентная сыворотка против глобулинов человека, меченная флюоресцеин-изо-тиоцианатом (ИЭМ им. Гамалеи, РАМН). Выявление в течение заболевания 4-кратного и более значительного изменения первоначального титра антипневмококковых антител или титра $> 1 : 320$ при поздних сроках обследования расценивалось как диагностически значимое [1, 2]. *H. influenzae* культивировали на средах, содержащих X и U факторы роста, эти же факторы роста использовались для идентификации выделенных культур бактерий.

Для диагностики хламидийной инфекции применяли ИФА с использованием отечественного иммуноферментного диагностикума ЗАО "Вектор-Бест" — тест-система "Хламидия Бест IgM, IgG и IgA-стрип", позволяющие определить антитела к *C. pneumoniae* и *C. psittaci*. Согласно рекомендациям тест-системы "Хламидия Бест" и серодиагностики хламидиозов с использованием системы "Metac" критериями диагностики острой хламидийной инфекции были следующие: обнаружение IgM-АТ в титре $1 : 200$ и выше и / или IgG-АТ в титре $1 : 40$ и выше, а также 2–4-кратная динамика синтеза антител [3]. Первичным инфицированием считали присутствие IgM-АТ в диагностических титрах в первые дни госпитализации. При реинфекции IgM-АТ отсутствовали или определялись в низких титрах, но выявлялись IgG-АТ в высоких титрах.

Для диагностики микоплазменной инфекции использовали реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) с препаратами, полученными на основе лиофилизированных бараньих эритроцитов, сенсibilизированных антигенами *M. pneumoniae*. Острое течение данной инфекции диагностировалось на основании 4-кратной и более сероконверсии. 3 больным проведено культуральное исследование браш-биоптата с задней стенки глотки, и у всех были выделены штаммы *M. pneumoniae*, что является "золотым стандартом" [4].

Результаты

При использовании микробиологических методов исследования *S. pneumoniae* был выделен у 17 из 49 обследованных детей (34,7 %). До забора материала все больные получали антибиотики от 1 до 7 дней на догоспитальном этапе и до суток — в стационаре, т. к. эффективность излечения согласно международным стандартам определяется началом антибактериальной терапии (АБТ) в течение 4–8 ч с момента установления диагноза пневмония [5].

Серологическое подтверждение острой пневмококковой инфекции получено у 70 больных в возрасте от 6 мес. до 14 лет из 94 обследованных (74,5 %). Результаты оценивались в зависимости от сроков заболевания, а не дня госпитализации. Максимальный

уровень средних геометрических титров (СГТ) ($1 : 15$) был выявлен на 1-й нед. болезни у всех обследованных больных (рис. 1). На 2-й нед. высокие титры антипневмококковых антител обнаружены у 95 %, но у 60 % из них отмечалось падение титров, вероятно, как результат интенсивной антибактериальной терапии, что обусловило снижение СГТ ($1 : 495$, $p > 0,05$). В последующие 2 нед. сохранялись высокие величины СГТ ($1 : 290$ — $1 : 375$) у 91,5 % обследованных больных. Подобные изменения свидетельствуют о раннем и интенсивном образовании антител к *S. pneumoniae* при ВП у детей. Стабильно высокие величины СГТ на 3–4-й нед. болезни отражают напряженность антипневмококкового иммунитета при стихании активности инфекционного процесса.

Таким образом, пневмококковая этиология была документирована у 70 (74,5 %) детей, больных ВП. У 22 из них (31,4 %) диагностирована монопневмококковая инфекция, у остальных 48 (68,6 %) наблюдалось сочетанное течение 2 или 3 инфекционных процессов.

Роль *H. influenzae* в этиологии ВП у детей до настоящего времени остается спорной в связи с отсутствием критериев диагностики гемофильной инфекции при данном заболевании. В нашем исследовании у 5 (10,2 %) детей были выделены нетипируемые штаммы гемофильной палочки в диагностической концентрации, у 3 из них — в сочетании с *S. pneumoniae*.

Общепринятым критерием диагностики острого хламидиоза является обнаружение IgM-АТ в диагностических титрах [6]. Антихламидийные АТ класса IgM в титрах $1 : 200$ — $1 : 1\,600$ были выявлены у 44 (43,6 %) из 101 обследованного больного с СГТ = $1 : 285$, что подтверждает первичное инфицирование *C. pneumoniae*. У 25 из них (56,8 %) наблюдалась 2–4-кратная сероконверсия в виде падения первоначального титра. У 24 больных при низком уровне IgM-АТ или их отсутствии обнаружены IgG-АТ в высоких титрах $1 : 40$ — $1 : 1\,280$, что дает возможность судить о реинфекции. Таким образом, подтверждение острого респираторного хламидиоза получено у 68 (67,3 %) детей в возрасте от 11 мес. до 14 лет (таблица).



Рис. 1. Динамика антипневмококковых антител в течении ВП у детей

* — в числителе — число положительных сывороток; в знаменателе — число обследованных больных.

Результаты иммуносеродиагностики острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, в течение 1998–2001 гг.

Годы	Антитела класса IgM					Антитела класса IgG					Острый хламидиоз				
	n	200*	400	800	1600	СГТ	40	80	160	320	640	1 280	СГТ	n	%
1998	14	6	2	1		1 : 290	5		2		1		1 : 105	12	87,5**
1999	31	7	3	4		1 : 350	8	4	4	1	1	1	1 : 112	21	67,7
2000	30	12	2	1	1	1 : 275	6	1	3	3	2	1	1 : 141	22	73,3
2001	25	5					1	3	1	1	2	1	1 : 200	13	52,0**
Всего	101	30	7	6	1	1 : 285	20	8	10	5	5	3	1 : 115	68	67,3

Примечание: 200* — основание разведения 1 : 200, ** — $p_{1-4} < 0,05$.

У 55 детей проведено определение антител, принадлежащих к классу IgA. IgA-АТ в титре 1 : 8 и 1 : 16 обнаружены только у 2 больных.

Динамика антихламидийных антител в течение ВП остается наименее изученной. Учитывая большой диапазон возможного инкубационного периода респираторного хламидиоза (около 3 нед.) и преобладание в клинической картине признаков поражения верхних дыхательных путей в начале заболевания, мы считали, что пневмония у части больных развилась на фоне уже текущего респираторного хламидиоза.

Динамика IgM и IgG антител у больных представлена на рис. 2. Несмотря на большие различия во времени появления IgM-АТ у отдельных пациентов и длительности их циркуляции, чаще эти антитела обнаруживались в крови на 1–3-й нед. болезни (у 84,4 %), достигали максимального уровня (СГТ = 1 : 317) на 15–21-й дни болезни. Антитела класса IgG с максимальной частотой (у 79,5 %) и наибольшей величиной их СГТ = 1 : 100 обнаруживались на 2-й нед. болезни. Выявление антихламидийных антител класса IgG на 1–2-й нед. болезни, наиболее вероятно, отражает реинфицирование или течение острого респираторного хламидиоза (на догоспитальном этапе) с последующим присоединением пневмококковой инфекции и развитием пневмонии смешанной этиологии (пневмококково-хламидийной). На 3-й нед. выявлены минимальный уровень СГТ IgG-АТ (1 : 57) и максимальный уровень IgM-АТ (1 : 317), что соответствует динамике антихламидийных антител этих

классов иммуноглобулинов в течение острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*. Наличие высоких титров антихламидийных антител классов IgM и IgG и преимущественное снижение IgG в остром периоде ВП дает возможность предполагать, что острый хламидиоз предшествовал развитию пневмококковой инфекции или эти острые инфекционные процессы протекали одновременно.

Особенности иммуногенеза острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, связаны с низкой иммуногенностью этих бактерий [6, 7], выраженным ингибирующим влиянием АБТ на синтез антихламидийных антител [4]; а низкий уровень антител, вероятно, является одним из патогенетических механизмов длительного и рецидивирующего течения хламидийной инфекции.

Таким образом, острая хламидийная инфекция была установлена у 68 из 101 обследованного ребенка (67,3 %). Монохламидиоз наблюдался лишь у 19 детей (27,9 %). У большинства больных острым хламидиозом (44–64,7 %) выявлена ассоциация с пневмококковой инфекцией. У 5 (7,4 %) детей имелось серологическое подтверждение острых хламидийной и микоплазменной инфекций.

На протяжении всего периода проведения работы (1998–2001 гг.) отмечался высокий уровень хламидийной инфекции, вызванной *C. pneumoniae* (67,3 %), что позволяет говорить о резком подъеме заболеваемости респираторным хламидиозом в 1998–2001 гг. в Санкт-Петербурге среди детей (рис. 3). Выявленные достоверные различия частоты встречаемости острого хламидиоза в 1998 и 2001 гг. (87,5 % и 52,0 % соответственно, $p < 0,05$) отражают тенденцию к улучшению эпидемиологической ситуации.

Острая микоплазменная инфекция диагностирована у 19 больных в возрасте от 4 мес. до 11 лет из 47 обследованных (40,4 %). У 3 больных при микробиологическом исследовании выделен штамм *M. pneumoniae* и получены серологические показатели острой микоплазменной инфекции. У всех госпитализированных больных с доказанной микоплазменной инфекцией наблюдалось сочетанное течение 2 или 3 острых инфекционных процессов. *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* обнаружены у 5 детей, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — еще у 5, у 9 детей выявлены все 3 возбудителя.

Анализируя частоту встречаемости данных инфекционных процессов у детей разных возрастов, уста-

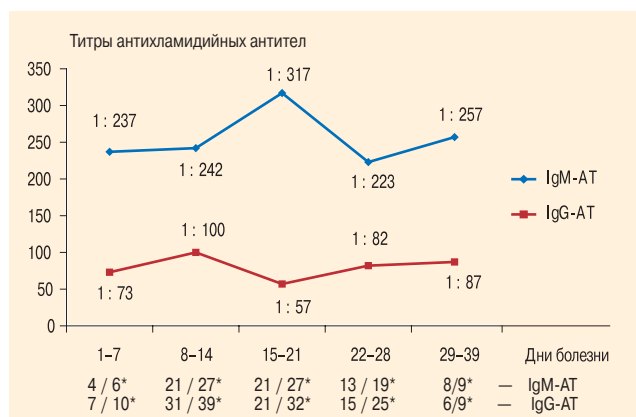


Рис. 2. Динамика антихламидийных антител классов IgM и IgG в течении ВП у детей (n = 68)

* — в числителе — число сывороток с титром $\geq 1 : 200$ IgM-АТ или $\geq 1 : 40$ IgG-АТ; в знаменателе — число обследованных больных.

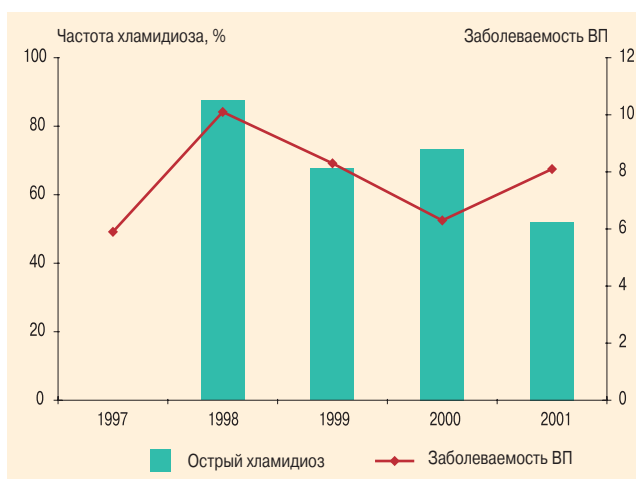


Рис. 3. Заболеваемость ВП и частота респираторного хламидиоза у детей в 1998–2001 гг.

новлено, что пневмококковая инфекция чаще наблюдалась у детей 1–3 лет и школьников ($p < 0,05$), а хламидийная — у детей 1–7 лет ($p < 0,01$) (рис. 4). Возрастных особенностей микоплазменной инфекции не обнаружено. Различий по полу выявлено не было.

Обсуждение

В проведенном исследовании для установления этиологии ВП использовался комплекс микробиологических и иммунологических методов диагностики. Инфекционный процесс был расшифрован у 97 % больных. Использование только микробиологических методов позволило выделить *S. pneumoniae* из мокроты или фарингеальных аспиратов лишь у 34,5 % пациентов. По различным данным, микробиологическими методами возбудитель не удается выявить у 40–70 % больных ВП. Иммунологические исследования, проведенные в динамике заболевания, позволили выявить истинную частоту пневмококковой инфекции и подтвердить сохраняющуюся ведущую роль *S. pneumoniae* (70 пациентов — 74,5 %) в этиологии ВП у детей вне зависимости от возраста. У большинства больных (68,6 %) пневмококк обнаружен

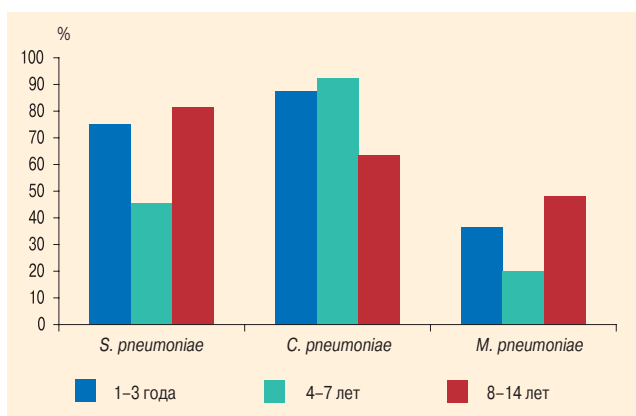


Рис. 4. Частота выявления острых инфекций в различных возрастных группах больных ВП детей

в ассоциации с другими респираторными патогенами (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*).

Вклад *H. influenzae* в этиологическую структуру ВП у детей колеблется от 6 % [8] до 33 % [9, 10]. Одни авторы считают, что *H. influenzae* играет небольшую роль в качестве причинного фактора ВП у детей и вызывает заболевание лишь в ассоциации с другими возбудителями [11, 8]. Другие предполагают, что ВП, вызванные *H. influenzae* типа *b*, остаются редко выявляемыми [12]. Мы выделили нетипируемые штаммы *H. influenzae* в 10,2 % случаев (5 больных), у 3 детей в сочетании с *S. pneumoniae*. Так как иммунологического исследования гемофильной инфекции нами не проводилось, трудно утверждать об этиологической значимости этих бактерий в развитии ВП.

C. pneumoniae как новый вид хламидий была выделена в 1989 г. Этот микроорганизм поражает верхние и нижние отделы дыхательных путей наиболее часто у детей и лиц молодого возраста [13, 14]. До 10–20 % всех случаев ВП у детей вызваны *C. pneumoniae* [15, 16]. Во время эпидемических подъемов респираторного хламидиоза (Финляндия, 1986–1987 гг.) ее роль повышается до 43 % всех случаев ВП с расшифрованной этиологией [17].

В нашем исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге в 1998–2001 гг., респираторный хламидиоз, вызванный *C. pneumoniae*, был диагностирован у 67,3 % больных, с максимальной частотой — у детей 1–7 лет. Тем не менее отсутствует однозначный ответ относительно возрастных особенностей встречаемости респираторного хламидиоза. Так, по данным *T. Heiskanen-Kosma et al.* [15], *C. pneumoniae* как возбудитель ВП статистически чаще встречалась у детей старше 10 лет, *G. Falck et al.* [18] чаще выявляли респираторный хламидиоз у детей 6–10 лет. Напротив, в исследованиях *K. Numazaki et al.* [16] ВП, вызванная *C. pneumoniae*, чаще наблюдалась у детей до 4 лет. Монохламидиоз обнаружен нами лишь у 18,8 % детей. У большинства больных острым хламидиозом (64,7 %) наблюдалась ассоциация *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Ассоциация *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae* также являлась самой частой как во время эпидемической вспышки в Финляндии (1986–1987 гг.), так и во внеэпидемический период [17, 19]. Анализируя динамику антихламидийных антител в нашем исследовании и сроки диагностики пневмонии, нельзя утверждать, что *C. pneumoniae* была причиной развития ВП во всех случаях доказанного респираторного хламидиоза. Мы предполагаем, что поражение респираторного тракта, вызванное хламидийной инфекцией, облегчает инвазию дыхательных путей другими микроорганизмами, в первую очередь пневмококком, что совпадает с мнением других исследователей [19].

На протяжении всего периода исследования (1998–2001 гг.) наблюдался эпидемический подъем острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, с максимальным значением в 1998 г. В этот же период, по данным официальной статистики, отмечался

подъем заболеваемости среди детей Санкт-Петербурга (рис. 3). Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что именно хламидийная инфекция явилась причиной подъема заболеваемости ВП у детей Санкт-Петербурга в 1998–2001 гг.

Микоплазменная инфекция выявлена только в ассоциациях с другими патогенами у 40,4 % детей. Это может быть связано с тем, что больным респираторным микоплазмозом (моноинфекция), который чаще имеет более легкое течение, не требовалась госпитализация, и они лечились амбулаторно.

Проведенное исследование подтвердило полиэтиологичность современных инфекций нижних дыхательных путей у детей, среди которых ВП занимает важнейшее место. У большинства больных выявлялись микробные ассоциации (*S. pneumoniae* + *C. pneumoniae*; *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* или все 3 микроорганизма) (рис. 5).

Полученные в результате эпидемиологических исследований данные определяют рациональный выбор эмпирической АБТ, который основан на знании наиболее частых возбудителей, циркулирующих в регионе, их изменяющейся чувствительности к антибиотикам и клинического течения ВП различной этиологии.

Выводы

1. В результате использования микробиологических и иммунологических методов диагностики пневмококковая этиология ВП установлена у 74,5 % больных детей.
2. В 1998–2001 гг. в Санкт-Петербурге отмечался эпидемический подъем респираторного хламидиоза, который вызвал повышение заболеваемости ВП у детей.
3. У большинства больных ВП выявлены микробные ассоциации.

Литература

1. Вишнякова Л.А. Микробиологические методы исследования. В кн.: Болезни органов дыхания. М.; 1989. т. 1: 364–374.
2. Вишнякова Л.А., Сологуб Т.С., Акимов С.Л. Антипневмококковый иммунитет внебольничной острой пневмонии у детей. Журн. микробиол. 1998; 5: 50–54.

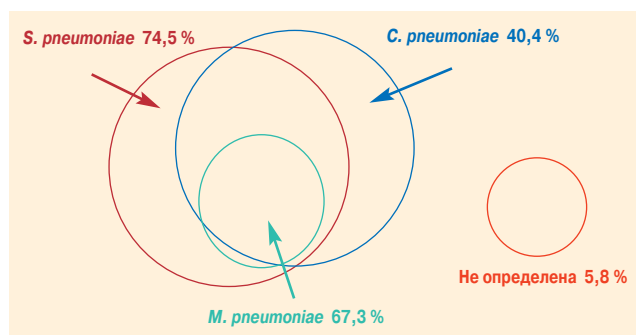


Рис. 5. Этиология ВП у детей в 1998–2001 гг.

3. Никитина М.А., Папаян А.В., Вишнякова Л.А. и др. Этиология внебольничной пневмонии у детей Санкт-Петербурга. В кн.: Тезисы IV Международной конф. МАКМАХ "Антимикробная терапия". М.; 2001. 29.
4. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (1): 60–68.
5. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. М.: Бинном; 2000. 192.
6. Verkooyen R.P., Willemse D., Hiep-van Casteren S.C. et al. Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis *Chlamidia pneumoniae* respiratory infection. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (8): 2301–2307.
7. Позняк А.Л., Нуралова И.В., Михайлов Н.В. и др. Особенности лабораторной диагностики хламидийной и хламидофильной инфекций, протекающих с системными проявлениями. В кн.: Новое в диагностике и терапии хламидийной инфекции, протекающей с системными проявлениями. СПб.; 2001. 3–9.
8. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C. et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17 (11): 986–991.
9. Cong C.Y., Lim W.H., Heng J.T., Chay O.M. The changing trend in the pattern of infective etiologies in childhood acute lower respiratory tract infection. Acta Pediatr. J. 1997; 39 (3): 317–321.
10. Requejo H.I., Guerra M.L., Dos Santos M., Cocozza A.M. Immunodiagnoses of community-acquired pneumonia in childhood. J. Trop. Pediatr. 1997; 43 (4): 208–212.
11. Takala A.K., Neuman O., Kleemola M. et al. Preceding respiratory infection predisposing for primary and secondary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12 (3): 189–195.
12. Peltola H. Spectrum and burden of severe *Haemophilus influenzae* type B diseases in Asia. Bull. Wld Hlth Org. 1999; 77 (11): 878–887.
13. Grayston J.T. *Chlamidia pneumoniae* (TWAR) infections in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13 (8): 675–785.
14. Darville T. Chlamydia. Pediatr. Rev. 1998; 19 (3): 85–91.
15. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Laurila A. et al. Chlamydia pneumoniae is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospective, population-based study. Scand. J. Infect. Dis. 1999; 1 (3): 255–259.
16. Numazaki K., Ikebe T., Chiba S. Detection of serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* by ELISA. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996; 14: 179–183.
17. Kauppinen M.T., Herva E., Kujala P. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamidia pneumoniae* epidemic in Finland. J. Infect. Dis. 1995; 172: 1330–1335.
18. Falk G., Gnärpe J., Gnärpe H. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16 (6): 549–554.
19. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P. et al. Clinical picture of CA *C. pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. Thorax 1996; 51: 185–189.

Поступила 15.03.04
© Коллектив авторов
УДК 616.24-002-053.2-022.7

Новые подходы к прогнозированию течения внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста

Саратовский военно-медицинский институт

М.Н.Лебедева, О.В.Гаврилов

New approaches to prognosing the course of community-acquired pneumonia in young people

Summary

The article presents an analysis of course of community-acquired pneumonia and features of the vegetative status in 147 young military servicemen. Modern clinical investigation recommended by an academician *A.M.Vein* was used in the study. A grading of vegetative disorders in various severity of pneumonia has been proposed. A relationship between vegetative reactions and a severity of pneumonia has been demonstrated. Recommendations for practitioners how to predict the course of community-acquired pneumonia and to develop individual therapeutic and rehabilitation programs for admitted and discharged patients are given regarding to a type of the vegetative reactions.

Резюме

В статье проанализировано течение внебольничной пневмонии (ВП) и особенности вегетативного статуса у 147 молодых военнослужащих. В работе использованы современные клинические методы исследования вегетативного статуса, рекомендованные академиком *А.М.Вейном*. Предложена градация характера вегетативных изменений у больных пневмонией различной степени тяжести. Показана взаимозависимость реакций вегетативной нервной системы и степени тяжести пневмонии. Даны рекомендации для практических врачей по прогнозированию течения ВП, индивидуализации программ лечения и реабилитации на госпитальном и постгоспитальном этапах, с учетом характера вегетативных изменений.

Введение

Проблема внебольничных пневмоний (ВП) остается актуальной во всем мире. Не исключение и Россия. По данным мировой статистики, сохраняется значительная летальность от этого заболевания (1–2 %), а в последнее 10-летие отмечается даже некоторая тенденция к ее росту. Одним из контингентов, наиболее подверженных респираторным инфекциям, в т. ч. внебольничным пневмониям, являются военнослужащие. Эпидемические вспышки ВП в закрытых воинских коллективах иногда принимают значительные масштабы, и общая заболеваемость колеблется от 250 ‰ до 350 ‰ [1].

Нередкое отсутствие "золотого стандарта" в клиническом течении пневмоний создает трудности в диагностике, ведет к отсроченному началу лечения, увеличивает количество осложнений, ухудшает прогноз в целом. По данным академика РАМН *А.Г.Чучалина*, даже в крупнейших городах страны — Москве и Санкт-Петербурге — сохраняется высокий уровень диагностических ошибок при постановке диагноза пневмоний — до 28 % [2, 3]. Поэтому по-прежнему существует необходимость в совершенствовании диагностики пневмонии, прогнозировании течения и исходов.

Цель работы — обосновать возможность прогнозирования течения ВП у молодых военнослужащих, на основе анализа закономерностей изменения веге-

тативного статуса больных. Выбор такого направления, на наш взгляд, чрезвычайно важен со многих позиций. Прежде всего, из классических работ по вегетологии известна ведущая роль вегетативной нервной системы (ВНС) в поддержании гомеостаза, а также в формировании адаптационных механизмов в ответ на любое воздействие извне, в т. ч. и на инфекционный агент [4–6].

Материал и методы

Исследование клинической картины заболевания и вегетативного статуса: вегетативного тонуса (ВТ), вегетативной реактивности (ВР), вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) было проведено у 147 больных, военнослужащих мужчин, в возрасте 17–21 год. У 48 больных диагностирована пневмония легкой, у 52 — средней и у 47 — тяжелой степени тяжести. В ходе болезни изучены изменения 92 различных симптомов и показателей. Группу сравнения составили 25 практически здоровых военнослужащих того же возраста. В работе использованы современные клинические методы исследования вегетативного статуса, рекомендованные академиком *А.М.Вейном* [7]. Важнейшее значение в работе имело исследование ВТ, определяемого по основным показателям сердечно-сосудистой системы,

являющейся наиболее чутким индикатором состояния организма [8]. ВТ, в зависимости от значений нижеследующих показателей, оценивается как симпатический, парасимпатический (вагальный) и вегетативное равновесие (эйтония).

1. Вегетативный индекс (ВИ) Кердо

$$ВИ = (1 - Д : ЧСС) \times 100,$$

где Д — величина диастолического давления; ЧСС — частота сердечных сокращений в 1 мин.

Трактовка показателя: значения ВИ Кердо = 0 расцениваются как эйтония; положительные значения свидетельствуют о симпатикотонии; отрицательные — о парасимпатикотонии (ваготонии). У здоровых людей ВИ Кердо = 0 ± 5 .

2. Минутный объем крови (МОК) (непрямым способом Лилль-Штранде и Цандера)

$$МОК = АД_{ред.} \times ЧСС,$$

$$АД_{ред.} = Амплитуда АД : АД_{сред.} \times 100;$$

$$Амплитуда АД = АД_{сис.} - АД_{диаст.};$$

$$АД_{сред.} = АД_{сис.} + АД_{диаст.} : 2,$$

где АД_{сред.} — среднее артериальное давление, АД_{ред.} — редуцированное артериальное давление, АД_{сис.} — систолическое артериальное давление, АД_{диаст.} — диастолическое артериальное давление.

Трактовка показателя: у здоровых людей МО = 3,4–4,4 л.

3. Коэффициент Хильдебранта (Q)

$$Q = ЧСС : ЧД, \text{ где } ЧД — \text{число дыханий.}$$

Трактовка показателя: нормальные значения коэффициента Хильдебранта — 2,9–4,9.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенное нами исследование течения ВП у молодых военнослужащих выявило ряд особенностей:

1. Классическая картина пневмонии отмечена лишь у 44,2 % больных.
2. Вегетативный статус у больных ВП характеризуется различными нарушениями. Выраженность вегетативных сдвигов определяется степенью тяжести пневмонии, а характер вегетативных нарушений зависит, в первую очередь от типа реакции ВНС.
3. При равной степени тяжести пневмонии у больных с различными типами вегетативных реакций имеются различия в клинической картине и динамике заболевания.

Используя градацию *М.Н.Лебедевой* (1994), предложившей 3 типа реакций вегетативной нервной системы на ожоговую травму: адекватный, недостаточный и чрезмерный, мы распространили этот

принцип и на больных пневмонией [9, 10]. Определение типа реакции ВНС осуществлялось в первые 3 сут. стационарного лечения с использованием указанных ранее показателей.

В первые дни у больных отмечалась повышенная активность эрготропных механизмов ВНС. Клинически это чаще всего проявлялось симпатикотонией различной степени выраженности. Адекватная реакция ВНС характеризовалась симпатикотонией от незначительной до выраженной, в зависимости от степени тяжести пневмонии. Средние значения ВИ Кердо и МОК колебались в диапазоне $0 \pm 9,8$ — $+28,6 \pm 13,1$ и $2\,939 \pm 848$ — $4\,142 \pm 1\,397$ мл / мин соответственно. При чрезмерном типе симпатикотонии была гораздо более выраженной. В зависимости от степени тяжести пневмонии, средние значения ВИ Кердо составляли от $+36,9 \pm 8,4$ до $+58,6 \pm 8,3$, а МОК — от $5\,775 \pm 1\,258$ мл / мин до $7\,572 \pm 2\,968$ мл / мин. В то же время, у больных с недостаточным типом реакции вегетативные показатели свидетельствовали об эйтонии или ваготонии, причем ваготония могла быть очень выраженной. Так, у больных пневмонией легкой степени тяжести выраженность парасимпатикотонии была вдвое больше, чем у здоровых молодых людей группы сравнения. Такая выраженная парасимпатикотония так же неадекватна в этот период, как и резко выраженная симпатикотония (табл. 1) [9, 11].

При завершении периода бактериальной агрессии происходил переход на энергетически более экономный и выгодный для организма режим функционирования ВНС — трофотропный режим. У больных с адекватным типом реакции ВНС это фиксировалось на 4–6-е сут. стационарного лечения. У больных с недостаточным типом реакции исходная активность эрготропной системы была минимальной, и переход на трофотропный режим осуществлялся в конце 2-й — начале 3-й нед. стационарного лечения. В это же время у больных с чрезмерным типом реакции часто наблюдалось истощение эрготропных механизмов и уже на 2–4-й дни госпитального лечения регистрировалось увеличение активности трофотропной системы, что не отвечало интересам организма в данный момент [9].

В контексте работы большое значение имело изучение нарушений вегетативного обеспечения деятельности (ВОД). Именно по изменениям ВОД рекомендуется судить о состоянии адаптивных механизмов [7]. ВОД было нарушено у подавляющего большинства больных. Как правило, при недоста-

Таблица 1
Значения ВИ Кердо и МО крови в зависимости от степени тяжести пневмонии и типа реакции ВНС

Степени тяжести пневмонии	Адекватный тип реакции ВНС		Недостаточный тип реакции ВНС		Чрезмерный тип реакции ВНС	
	ВИ Кердо	МОК, мл / мин	ВИ Кердо	МОК, мл / мин	ВИ Кердо	МОК, мл / мин
Легкая	от –10,3 до +9,3	от 2 091 до 3 787	< –10,3	< 2 091	> +9,3	> 3 787
Средняя	от –4,8 до +19,2	от 2 817 до 4 274	< –4,8	< 2 817	> +19,2	> 4 274
Тяжелая	от +15,5 до +41,7	от 2 745 до 5 539	< +15,5	< 2 745	> +41,7	> 5 539

точном типе реакции ВНС отмечалось недостаточное, а при чрезмерном типе реакции — избыточное вегетативное обеспечение; соответственно, и адаптация к воздействию инфекта у данных больных была нарушена. Показатели ВОД использовались нами для решения вопроса о возможности и сроках расширения режима у больного на каждом этапе болезни, готовности его к выписке, помогали разработать индивидуальный план реабилитации, в т. ч. на постгоспитальном этапе, что особенно актуально для военнослужащих [12, 13].

Анализ течения пневмонии различных степеней тяжести выявил различия в клинической картине и динамике заболевания у больных с адекватным, недостаточным и чрезмерным типами реакции ВНС. Эти различия прослеживались вне зависимости от степени тяжести пневмонии.

Так, при равной степени тяжести пневмонии состояние больных с чрезмерным типом реакции было значительно тяжелее, чем у больных с другими типами реакции. В пользу этого свидетельствовали выраженные проявления интоксикационного синдрома, более существенные нарушения в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, рассогласованность в их деятельности (отклонения коэффициента Хильдебранта); лихорадка достигала 38–40 °С, снижение температуры происходило критически, и весь период гипертермии был в 2–4 раза короче. У больных с недостаточным типом реакции лихорадка была, как правило, субфебрильной, а длительность лихорадочного периода достигала 7–10 сут. Продолжительность заболевания была максимальной — до 35–40 сут. Наименьшая продолжительность заболевания отмечалась при адекватном типе реакции. Важно отметить, что корреляционная зависимость между величиной температуры и значениями ВИ Кердо и МОК была не ниже средней ($r = 0,4–0,6$) при всех типах реакции ВНС. Степень корреляции продолжительности заболевания со значениями ВИ Кердо и МОК была высокой ($r = 0,7$).

Выраженность воспалительных изменений крови определялась не только степенью тяжести пневмонии. Значения воспалительных изменений крови (за исключением содержания лимфоцитов) нарастали по мере увеличения выраженности ответа ВНС. Наиболее отчетливо эта зависимость прослеживается у больных тяжелой пневмонией. Так, при чрезмерном типе реакции лейкоцитоз был вдвое, а "палочкоядерный сдвиг" — втрое выше, чем при недостаточном. Содержание лимфоцитов, наоборот, уменьшалось с увеличением выраженности реакции ВНС. Абсолютное количество лимфоцитов у больных с чрезмерным типом нередко снижалось до $0,7–0,8 \times 10^9 / л$, что является подтверждением выраженности стресса у данной категории больных. Величина лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при чрезмерном типе реакции, в зависимости от тяжести пневмонии, в 2–30 раз превышала значения ЛИИ, отмечаемые при недостаточном типе реакции. Корреляционная взаи-

мось между ВИ Кердо, МОК и значениями воспалительных показателей крови колебалась от средней до высокой ($r = 0,4–0,8$).

Частота и характер осложнений при равной степени тяжести пневмонии также зависели от типа реакции ВНС. Осложненное течение пневмонии чаще встречалось при чрезмерном типе, для которого характерны септический шок и коллапс. В то время как у больных с недостаточным типом преимущественно отмечались осложнения со стороны дыхательной системы — дыхательная недостаточность и плеврит. Наиболее типичные осложнения приведены на рисунке.

При рассмотрении корреляционных зависимостей между вегетативными показателями и клиническими признаками важно отметить, что значения коэффициентов множественной корреляции нарастали с увеличением степени тяжести пневмонии. Данные представлены в табл. 2. У больных тяжелой пневмонией коэффициенты множественной корреляции наиболее высоки: (R ВИ Кердо = 0,74; R МОК = 0,72).

С учетом основных характеристик течения пневмонии, присущих больным с каждым из типов реакции ВНС (высокая частота сосудистых осложнений — у больных с чрезмерным типом, наклонность к затяжному течению — у больных с недостаточным типом) нами были внесены коррективы в лечение больных с указанными типами реакции.

Части больных тяжелой пневмонией с чрезмерным типом реакции до начала антибактериальной терапии мы проводили активную инфузионную терапию, которая начиналась незамедлительно при поступлении больного в стационар. При появлении тенденции к снижению артериального давления больносно вводилось 60–90 мг преднизолона. Строгое соблюдение такой общедоступной тактики проведе-

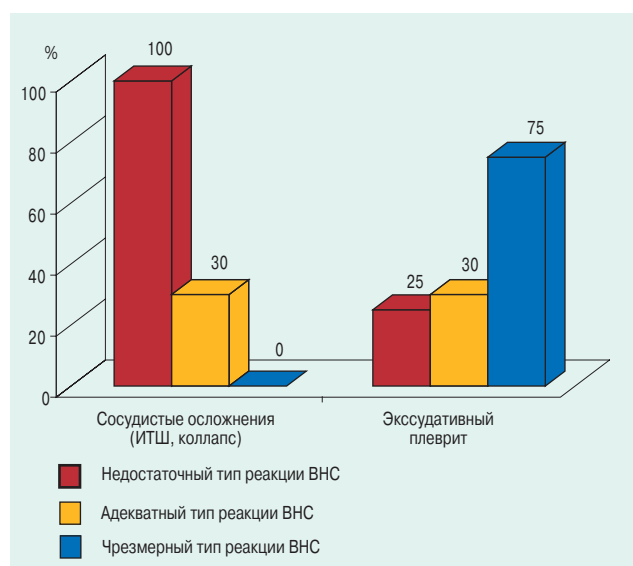


Рис. Наиболее часто встречающиеся осложнения у больных тяжелой пневмонией с различными типами реакции ВНС

Таблица 2
Изменения коэффициента множественной корреляции (R) в зависимости от степени тяжести пневмонии

Показатели	Степень тяжести пневмонии		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
R ВИ Кердо	R ₁ 0,5	R ₂ 0,58	R ₃ 0,74
R МОК	R ₁ 0,58	R ₂ 0,62	R ₃ 0,72

ния инфузионной и антибактериальной терапии больных пневмонией тяжелой степени тяжести с чрезмерным типом реакции позволило в период критического снижения температуры не допустить развития инфекционно-токсического шока у всех больных и коллапса — у 66,6 % больных.

Ряду больных пневмонией средней и тяжелой степени тяжести с длительно не купирующейся субфебрильной лихорадкой, выраженной астенией, у которых тип реакции ВНС квалифицировался как недостаточный, назначался преднизолон, в суточной дозе 20 мг внутрь, в течение 7–10 дней. Такая тактика рекомендуется к применению *Н.В.Путовым* и *Г.Б.Федосеевым* (1986) у больных с вялой, медленно разрешающейся пневмонией [14]. По завершении терапии преднизолоном нами назначалась ДМВ-терапия на область надпочечников. Повышение содержания в крови естественных кортикостероидов оптимизировало адаптационные реакции, улучшало течение пневмонии.

Заключение

ВНС, как важнейшая регуляторная система, вносит свой заметный вклад в общую реактивность организма и оказывает несомненное влияние на течение болезни. Типы реагирования ВНС: адекватный, недостаточный и чрезмерный — во многом определяют клинические проявления пневмонии, ее осложнения, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Тип реагирования ВНС у каждого конкретного больного можно определить в 1-е сутки пребывания больного в стационаре и использовать для раннего прогнозирования течения пневмонии.

При наличии у больного адекватного типа реакции отмечается оптимальное течение пневмонии, с быстрым обратным развитием клинико-лабораторных признаков. При наличии у больного недостаточного типа ответа течение пневмонии торпидное, а при наличии чрезмерного — пневмония характеризуется бурной клинической симптоматикой и самым высоким процентом осложнений.

Мы предлагаем следующие рекомендации для практических врачей:

- планирование диагностических и лечебных мероприятий в отношении больных ВП следует про-

водить с учетом типа реакции вегетативной нервной системы у конкретного больного;

- тип реакции ВНС целесообразно оценивать на основе количественных интегральных показателей: ВИ Кердо, минутного объема крови, коэффициента Хильдебранта (табл. 1);
- раннее выявление типов реагирования (в 1-е сутки стационарного лечения больных) позволяет прогнозировать клинические проявления пневмонии, ее течение, характер осложнений, разработать индивидуальные программы лечения и реабилитации на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Литература

1. Гучев И.А., Синопальников А.И. Пневмонии в военных коллективах. Клинико-микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001; 3 (1–2): 25–29.
2. Чучалин А.Г. Клинические формы пневмоний. Пульмонология 1997; Прил.: 15–20.
3. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 2: 6–9.
4. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина; 1998.
5. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. Новосибирск: Наука; 1986.
6. Меерсон Ф.З. Физиология адаптивных процессов. М.: Наука; 1986.
7. Вейн А.М. (ред.). Вегетативные расстройства. М.: Мед. информ. агентство; 1998.
8. Баевский Р.М. Проблемы здоровья и нормы: точка зрения физиолога. Клинико-мед. 2000; 4: 59–65.
9. Гаврилов О.В. Зависимость течения внебольнично приобретенной пневмонии у молодых военнослужащих от типа реакции вегетативной нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2002.
10. Лебедева М.Н. Психовегетативные нарушения у больных с ожоговой болезнью, их связь с висцеральной патологией и пути коррекции: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Саратов; 1994.
11. Лебедева М.Н., Гаврилов О.В. Некоторые аспекты влияния вегетативной реакции на течение внебольничных пневмоний. В кн.: Актуальные вопросы военной медицины и военного образования: Сборник науч. работ. М.: Триумф; 2001. 86–87.
12. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. М.: Медицина; 2000.
13. Решетников В.А. Особенности процесса физической и психологической реабилитации больных острой пневмонией тяжелого течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1990.
14. Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Руководство по пульмонологии. Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние; 1978.

Поступила 03.03.04
© Лебедева М.Н., Гаврилова О.В., 2005
УДК 616.24-002-053.8

Казеозная пневмония: КТ-варианты, дифференцированное лечение

НИИ фтизиопульмонологии, ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Ya.V.Lazareva, G.B.Sokolova, I.P.Solovieva

Caseating pneumonia: computed tomography, differentiated therapy

Summary

We examined 50 patients with caseating pneumonias of various types and size. We selected CT types of caseating pneumonia (acinous, lobar, lobular, peribronchial), their structure and extension. Computed tomography is found to be the optimal radiological method to detect caseating pneumonic TB forms. Chemotherapy modes for caseating pneumonia patients are presented regarding to its CT types.

Резюме

Обследованы 50 больных с различным характером и распространенностью казеозной пневмонии (КП). Выделены КТ-варианты КП-ацинозный, лобарный, лобулярный и перибронхиальный, и особенности их распространенности, структуры. Показано, что КТ является оптимальным рентгенологическим методом диагностики казеозных пневмонических форм туберкулеза. Представлены режимы химиотерапии больных КП в зависимости от разработанных КТ-вариантов.

Введение

Казеозная пневмония (КП) является одной из форм прогрессирующей бронхопневмонии, возникающей и протекающей как самостоятельное заболевание или как осложнение любой другой формы туберкулеза. При КП казеификация, свойственная каждому туберкулезному воспалению, превалирует над перифокальной экссудативной инфильтрацией [1].

По пораженности казеозом анатомических структур выделяют ацинозную, лобулярную и лобарную казеозную бронхопневмонии. А.И.Абрикосов в своей патоморфологической классификации выделяет КП при долевым казеозе, а ацинозные и лобулярные казеозные бронхопневмонии относит к инфильтративно-пневмонической форме туберкулеза [2].

Таблица 1
Клинические симптомы КП

Клинические симптомы	Кличество больных, %
Клинические симптомы интоксикации резко выражены (фебрильная температура, резкая слабость, анорексия, озноб, проливные поты, нарушение сна, значительный дефицит массы тела)	98,0
Одышка	74,5
Кашель*	92,2
Хрипы	70,6
Кровохаркание и легочное кровотечение	43,1
Распространенность процесса (поражение 2 и более долей)	84,3
Бактериовыделение	76,0
Лекарственная полирезистентность МБТ	76,3
МЛУ МБТ	23,7
Лейкоцитоз	92,2
Ускорение СОЭ (от 32 до 74 мм / ч)	100,0
Лимфопения	80,4
Гипоальбуминемия	96,1
Белок в моче	58,8
Патогенная неспецифическая флора**	84,3
Внелегочная локализация: туберкулез гортани, почек, гениталий	21,6

Примечание: * — кашель в первые 1–2 нед. сухой, затем влажный со слизистогнойной мокротой; ** — *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*; МЛУ МБТ — множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

Существуют и другие взгляды на характеристику КП как самостоятельной формы туберкулеза. К ней относят сегментарные и большей протяженности пневмонии, а ацинозные, ацинозно-лобулярные и лобулярные казеозные очаги считают фазой, этапом формирования КП [3–5].

В клинической практике диагностика КП трудна, особенно на этапе формирования первичного казеозного распада экссудативного воспаления. Диагноз устанавливается на основании тяжелого состояния больного или при расплавлении казеозных масс — вторичном распаде и образовании гигантской каверны или множественных мелких каверн.

Материалы и методы

Особенности клинической картины КП изучены у 50 больных в возрасте от 19 до 49 лет (мужчин — 31, женщин — 19). У всех больных с КП при обращении к терапевту заболевание легких диагностировалось как неспецифическая пневмония и в течение 2–12 нед. проводилась антибактериальная терапия (АБТ) препаратами широкого спектра действия (наиболее часто — гентамицин, ампициллин, клафоран, сумамед). В связи с поздней диагностикой туберкулеза на момент обследования в институте у 49 из 50 больных наблюдалась картина выраженного прогрессирования КП. Частота клинических симптомов заболевания представлена в табл. 1.

Таким образом, клинический симптомокомплекс больных с КП свидетельствует о тяжелой интоксикации. Выраженность клинических проявлений КП зависела от характера и распространенности процесса, массивности бактериовыделения, наличия множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ). Эти факторы определяли лечебную тактику и имели прогностическое значение для исходов лечения.

Бактериовыделение наблюдалось у 38 (76,0 %) больных. Лекарственную устойчивость имели 20 (52,6 %) пациентов, из них устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину — 9 (45,0 %). Как правило, у большинства больных в первые недели пребывания в отделении не удавалось выделить из мокроты МБТ, что, по-видимому, объясняется воспалительным стенозом бронхов, дренирующих участки казеоза и каверны.

Результаты и обсуждение

Изучены особенности КТ-диагностики КП.

По структуре и распространенности КП имела достаточно пеструю картину поражения. КТ-форму КП определяли с учетом объема поражения и выделенных нами КТ-синдромов легочного туберкулеза. В соответствии с этим диагноз ацинозного варианта установлен у 10 больных, лобулярного — у 24, лобарного — у 9, перибронхиального — у 7 человек.

Ацинозная казеозная бронхопневмония на КТГ

была представлена множественными хаотически рассеянными очагами, размерами 2–3 мм. Очаги формировались на фоне экссудативных ацинозных очагов в альвеолярной ткани и в бронхиолах. Очаги локализовались центрилобулярно отдельно или в виде конгломерата из 3 и более очагов ("ветка с почками") разной плотности (от 40 до 90 ед. Н.), соответствующей плотности казеоза. В отдельных слившихся очагах выявлялись дольковые острые бронхогенные каверны. Визуализировался уплотненный интер- и интралобулярный интерстиций. Стенки бронхов уплотнены и утолщены за счет казеозных эндобронхиолита и эндо- и перибронхита. Местами ацинозные очаги визуализировались в виде отдельных групп очагов лобулярного объема. По пораженности структур эту форму целесообразно характеризовать как ацинознолобулярная. Мы наблюдали развитие ацинозной КП как самостоятельное заболевание или при прогрессировании инфильтративного (ацинозного) туберкулеза.

Лобулярная казеозная бронхопневмония — наиболее частый вариант КП. На КТГ она характеризовалась казеификацией отдельных долек легкого или, чаще, обширными сливными лобулярными зонами казеоза сегментарного, полисегментарного и долевого распространения. Участки сплошного уплотнения при денситометрии выглядели разноплотностными из-за лобулярного происхождения. Визуализировались очаги уплотнившегося, расплавленного и жидкого казеоза, а также перифокального десквамативно-фибринозного экссудата, характерного для этой формы КП. В казеозных пневмонических участках крупные и среднего калибра бронхи видны фрагментарно, деформированы, резко сужены, терминальные и респираторные ветви не видны. Просветы бронхов неровные, заполнены экссудатом. В других участках визуализируются дискретные лобулярные и сливные ацинозные очаги, уплотненный интерлобулярный и перибронховаскулярный интерстиций.

При остром развитии КП были характерны размягчение и распад казеоза, образование множества острых каверн с обширным инфильтративно-казеозным перифокальным слоем вокруг. Бронхи визуализировались фрагментарно, просветы их были неравномерно расширены и заканчивались полостями типа кистовидных эктазов.

Наряду с пневмогенным происхождением лобулярной КП, когда творожистому некрозу подвергается экссудат альвеол и бронхиол, наблюдалась казеификация грануляций бронхов с последующим казеозом перибронхиальной легочной ткани и формированием перибронхиальной творожистой пневмонии. На КТГ лобулярная КП бронхиального происхождения была представлена диффузным казеозным перибронхитом с поражением терминальных и более крупных бронхов. Бронхи с распространенным муфтообразным утолщением стенок местами были заполнены казеозными массами с образованием эктазий. Перибронхиально в области

разрушенной стенки бронха обнаруживались разной величины каверны — от множественных лобулярных до слившихся крупных.

Лобарная КП в большей мере, чем ацинозная и лобулярная, представляет собой самостоятельную форму туберкулеза. Возникает остро, протекает по типу крупозной пневмонии и, как показывают наши наблюдения, развивается при участии в альтеративно-казеозном воспалении патогенной неспецифической флоры.

На КТГ она была представлена картиной долевой или чаще субдолевой массивной туберкулезной пневмонии, когда на сканах исчезали воздушные просветы обтурированных казеозом бронхов. Однако при денситометрии выявлялась неоднородность уплотнения, свидетельствующая о разной плотности казеозной массы и пораженности структур легкого.

Для больных с лобарной КП оказалось характерным формирование острых каверн, причем на относительно ранних стадиях заболевания. Полости чаще были множественные, различного размера, неправильной формы, отдельные из них — с небольшим количеством жидкости. При верхнедолевой и нижнедолевой пневмониях казеоз распространялся не на всю долю, а на 2–3 сегмента, причем на отдельных сканах — не по всей площади сегментов. Другие сегменты пораженной доли были также уплотнены. Среди инфильтрированной межочечной ткани определялись многочисленные ацинозные и лобулярные очаги, сливающиеся с казеозно-измененным сегментом. Аналогичные очаги бронхогенного характера отмечаются в других сегментах того же и контрлатерального легкого.

В основе перибронхиальной КП лежат туберкулез бронхов, диффузный творожистый бронхит с казеозным поражением перибронхиальной ткани. На КТГ подобная пневмония представлена диффузно инфильтрированным перибронхиальным интерстицием, казеозным панбронхитом с множественными острыми бронхогенными кавернами. Бронхи с распространенным муфтообразным утолщением стенок, суженными и деформированными просветами местами заполнены содержимым (казеозные массы). Этот вариант КП имеет торпидное волнообразное течение с исходом в перибронховаскулярный склероз, бронхоэктазы.

У больных с различными вариантами КП постоянной находкой была внутригрудная аденопатия как реакция на острое казеозное воспаление в легком. У большинства больных лимфатические узлы были мягкотканной плотности, а в отдельных случаях с очагами казеоза и в целом соответствовали лимфооттоку пораженной доли легкого.

Прогнозировать исход КП весьма сложно. В последнее время обсуждается проблема химиотерапии и хирургического лечения КП [6, 7]. По мнению ученых, морфологически начальные, т. е. в пределах сегмента поражения, излечимы при консервативной терапии, а пневмонии с полисегментарными и более

распространенными казеозными изменениями структур легкого неперспективны для химиотерапии и показаны для хирургического лечения.

По нашим наблюдениям, существует возможность излечения распространенных казеозных поражений легочных структур. При назначении лечебного режима мы учитывали выявленные при КТ исследования варианты КП: распространенность процесса, его структуру, интоксикационный синдром, особенности бронхиальной патологии, наличие лекарственной устойчивости МБТ и присутствие вторичной патогенной флоры.

На основании проведенных КТ-исследований и клинических наблюдений были разработаны режимы химиотерапии. С целью ускорения рассасывания воспалительных изменений в легких, воздействия на резистентные к противотуберкулезным препаратам МБТ и на патогенную неспецифическую флору в лечебные режимы включен новый фторхинолон III поколения — левофлоксацин [8].

Левофлоксацин (Таваник) — активный лево-вращающий изомер офлоксацина (L-офлоксацин). Левофлоксацин обладает более низкой, чем офлоксацин, токсичностью в отношении клеточных элементов легочной ткани. Его максимально переносимая концентрация находится в пределах 50 мкг / мл, что более чем в 10 раз превышает его терапевтические концентрации.

Левофлоксацин *in vitro* и *in vivo* в 2 раза активнее, чем офлоксацин в отношении устойчивых и в 3 раза в отношении чувствительных МТБ. Левофлоксацин оказывает бактерицидное действие на лекарственно-резистентные МБТ. Минимальная бактерицидная концентрация находится в пределах 0,5–1,0 мкг / мл. При сочетании левофлоксацина с изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом и протионамидом отмечается выраженное повышение антимикробного эффекта. При сочетании левофлоксацина с рифампицином антимикробный эффект несколько снижается. Левофлоксацин высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий и грамположительных кокков. Препарат в 2 раза активнее, чем офлоксацин, при действии на атипичные бактерии (хламидии, микоплазмы и др.). Левофлоксацин хорошо всасывается при приеме внутрь. Уровень максимальной концентрации достигается через 1–2 ч и соответствует 5,2 мкг / мл при приеме дозы 500 мг. Прием пищи несколько ухудшает фармакокинетические показатели препарата. Биодоступность левофлоксацина приближается к 100 %. Препарат хорошо проникает в жидкости и ткани, накапливаясь в них в концентрациях, значительно превышающих таковые в сыворотке крови. Левофлоксацин выводится медленно, в основном почками (приблизительно 70 %). Период полувыведения составляет 6–8 ч. Невысок процент связывания препарата с сывороточными белками (30–40 %). Левофлоксацин в комбинированной терапии предотвращает распространение некроза, его расплавление и



www.tavanic.ru

главное — победа, а не участие

1
Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.



107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3 – Тел.: (095) 721 14 00 – Факс: (095) 721 14 11
101000, Москва, Уленский пер., д. 8, стр. 1 – Тел.: (095) 926 87 03/11/24/35 – Факс: (095) 926 87 10/34

Таблица 2

Режимы химиотерапии больных КП, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), чувствительные и резистентные к противотуберкулезным препаратам (ПТП)

Варианты КП	Чувствительность МБТ к ПТП, препараты*, сроки лечения		
	Чувствительность сохранена, n = 12	Устойчивость к отдельным ПТП, n = 29	МЛУ, n = 9
Ацинозная, n = 10	3Levo + 6H + R** + 6Z + 6E + 3S	3Levo + 6H + 3Mb + 6Z + 6E + 3K	3Levo + 6Z + 6Pt + 6E + 3K или 3Cap в/м
Лобулярная, n = 24	3Levo*** + 6H + 3R + 6Z + 6E + 2K в/м + 1K в ингаляциях	3Levo + 6H + 6E + 6Z + 6Pas + 2K или 3Cap в/м + 1K или 1Levo в ингаляциях	3Levo + 6Pt + 6E или 6Cs + 6Z + 6Pas + 3K или 3Cap в/м 1Levo в ингаляциях
Лобарная, n = 9	3Levo + 6H + 3R + 6Z + 6E + 2K в/м + 1Levo в ингаляциях****	3Levo + 6Mb + 6H + 6Z + 6E или 6Cs + 6Pt + 2K или 3Cap в/м + 1K или 1Levo в ингаляциях	3Levo + 6Pt + 6Z + 6E или 6Cs + 6Pas + 3Cap + 1Levo в ингаляциях**
Перибронхиальная n = 7	3Levo + 6H + 3R + 6Z + 6E + 3K + 1L Levo в ингаляциях	3Levo + 6Z + 6Pt + 6E + 3K + Levo в ингаляциях	3Levo + 6Z + 6Pt + 6Pas + 3Kap + Levo в ингаляциях

Примечание: * — Levo — левофлоксацин, H — изониазид, R — рифампицин, Z — пипразинамид, E — этамбутол, Pt — протионамид, Pas — паск, S — стрептомицин, K — канамицин, Kap — капреомидин; ** — рифампицин назначается после отмены левофлоксацина. При высокой устойчивости МБТ к рифампицину (> 40 мкг / мл) не целесообразно назначать микобутин; *** — при лобулярной, лобарной и перибронхиальной КП, особенно при МЛУ МБТ, в начале лечения эффективно назначение левофлоксацина внутривенно капельно в течении 7–12 дней; **** — для ингаляций аэрозолей левофлоксацина используется стерильный раствор препарата, содержащий 5 мг в 1 мл. Ингаляции проводятся 2 раза в сутки по 25 мг (5 мл) на 1 ингаляцию. Продолжительность 3–4 нед. при эндобронхиальной патологии туберкулезного генеза и 2 — при неспецифическом эндобронхите.

формирование полостей распада стимулирует замещение казеозных масс соединительной тканью.

Рекомендуемые нами режимы лечения больных с различными вариантами КП представлены в табл. 2.

Для восстановления белкового гомеостаза проводят внутривенное капельное введение альбумина, реополиглокина. Для профилактики дисбактериоза и кандидомикоза назначают молочнокислую диету, биовестин, нистатин.

В группах больных с различным характером и распространенностью КП клинические симптомы интоксикации исчезали через 2–5 мес. Прекращение бактериовыделения через 3 мес. лечения наблюдалось у 34 из 38 (89,5 %) больных. Излечение эндобронхиальной патологии туберкулезного генеза наблюдалось у 92,0 % больных через 3–4 нед. ингаляционной терапии, симптомы гнойного и катарально-гнойного эндобронхита перестали определяться через 10–12 дней. Через 2 мес. лечения при контрольном КТ-исследовании наблюдалось выраженное рассасывание перибронхиальной и перикавитарной инфильтрации, уменьшение размера очагов, фокусов в легких, истончение стенок каверн и уменьшение их размеров. При динамическом КТ-наблюдении за больными отмечалась регрессия казеозно-пневмонических процессов с остаточными туберкулезными изменениями в виде пневмосклероза.

Из 34 больных с ацинозной и лобулярной КП регрессия воспалительных изменений в легких с сохранением единичных мелких плотных очагов на фоне ограниченного пневмосклероза отмечалась в 22 (64,7 %) случаях, в 12 (35,3 %) — процесс регрессировал с формированием распространенных цирротических изменений в легких. У 5 из 9 больных с лобарной пневмонией воспалительные изменения исчезали, а каверны трансформировались в тонкостенные полости. 4 больных с тотальным поражением одного легкого, с поликавернозом и диссеминацией очагов в другое легкое, с выраженной МЛУ

были подготовлены к операции и успешно оперированы. Из 7 больных с перибронхиальной КП у 3 наблюдали исход в перибронховаскулярный склероз и бронхоэктазы, у 4 — в фиброзно-кавернозный туберкулез.

В качестве примера приводим 4 наблюдения больных с различными вариантами КП в процессе лечения.

Больной Б. 25 лет, со сливной ацинозной КП правого легкого. До поступления в институт в течение 1 мес. лечился по поводу пневмонии в стационаре общего типа препаратами широкого спектра действия. При поступлении в институт — резко выраженные симптомы интоксикации, гнойный эндобронхит. В мокроте обнаружены МБТ методами микроскопии и посева, устойчивые к изониазиду, стрептомицину и этамбутолу. На КТ (рис. 1а) сливная КП диссеминация, инфильтрация

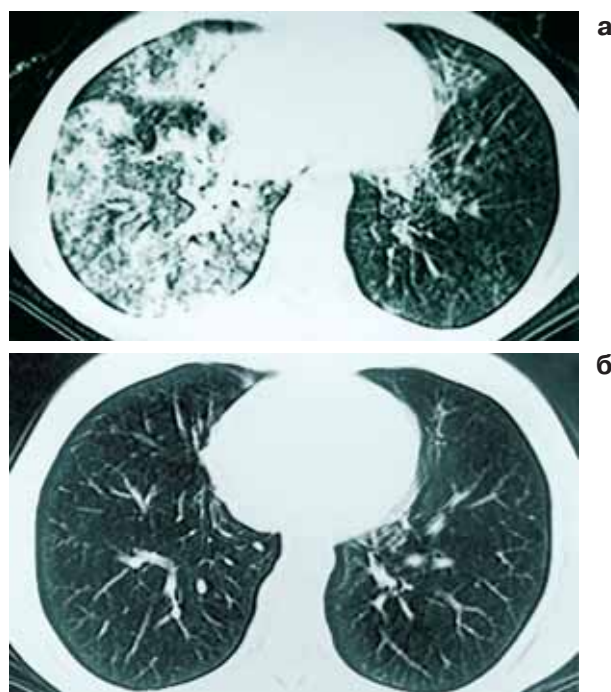


Рис. 1. Ацинозная КП

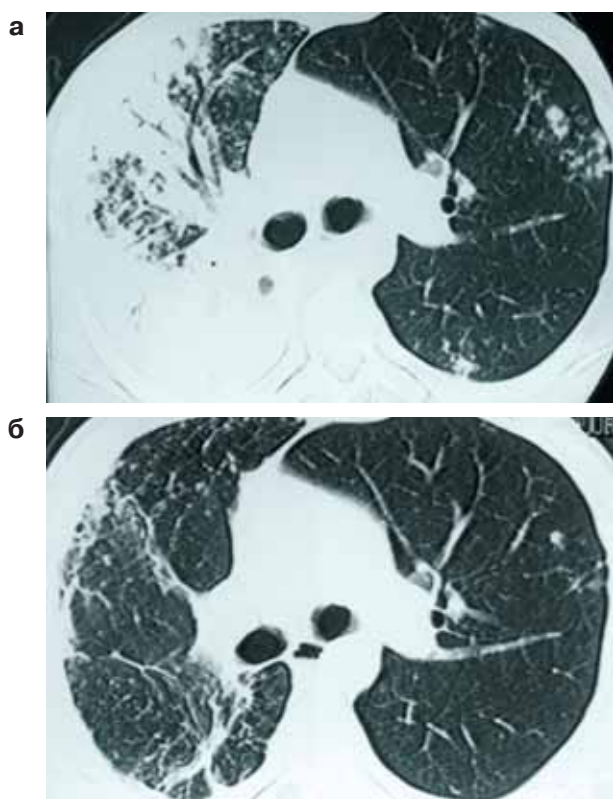


Рис. 2. Лобарная КП

периацинарного интерстиция (очаги казеозного альвеолита и бронхита). В левом легком диффузное снижение пневматизации по типу "матового стекла". Через 2 нед. лечения исчезли симптомы гнойного эндобронхита. МБТ перестали определяться через 1 месяц терапии. На КТ (рис. 16) через 3 мес. лечения в правом легком единичные очаги.

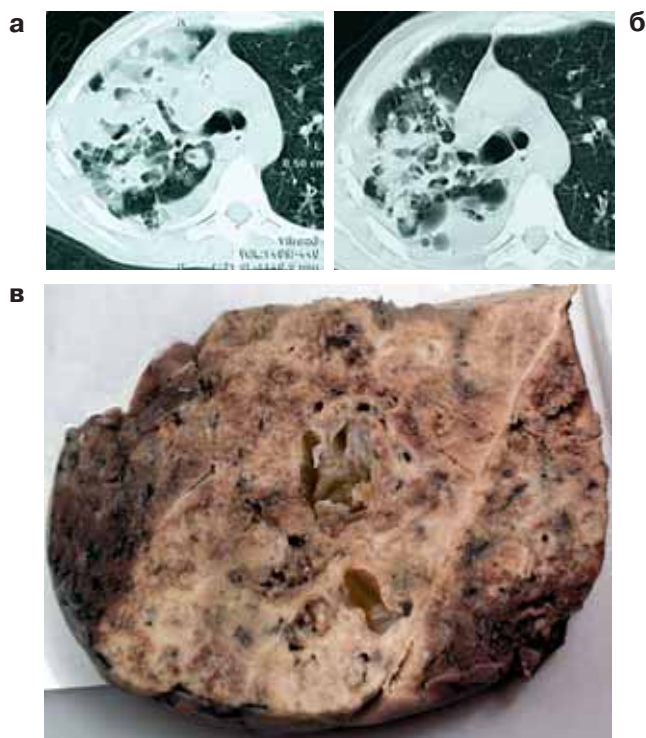


Рис. 3. Лобулярная КП

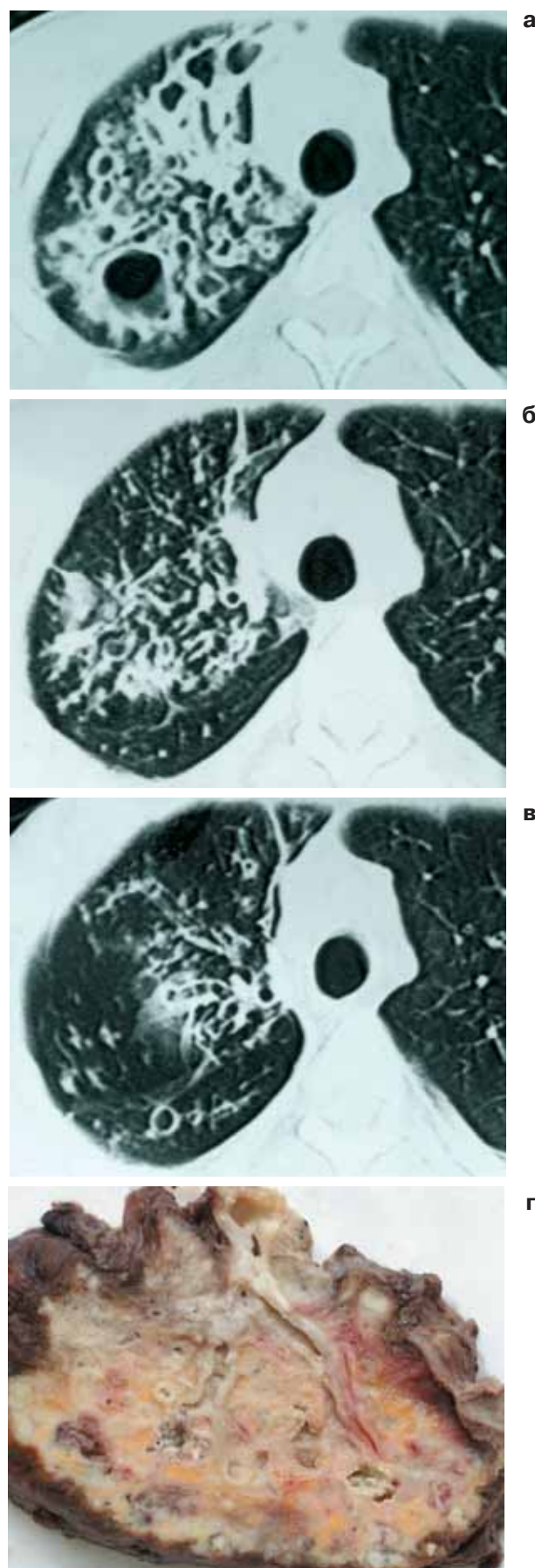


Рис. 4. Перибронхиальная КП

Больной М. 36 лет, с лобарной КП правого легкого. Заболевания началось остро. В институт поступил на 4-й день в крайне тяжелом состоянии. МБТ обнаружены методом микроскопии и посева, устойчивые к изониазиду, рифампицину и стрептомицину. На КТ (рис. 2а) обнаружены обширные сливные зоны уплотнения в верхней доле правого легкого с суженными фрагментарно визуализируемыми бронхами. Множественные плохо очерченные сливные ацинозные и лобулярные очаги. В левом легком множественные ацинозные и нодозные очаги. Аденопатия правой пульмональной группы. Через 5 мес. лечения на КТ (рис. 2б) наблюдается рассасывание лобарного уплотнения с формированием перибронховаскулярного и септального склероза, полное отсутствие очагов в левом легком. Аденопатия не отмечена. МБТ перестали определяться через 3 мес.

Больная А. 52 лет с правосторонней лобулярной КП. До поступления в институт 1,5 мес. лечилась по поводу пневмонии. обнаружены МБТ, чувствительные к ПТП. При эндоскопии выявлен диффузный гнойный эндобронхит и туберкулез S3 бронха. На КТ (рис. 3а) обнаружены множественные сливные лобулярные очаги с пневмониогенными кавернами. Через 1 мес. излечение эндобронхиальной патологии туберкулезного и неспецифического генеза. Через 4 мес. терапии (рис. 3б) частичное рассасывание инфильтрации, лобулярных очагов, уменьшение каверн. Прекратилось бактериовыделение. Больная подготовлена к операции. Операция — верхняя лобэктомия. Макропрепарат (рис. 3в). КП с кавернизацией.

Больной С. 18 лет с правосторонней перибронхиальной КП. В течение 2 мес. до поступления в институт лечился по поводу пневмонии в стационаре общего типа. МБТ устойчивы к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину.

На КТ (рис. 4а) муфтообразное утолщение и уплотнение стенок бронхов, множественные бронхогенные каверны. Через 2 мес. лечения (рис. 4б) стенки бронхов стали тоньше, каверны уменьшились. Прекратилось бактериовыделение. Через 4 мес. лечения (рис. 4в) перибронховаскулярный склероз, бронхоэктазы, мелкие каверны. Прекратилось бактериовыделение. Больной подготовлен к операции. Операция — верхняя лобэктомия. Макропрепарат (рис. 4г). Склероз стенок бронхов, малые бронхогенные каверны, очаги.

Клинические примеры демонстрируют высокую эффективность адекватной терапии больных с различными КТ-морфологическими вариантами КП.

Выводы

1. КТ в связи с возможностью визуализировать казеозное воспаление, выделить его варианты, определить распространенность и структуру следует рассматривать в качестве оптимального рентгенологического метода диагностики КП-форм туберкулеза.
2. Использование левофлоксацина в комплексной терапии больных с различными вариантами КП, выделяющих лекарственно-резистентные и лекарственно-чувствительные МБТ, позволяет достигнуть положительных результатов лечения.
3. Левофлоксацин оказывает выраженное воздействие на сопутствующую КП неспецифическую микробную флору, в значительной степени затрудняющую излечение туберкулезного воспаления.

Литература

1. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.; 1976.
2. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. М.; 1947; 3: 68.
3. Ерохин В.В. Патологическая анатомия основных форм туберкулеза. М.; 1999.
4. Ерохин В.В., Земскова З.М. Пробл. туб. 2003; 3: 11–15.
5. Земскова В.С. и др. Пробл. туб. 1996; 3: 38–41.
6. Краснов С.А. Клинико-морфологические особенности и результаты комплексного лечения больных казеозной пневмонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
7. Наумов В.Н. и др. Казеозная пневмония и особенности хирургического лечения. В кн.: Материалы Московской международной конф. 17–19 сент. 1997. 159
8. Соколова Г.Б. Информация о новом противотуберкулезном препарате Таваник. Качеств. клин. практ. 2004; 2: 15–19.

Поступила 15.06.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-002.541-073.756.8

О.А.Мелешкевич, П.Аренс, В.Герейн

Диагностическая значимость оксида азота при проведении бронхиальных провокационных тестов

4-я детская клиническая больница г. Минска, Беларусь; Дармштадтская детская клиника, Дармштадт, Германия

A.A.Meliashkevich, P.Ahrens, V.Gerein

Diagnostic value of exhaled nitric oxide and bronchial challenge tests

Summary

The reported practical work shows a significance of detection of the exhaled fraction of nitric oxide (FENO) compared with bronchial challenge tests to diagnose the allergic inflammation and to determine the inflammatory activity in the airways.

Methods: 30 bronchial challenge tests were performed in 24 children aged 5 to 16 yrs with different degrees of sensitization detected by the prick-test. The challenge tests were performed with various allergens, the lung function was examined by spirometry or pneumotachometry, the airway resistance was studied by impulse oscillometry. The FENO was measured using a chemiluminescent gas analyzer. The FENO levels obtained after the challenge tests allowed to divide the patients with positive test results in 2 groups and those with negative test results in 3 groups. Two negative and the positive groups had the similar FENO levels and only the third negative group had different FENO level.

Therefore, the FENO allows detecting the allergy inflammation including its latent form even if the challenge test is negative.

Резюме

В проведенной практической работе при выполнении специфического бронхиального провокационного теста показано значение фракции выдыхаемого оксида азота (FENO), продуцируемого различными типами NO-синтаз, в диагностике аллергического воспаления и предполагаемой активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

Проведено 30 бронхиальных провокационных тестов 24 пациентам — детям в возрасте 5–16 лет с различным уровнем сенсибилизации, выявленным при помощи *Prick*-тестов. Бронхиальный провокационный тест проводился с различными аллергенами, оценка функции внешнего дыхания проводилась методом спирометрии / пневмотахометрии, сопротивление дыхательных путей определялось методом импульсной осциллометрии. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе замерялась с помощью хемилюминесцентного газового анализатора. Полученные показатели уровня FENO после бронхиального провокационного теста позволили выделить среди пациентов, показавших положительный тест, 2 группы, а среди пациентов, показавших негативный тест, — 3 группы. Отмечено, что из 3 групп пациентов, имевших негативный бронхиальный тест, 2 группы реагировали по уровню FENO аналогично пациентам, имевшим положительный бронхиальный тест, и только 1 группа имела свои отличительные признаки.

Заключение: Уровень FENO позволяет диагностировать наличие аллергической реакции, в т. ч. и латентной, даже при отрицательном провокационном бронхиальном тесте.

Учение о биомаркерах — новое направление в медицинской теории и практике последних лет. Одним из наиболее изучаемых биомаркеров в последнее десятилетие является оксид азота (NO, монооксид азота или окись азота). Теории о роли оксида азота в процессе жизнедеятельности все больше привлекают внимание ученых и практических врачей [1–6].

Оксид азота продуцируется многими клетками организма человека. В респираторном тракте эндогенный NO продуцируется несколькими типами клеток: эпителиальными, сосудистыми эндотелиальными, нейрональными, альвеолярными макрофагами, тучными клетками, нейтрофилами и, возможно, клетками других типов [3, 7].

Эндогенный NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина. В этом комплексном окислительном процессе, катализируемом ферментом NO-синтазой (NOS), молекулярный кислород присоединяется к концевому атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [1–3].

Известно, что NO синтезируется тремя типами NO-синтаз, включающими в себя 2 конститутивные

NOS: эндотелиальную NOS (eNOS или III тип NOS), нейрональную NOS (nNOS или I тип NOS) и 1 индуцибельную (или макрофагальную) NOS (iNOS или II тип NOS). Все 3 типа NO-синтаз были обнаружены в респираторном тракте человека [8, 9].

2 конститутивные формы NOS (cNOS) непрерывно экспрессированы в клетках легочного тракта и поддерживают постоянный уровень NO в дыхательных путях. Активируясь при передаче физиологического сигнала, они продуцируют в течение секунд или минут небольшие количества (пикомоли) NO. Процесс активации cNOS зависит от ионов кальция [3].

Индукцибельная NOS активируется антигенами, экзо- и эндотоксинами, провоспалительными цитокинами и продуцируется длительное время. Индуцибельная NOS приводит к отсроченному выделению большого количества (наномоли) оксида азота. Соответственно, уровень NO, синтезируемого iNOS, значительно возрастает в выдыхаемом воздухе. При определенных условиях NO остается в клетке и участвует в развитии ряда патоморфологических про-

цессов. Процесс активации iNOS не зависит от ионов кальция [3].

По мнению ряда исследователей, NO, произведенный в физиологических условиях конститутивной NO-синтазой, направлен на поддержание тканевого равновесия, в то время как NO, являющийся продуктом индуцибельной NO-синтазы, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях при астме [10].

Наиболее значимые функции NO, синтезируемого различными типами NO-синтаз, приводятся в табл. 1.

В современной литературе оксид азота признан одним из главных маркеров аллергического воспаления при бронхиальной астме (БА) [11, 15, 16]. Аллергическое воспаление бронхов прослеживается уже на доклинической стадии развития БА, а также в межприступном периоде и, по-видимому, как при достаточно тяжелом, так и при легком варианте течения болезни, нарастает при прогрессировании заболевания. Аллергическое воспаление при БА представляет собой хронический процесс, в который вовлекаются все структуры стенки бронха: эпителиальный покров, базальная мембрана, бронхассоциированные лимфоидные узелки, сосуды, гладкие мышцы. Каждая из перечисленных структур реагирует по-своему: выявляются в просвете бронхов слизь, содержащая различные клеточные элементы; дисплазия и десквамация эпителия; увеличение числа бокаловидных желез; утолщение базальной мембраны; инфильтрация собственной мембраны слизистой оболочки лимфоцитами, гранулоцитами с преобладанием эозинофилов [17, 18].

Следует отметить, что в основе большинства аллергических заболеваний в детском возрасте, в т. ч. и атопической БА, лежат аллергические реакции немедленного (реагинового) типа, которые опосредуются иммуноглобулинами класса E (IgE). Процесс сенсибилизации к причинно-значимому аллергену начинается с первичного контакта с ним и ведет к выработке специфических IgE, завершается фиксацией IgE на клетках-мишенях (тучные клетки, базофилы) шокового органа. Уже на этом этапе запускается продукция медиаторов аллергического воспаления, включая цитокины (интерлейкины-1, 4, 5, 13), которые, возможно, на доклинической стадии развития БА активизируют iNOS. Повторная встреча с аллергеном приводит к развитию непосредственно

аллергической реакции, которая протекает в 2 фазы: раннюю и позднюю. Ранняя (острая) фаза аллергической реакции возникает через несколько минут после контакта с аллергеном и продолжается примерно 30–40 мин [18]. Поздняя (отсроченная) фаза аллергической реакции представляет собой более сложную и комплексную реакцию, которая может возникать после периода мнимого благополучия, спустя несколько часов после контакта с аллергеном. Именно эта фаза поддерживает персистенцию аллергического воспаления и ведет к прогрессированию заболевания. При персистенции воспаления происходит постоянная выработка медиаторов аллергической реакции, которые, вероятно, подавляют активность конститутивной NOS, в то же время повышая активность индуцибельной NOS.

Существует ряд теорий активации cNOS и iNOS.

По одной из наиболее распространенных теорий активации cNOS, выброс медиаторов аллергического воспаления зависит от ионов кальция Ca^{2+} , который поступает в клетку извне и из внутриклеточных депо (митохондрии, эндоплазматического ретикулаума). В клетке Ca^{2+} вступает в комплекс с кальмодулином. Под действием комплекса Ca^{2+} -кальмодулин активируется cNOS, которая ведет к быстрому синтезу NO, принимающего участие в передаче физиологического сигнала в ответ на медиаторы воспаления. Накопление избыточного количества свободного цитозольного кальция Ca^{2+} , который образует комплекс с кальмодулином, может запускать каскад неуправляемых биохимических реакций, оказывающих цитотоксическое действие [3, 19].

Существует ряд теорий механизма активации iNOS. По одной из них, главными факторами активации iNOS признаны следующие:

- *Nuclear factor kB* (NF-kB);
- *Signal-transducer and activator of transcription-1α* (STAT-1α).

При этом NF-kB активизируется липополисахаридами (LPS), фактором некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкином-1β (IL-1β), активация STAT-1α происходит под действием интерферона-γ (IFN-γ) [20, 21].

Обобщая вышесказанное, можно сделать заключение, что эндогенный оксид азота играет важную сигнальную роль как в оценке функции дыхательных путей, так и в патофизиологии их заболеваний. Большое внимание к уровню выдыхаемого NO уделяется еще и тем, что данный тест неинвазивен и

Таблица 1
Функции NO, продуцируемого различными типами NO-синтаз

Функции NO, синтезируемого конститутивной NO-синтазой	Функции NO, синтезируемого индуцибельной NO-синтазой
Поддержание тканевого равновесия [2, 3]	Фактор неспецифической защиты против бактерий, вирусов, раковых клеток и т. д. [2, 3]
Передача физиологического сигнала [2, 3]	При определенных условиях (слишком высокая концентрация NO) усиливает развитие ряда патологических процессов [2, 3, 10, 11]
Регуляция тонуса гладкой мускулатуры (поддерживает нормальный тонус, оказывает определенный бронходилатационный и вазодилататорный эффект) [2–4, 12–14]	

не требует выполнения пациентом каких-либо сложных маневров.

Актуальность исследований в данном направлении обусловлена также большой вариабельностью данных, полученных при измерении выдыхаемого NO, и сложностью в их интерпретации.

В связи с этим нами была поставлена задача — поиск связей между параметрами функции внешнего дыхания (ФВД) и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе при индуцировании аллергической реакции.

Задачи исследования

Поиск корреляции между параметрами функции внешнего дыхания и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) при проведении специфических провокационных бронхиальных тестов с аллергенами у пациентов (дети в возрасте 5–16 лет) с различным уровнем сенсibilизации, выявленным при помощи *Prick*-тестов.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны пациенты с разным уровнем сенсibilизации к различным видам аллергенов, выявленным с помощью кожных *Prick*-тестов. Специфические бронхиальные провокационные тесты проводились пациентам с целью уточнения причинно-значимого аллергена в этиопатогенезе БА.

Исследуемая группа состояла из 24 пациентов — детей в возрасте 5–16 лет, которым было проведено 30 бронхиальных провокационных тестов.

Для диагностических кожных *Prick*-тестов использовались следующие аллергены ("ALK SCHERAX", Germany) в дозе 100 000 SQ-E / ml:

- бытовые аллергены, клещи домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*);
 - грибковые аллергены (*Alternaria*, *Cladosporium*);
 - эпидермальные аллергены (шерсть кошки);
 - пыльцевые аллергены (орешник, ольха, полынь).
- Условные обозначения результатов *Prick*-теста:
 Ж — отрицательная реакция;
 + — слабоположительная реакция;
 ++ — положительная реакция;
 +++ — резкоположительная реакция;
 ++++ — очень резкоположительная реакция.

Бронхиальный тест проводился на аппарате "Master Screen Paed" ("Erich Jaeger", Germany). Ежедневно перед началом работы проводилась калибровка аппарата. В бронхиальном тесте у пациента определялись параметры ФВД методом спирометрии / пневмотахометрии и сопротивления дыхательных путей методом импульсной осциллометрии. Аллерген ("ALK SCHERAX", Germany) подавался через небулайзер с автоматической синхронизацией с вдохом и дозиметрическим контролем, предназначенным для доставки точных доз аэрозоля аллергена при выполнении бронхиального теста.

Для купирования бронхоспазма использовался β_2 -агонист в растворе для ингаляции *Salbuhexal* (состав: *Salbutamolsulfat* 6,0 мг / 1мл раствора, что соответствует 5,0 мг чистого *Salbutamol*) компании "HEXAL" (Germany) в возрастной дозировке с физиологическим раствором, который подавался через компрессорный небулайзер "PARI BOY" (Germany).

Определение параметров фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе проводилось на хемилюминесцентном NO — аппарате с ультразвуковой спирометрией "CLD 88 sp" ("ECO MEDICS", Switzerland). Аппарат позволяет проводить измерение уровня NO в выдыхаемом воздухе с точностью до сотых долей ppb. При измерении использовалась следующая методика:

1. Пациент находится в покое в положении сидя.
2. После максимально глубокого вдоха пациент производит единственный выдох с постоянной скоростью приблизительно 40–50 мл / с, ориентируясь на показания устройства обратной связи, на котором отображен индикатор, показывающий зеленым цветом правильность выполнения дыхательного маневра. При изменении скорости выдоха индикатор сигнализирует красным цветом; при необходимости тест повторяется.
3. Выдох производится через загубник с ограничителем потока, создающим небольшое положительное давление для разделения потока воздуха с тем, чтобы можно было оценить уровень NO в нижних дыхательных путях, избегая завышения уровня NO из-за контаминации воздухом из полости носа и носоглотки.
4. Средняя продолжительность дыхательного маневра составляла 10 с.
5. Для достоверности теста в соответствии с инструкцией эксплуатации аппарата проводилось 3 измерения NO, и по ним определялось среднее значение NO с точностью до сотых долей ppb.

Была выбрана следующая схема проведения исследований:

1. Постановка *Prick*-теста.
2. Отмена бронхолитических и глюкокортикостероидных препаратов на срок, превышающий длительность их действия.
3. Проведение подробного инструктажа пациента для правильного выполнения форсированных дыхательных маневров.
4. Измерение исходных параметров NO, R₅, R₂₀, FEV₁, MEF₂₅:
 - R₅ — общее сопротивление дыхательных путей (или резистентность при частоте 5 Гц),
 - R₂₀ — центральное сопротивление дыхательных путей (или резистентность при частоте 20 Гц).
 - FEV₁ (*forced expiratory volume*) соответствует ОФВ₁ — объему форсированного выдоха за 1-ю с.
 - MEF₂₅ (*maximal expiratory flow*) соответствует МОС₇₅ — максимальной объемной скорости форсированного выдоха на уровне 75 % вы-

Таблица 2
Ингаляционная и кумуляционная дозы аллергена

№ ступени бронхиального теста	Ингаляционная доза, мг	Кумуляционная доза, мг
1	10	10
2	20	30
3	40	70
4	80	150
5	160	310
6	320	630

дохнутого объема ЖЕЛ, МОС₇₅ характеризует проходимость бронхов мелкого калибра.

5. Проведение ингаляции физраствора (0,9 % NaCl) в качестве контроля неспецифической бронхиальной гиперреактивности.
6. Проведение бронхиального теста. Начальная ингаляционная доза аллергена составляла 10 мг, на последующих ступенях доза аллергена удваивалась. Распределение доз аллергена в зависимости от ступени бронхиального теста приводится в табл. 2.
После ингаляции каждой дозы аллергена через 5 мин проводилось измерение параметров R₅, R₂₀, FEV₁, MEF₂₅. Временной интервал между измерениями составлял в среднем 7–10 мин. Если бронхиальный провокационный тест был положительным, дальнейшую ингаляцию аллергена прекращали.
7. В ходе обследования для оценки специфической бронхиальной гиперреактивности были выбраны параметры R₅ и FEV₁, и дальнейший анализ проводился с учетом данных параметров. Критериями для оценки положительного бронхиального провокационного теста в соответствии с методическими указаниями фирмы "Erich Jaeger" являлось следующее: диагностически достоверное повышение R₅ на 50 % от исходного уровня и / или достоверное снижение FEV₁ на 20 % от исходного значения для данного пациента. При этом принимались во внимание субъективные симптомы — чувство затруднения дыхания, стеснение в груди — и объективные — кашель, диспноэ, изменение аускультативной картины.
8. По окончании бронхиального теста для купирования бронхоспазма в положительном случае и после 6-й ступени в негативном случае для предупреждения поздних реакций всем пациентам ингалировали β₂-агонист *Salbuhexal* в растворе для ингаляции в возрастной дозировке.
9. Через 10 мин после ингаляции β₂-агониста осуществлялось контрольное измерение параметров R₅, R₂₀, FEV₁, MEF₂₅. Время проведения бронхиального теста, включая контрольное измерение после ингаляции β₂-агониста, не превышало 80–90 мин.
10. Через 15 мин после ингаляции β₂-агониста началась серия измерений NO в течение 120 мин через каждые 15 мин (всего 8 тестов).

11. Общая продолжительность обследования каждого пациента составляла 2–3,5 ч.

Показатели комплексного обследования пациентов приводятся в табл. 3:

- 1) за 100 % принимается уровень NO до начала бронхиального теста. Ингаляция аллергена индуцирует аллергическую реакцию. Купируя бронхоспазм, β₂-агонист короткого действия при этом не оказывает (или почти не оказывает) влияния на изменение уровня NO в выдыхаемом воздухе [1, 22, 23];
- 2) за минимум уровня NO принимается минимальное значение из 8 показателей NO, полученных в течение 2 ч после ингаляции β₂-агониста;
- 3) за максимум уровня NO принимается максимальное значение из 8 показателей NO, полученных в течение 2 ч после ингаляции β₂-агониста.

Результаты и обсуждение

Анализируя результаты бронхиальных провокационных тестов, нужно отметить, что специфическая бронхиальная гиперреактивность не всегда зависит от результатов *Prick*-тестов. Пациенты с низким уровнем сенсибилизации могли иметь высокую степень специфической бронхиальной гиперреактивности, в то время как пациенты с высоким уровнем сенсибилизации могли иметь низкую степень специфической бронхиальной гиперреактивности.

Анализируя значения R₅ и FEV₁, с одной стороны, и уровень NO в выдыхаемом воздухе, с другой стороны, можно выделить среди обследованных пациентов 5 групп. При этом среди пациентов, показавших позитивный бронхиальный тест, выделено 2 группы, а среди пациентов, показавших негативный тест, выделено 3 группы.

Группы 1 и 2 (15 пациентов)

Все пациенты имеют достоверное снижение FEV₁ и / или нарастание R₅, т. е. бронхиальный тест — положительный.

Группа 1 (8 пациентов)

После купирования бронхоспазма ингаляцией β₂-агониста у пациентов наблюдается диагностически значимое снижение уровня NO, по сравнению с исходным значением, уже при 1-м измерении NO (в среднем — 30 %), которое в течение 2 ч наблюдения имеет тенденцию к некоторому снижению и за время наблюдения не возвращается к исходному уровню.

Группа 2 (7 пациентов)

После купирования бронхоспазма ингаляцией β₂-агониста у пациентов при 1-м измерении NO не наблюдается диагностически значимого изменения уровня NO, однако на протяжении 2 ч наблюдения прослеживается тенденция к диагностически значимому нарастанию уровня NO от исходного значения (в среднем +25 %).

Таблица 3
Показатели комплексного обследования пациентов

Имя, пол, возраст пациента	Аллерген	Результаты Prick-теста	Специфический бронхиальный провокационный тест				Уровень NO до и после бронхиального теста			Отклонение NO от 100 % в течение 2 ч наблюдения после β ₂ -агониста				Группа	
			степень реакции	кумуляционная доза аллергена, mg	изменение от исходного уровня		до теста, ppb (100 %)	1-е измерение после β ₂ -агониста, ppb	% + (↑) – (↓)	Min		Max			
					R _s , % + (↑) – (↓)	FEV ₁ , % + (↑) – (↓)				ppb	% + (↑) – (↓)	ppb	% + (↑) – (↓)		
			Положительный тест												
L.H., м, 8	<i>D. farinae</i>	++	6	630	+27,8	–17,3	13,21	10,69	–19,1	9,03	–31,6	11,31	–14,4	I	
O.N., ж, 13	Орешник	++++	6	630	+67,3	–4,3	9,28	6,94	–25,2	5,83	–37,2	9,31	+0,3		
T.M., ж, 10	<i>D. farinae</i>	++	6	630	+30,7	–31,3	14,77	4,47	–69,7	4,47	–69,7	7,11	–51,9		
P.P., м, 16	<i>D. pteronyss.</i>	++	5	310	+19,8	–21,2	20,91	13,91	–33,5	13,91	–33,5	18,02	–13,8		
G.B., ж, 12	<i>D. farinae</i>	++++	5	310	+65,4	–38,6	33,46	22,84	–31,7	21,71	–35,1	28,95	–13,5		
L.F., м, 7	<i>D. pteronyss.</i>	+++	4	150	+49,3	–35,7	12,84	9,12	–29,0	9,12	–29,0	12,81	–0,2		
T.M., ж, 11	<i>D. pteronyss.</i>	++++	1	10	+63,2	–20,8	22,52	16,97	–24,6	16,97	–24,6	21,75	–3,4		
T.J., ж, 9	Шерсть кошки	++++	3	70	+64,8	–47,8	11,89	8,10	–31,9	8,10	–31,9	12,40	+4,3		
G.M., ж, 11	<i>D. pteronyss.</i>	+++	5	310	+52,2	–5,3	11,70	11,59	–1	11,02	–5,8	14,32	+22,4	II	
W.J., м, 11	<i>Alternaria</i>	++++	5	310	–16,7	–44,7	32,42	29,41	–9,3	29,41	–9,3	38,26	+18,0		
S.A., м, 7	<i>D. farinae</i>	+	5	310	+92,0	–34,8	12,65	12,67	+0,2	11,07	–12,5	15,99	+26,4		
L.L., ж, 13	<i>D. pteronyss.</i>	++++	1	10	+37,2	–23,8	58,21	56,91	–2,2	56,91	–2,2	67,45	+15,9		
U.H., м, 6	<i>D. pteronyss.</i>	++	3	70	+42,6	–65,9	25,31	26,34	+4,1	25,06	–1,0	31,79	+25,6		
L.J., м, 5	<i>D. farinae</i>	++	3	70	+31,3	–42,9	9,16	9,59	+4,7	8,34	–9,0	12,35	+34,8		
A.D., м, 11	<i>D. farinae</i>	+++	6	630	–6,6	–35,1	43,87	40,40	–7,9	40,40	–7,9	56,05	+27,8		
			Отрицательный тест												
T.J., ж, 9	<i>Alternaria</i>	++++		630	+16,0	–6,6	13,35	12,92	–3,2	12,53	–6,1	14,21	+6,4	III	
T.S., ж, 12	<i>D. pteronyss.</i>	++++		630	+3,4	+8,0	11,18	12,32	+10,2	8,05	–28,0	12,32	+10,2		
T.S., ж, 12	<i>Alternaria</i>	++++		630	–6,6	–7,6	10,18	9,87	–3,0	5,73	–43,7	9,87	–3,0		
O.N., ж, 13	Полынь	+		630	+5,1	–8,0	25,63	26,41	+3,0	17,12	–33,2	28,27	+10,3		
K.J., ж, 8	<i>D. farinae</i>	+		630	+4,8	–10,8	14,08	14,16	+0,6	12,03	–14,6	14,46	+2,7		
K.J., ж, 8	<i>Alternaria</i>	+		630	–11,2	–0,0	21,95	22,58	+2,9	22,38	+2,0	26,24	+19,5	IV	
W.J., м, 9	<i>D. farinae</i>	++		630	–2,3	–11,2	11,86	11,43	–3,6	11,43	–3,6	14,27	+20,3		
W.J., м, 9	<i>Alternaria</i>	++++		630	–5,3	–0,0	22,93	22,04	–3,9	22,04	–3,9	29,21	+27,4		
C.S., м, 7	<i>D. farinae</i>	∅		630	–6,7	–1,4	5,07	4,67	–7,9	4,67	–7,9	6,32	+24,7		
F.L., ж, 6	<i>D. farinae</i>	∅		630	+31,0	+19,1	3,03	3,83	+26,4	3,13	+3,3	7,91	+161,1		
C.K., ж, 9	<i>Cladosporium</i>	+		630	–1,0	–15,9	6,90	6,08	–11,9	6,08	–11,9	9,58	+38,8		
H.C., м, 11	<i>D. farinae</i>	+		630	–11,9	–8,4	35,73	28,17	–21,2	28,17	–21,2	33,61	–5,9	V	
B.N., ж, 9	<i>D. farinae</i>	++		630	–0,5	–18,0	17,97	11,83	–34,2	9,18	–48,9	16,91	–5,9		
K.K., м, 7	Ольха	+++		630	–9,3	–10,2	25,21	19,14	–24,1	19,14	–24,1	25,45	+1,0		
C.K., ж, 9	<i>D. farinae</i>	+		630	–6,5	–9,2	6,36	4,47	–29,7	4,47	–29,7	6,48	+1,9		

Группы 3, 4 и 5 (15 пациентов)

Все пациенты данных групп не имеют достоверного снижения FEV₁ и / или нарастания R_s в течение 6 ступеней бронхиального теста, т. е. бронхиальный тест — отрицательный.

Группа 3 (5 пациентов)

После ингаляции β_2 -агониста через 15 мин при 1-м измерении NO практически не отмечается изменения уровня NO, в сравнении с исходным значением, однако в течение 2 ч наблюдения имеются диагностически значимые колебания уровня NO (в среднем от -25 % до +5 %).

Группа 4 (6 пациентов)

После ингаляции β_2 -агониста при 1-м измерении NO не наблюдается значимого изменения уровня NO, в сравнении с исходным значением, однако на протяжении 2 ч после проведения теста имеется тенденция к диагностически значимому нарастанию уровня NO от исходного значения (в среднем +25 %).

Группа 5 (4 пациента)

После ингаляции β_2 -агониста при 1-м измерении NO у всех обследуемых наблюдается диагностически достоверное снижение уровня NO, по сравнению

с исходным значением (в среднем -25%), которое в течение 2 ч последующего наблюдения имеет тенденцию к дальнейшему снижению и практически не возвращается к исходному уровню.

Анализ динамики уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального теста показал, что прослеживается определенная связь между клиническим течением БА и уровнем NO независимо от результатов специфического бронхиального теста. Было замечено, что 1-я группа состоит преимущественно из пациентов с легким течением БА, и у большинства в терапии использовались лишь ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. У пациентов 2-й группы преобладает среднетяжелое и тяжелое течение астмы, в терапии используются ингаляционные β_2 -агонисты короткого или пролонгированного действия и глюкокортикостероиды. Пациенты 3, 4 и 5-й групп имеют преимущественно легкое течение БА (как интермиттирующее, так и персистирующее), в терапии преобладают ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия.

На основе полученных данных и обсуждая результаты исследования, можно предположить следующее.

Группа 1. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. При развитии аллергической реакции происходит высвобождение медиаторов воспаления, которые индуцируют активность iNOS и подавляют активность cNOS. Предполагается, что, когда снижение уровня NO достигает для каждого пациента определенного порогового уровня, диагностируется положительный бронхиальный тест, подтверждаемый также и клинически. Угнетение cNOS проявляется снижением уровня NO по сравнению с исходным, что прослеживается на протяжении 2 ч после проведения бронхиального теста.

Группа 2. Вероятно, у данной группы преобладает активность iNOS, эти пациенты имеют персистирующее воспаление дыхательных путей, более выраженное, чем в 1-й группе, которое поддерживается постоянной выработкой медиаторов воспаления и сопровождается угнетением функции cNOS. Предполагается, что у данной группы пациентов даже незначительное дальнейшее угнетение cNOS, ведущее к нарушению тканевого равновесия, совпадает с положительным бронхиальным тестом. Дополнительная стимуляция активности iNOS ведет к усугублению имеющегося патологического процесса в бронхах и повышению уровня NO, по сравнению с исходным, что наблюдается на протяжении 2 ч после проведения бронхиального теста.

Группа 3. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. В течение 2 ч наблюдения имеется снижение уровня NO, связанное с угнетением cNOS, которое быстро восстанавливается и приходит к исходному уровню. Это подтверждает, что данные пациенты реагируют на аллерген, но аллергический ответ выражен слабо, и,

вероятно, воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, также выражены незначительно.

Группа 4. Вероятно, пациенты данной группы имеют латентный воспалительный процесс в бронхах, у них преобладает активность iNOS и функция cNOS угнетена. При проведении бронхиального теста происходит дальнейшее нарастание активности iNOS и усугубление имеющегося воспалительного процесса, что подтверждается нарастанием уровня NO на протяжении 2 ч наблюдения. Предполагается, что пациенты данной группы схожи по активности патологического процесса в бронхах с пациентами 2-й группы. Данную группу пациентов можно рассматривать как позитивно реагирующую на аллерген, несмотря на негативный бронхиальный тест.

Группа 5. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. При выполнении бронхиального теста происходит угнетение cNOS, что ведет к снижению уровня NO. Снижение уровня NO может, вероятно, говорить о запуске латентной аллергической реакции. По-видимому, пациенты данной группы схожи по активности патологического процесса в бронхах с пациентами 1-й группы, и этих пациентов можно рассматривать как положительно реагирующих на аллерген, несмотря на отрицательный бронхиальный тест.

Выводы

1. Прослеживается определенная связь между клиническим течением БА и изменением уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального провокационного теста. Пациенты, имеющие легкое течение заболевания, демонстрируют достоверное снижение уровня NO после бронхиального теста. Пациенты, имеющие среднетяжелое и тяжелое течение БА, демонстрируют после бронхиального теста достоверное нарастание уровня NO.
2. Можно предположить, что пациенты, показавшие достоверное снижение уровня NO в выдыхаемом воздухе (-30%) сразу после бронхиального теста с аллергеном, имеют исходно преобладание cNOS, и воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, выражены умеренно. Пациенты, показавшие после бронхиального теста с аллергеном достоверное нарастание уровня NO ($+25\%$), имеют, возможно, исходно преобладание iNOS, и у них, вероятно, воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, более выражены.
3. Пациенты, показавшие после бронхиального теста с аллергеном колебания уровня NO, который в течение нескольких часов восстанавливается до исходного значения, имеют, возможно, преобладание активности cNOS. Предполагается, что данные пациенты реагируют на аллерген, но аллергический ответ слабо выражен, и, вероятно,

воспалительные изменения в бронхах, связанные с данным аллергеном, также выражены незначительно.

4. Изменение уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального теста (нарастание или снижение) может подтверждать наличие аллергической реакции в случае положительного бронхиального теста либо указывать на наличие латентного патологического процесса (в нашем случае — аллергической реакции) при отрицательном бронхиальном тесте.

Литература

1. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–10.
2. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 4: 48–51.
3. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме. Нефрол. и диализ 2000; 2 (1–2): 69–75.
4. Харитонов С.А., Барнс П. Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 3: 7–13.
5. Barnes P.J., Bevisi M.G. Nitric oxide and lung disease. Thorax 1993; 48: 1034–1043.
6. Gaston D., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamier J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 538–551.
7. Silvestri M., Sabatini F., Spallarossa D. et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. Thorax 2001; 56: 857–862.
8. Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J. et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1993; 9: 371–377.
9. Tracey W.R., Xue C., Klinghoffer V. et al. Immunocytochemical detection of inducible NO synthase in human lung. Am. J. Physiol. 1994; 266: L722–L727.
10. Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1894–1899.
11. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. Eur. Respir. J. 2000; 16: 781–792.
12. Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P. J. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways. Eur. J. Pharmacol. 1992; 210: 221–222.
13. Hogman M., Frostell C.G., Henderstom H., Hedestiem C. Inhalation of nitric oxide modulates adult human-bronchial tone. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1474–1478.
14. Sanna A., Kurtansky A., Veriter C., Stanescu D. Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 1702–1704.
15. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1368–1370.
16. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol. Today 1995; 16: 128–130.
17. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Руководство для врачей. Минск: Новое знание; 2003.
18. Чучалин А.Г., Баранов А.А. (ред.). Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфопаблишинг; 1997.
19. Козловский В.Л. Эндогенные факторы нейродеструкции (фармакологические аспекты). Фармакол. и токсикол. 1990; 5: 7–13.
20. Exhaled nitric oxide in asthma. Scientific backgrounder. Produced by aerocrine provider of NIOX. Updated 2003.
21. Tedeschi E., Menegazzi M., Margotto M. et al. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human iNOS expression by down regulating STAT-1 α activation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003; 307: 254–261.
22. Silkoff P.E., Wakita S., Chatkin J. et al. Exhaled Nitric Oxide after β_2 -agonist inhalation and spirometry in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 940–944.
23. Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1483–1488.

Поступила 10.01.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-056.3-07:616.233-072.7

Гистопатология ветвей легочных артерий при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование)

НИИ пульмонологии МЗ РФ, НИИ морфологии человека РАМН, РНЦХ

A.L.Chernyaev, Yu.S.Lebedin, K.S.Dulin, L.M.Mikhaleva, M.V.Samsonova, A.V.Vertikova, D.V.Bazarov

Histopathology of pulmonary artery branches in bronchial asthma and chronic obstructive lung disease (morphometric and immunohistochemical study)

Summary

Structural reconstruction of branches of the pulmonary artery was not seen in severe atopic asthma. Precapillary pulmonary hypertension with marked structural wall changes of small branches of the pulmonary artery, such as hypertrophy of intima and muscles, sclerosis of adventitia, as well as bronchiolitis and lung emphysema, were shown morphometrically and immunohistochemically in smokers with severe chronic obstructive lung disease. The thickening of the muscle layout was due to the increase in myofibroblast number.

Резюме

При тяжелой атопической бронхиальной астме не происходит структурной перестройки ветвей легочной артерии. При хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения у курильщиков наряду с бронхитом и эмфиземой легких развивается прекапиллярная легочная гипертензия с выраженными структурными изменениями стенок мелких ветвей легочной артерии в виде гипертрофии интимы и мышечного слоя и склероза адвентиции, доказанные морфометрически и иммуногистохимически. При этом утолщение мышечного слоя происходит преимущественно за счет увеличения числа миофибробластов.

Значительное число клинических и морфологических исследований посвящено дифференциальной диагностике 2 наиболее распространенных видов легочной патологии атопической (экзогенной) бронхиальной астмы (АБА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–3]. Существует большое число маркеров дифференциальной диагностики на клиническом, функциональном и молекулярном уровнях. Если в период обострения различить морфологически эти 2 заболевания достаточно просто, то в период ремиссии число патологоанатомических признаков значительно снижается [3]. В настоящее время основными отличительными признаками являются толщина базальной мембраны, в 2,5 раза большая при АБА, а также состав секрета желез подслизистого слоя и соотношение серозных и слизистых клеток в железах [4, 5]. Кроме того, считалось, что эозинофильная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов характерна только для АБА, однако в последнее время выяснилось, что при ХОБЛ они также присутствуют. Продолжает дискутироваться вопрос о наличии эмфиземы легких и легочного сердца при тяжелом течении АБА. Определение тяжести АБА основано только на клинико-функциональных показателях [6]. Однако большая часть исследователей

считает, что эмфизема легких и легочное сердце характерны только для ХОБЛ. При тяжелом течении АБА патологическая анатомия в основном описана у умерших на высоте астматического статуса. При этом макро- и микроскопически описаны изменения бронхов и респираторной ткани легких и в меньшей степени — сосуды системы легочной артерии [7, 8].

Цель исследования — изучить состояние ветвей легочной артерии при АБА и ХОБЛ с помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования.

Материал и методы

Были исследованы сосуды малого круга кровообращения 8 умерших с тяжелым течением АБА на высоте астматического статуса и 9 резецированных легких с буллезной эмфиземой легких у больных со среднетяжелой формой ХОБЛ. В последней группе все больные являлись курильщиками со стажем курения $18,2 \pm 2,5$ пачко-лет. Средний возраст составил у больных АБА 45 ± 6 лет, ХОБЛ — 54 ± 8 лет. Во всех наблюдениях оценивали макроскопическую картину легких. Для гистологического исследования бралось по 10 кусочков (по 3 кусочка субсегментарных бронхов и по 7 кусочков из респираторной

ткани). Кусочки ткани фиксировали в 10%-ном нейтральном, забуференном по Лилли, формалине в течение 2 сут. Приготавливали парафиновые блоки, с которых получали срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Иммуногистохимическим методом выявляли виментин (В) и актин гладких мышц (АГМ). Вычисляли индекс соотношения между В и АГМ для выявления доли миофиibroбластов в стенке артериолы. Проводили морфометрическое исследование артерий малого круга кровообращения с наружным диаметром 100–150 мкм. Точечным методом измеряли площадь всего сосуда, площадь просвета, интимы и меди, а также их долю в общей площади. Вычисляли отношение площади мышечной оболочки к площади просвета сосуда. В каждом наблюдении изучено в среднем 12 ± 2 сосуда. Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики.

Результаты исследования

При макроскопическом исследовании легких умерших пациентов с АБА во всех наблюдениях имела место типичная картина, описываемая при астматическом статусе: острое вздутие легких, наличие светлых стекловидных пробок густой слизи от долевого до подплеврального бронха, стенки бронхов не выступали над поверхностью разрезов, имели место слабо выраженный диффузный пневмосклероз и умеренно выраженный отек легких. В видимых ветвях легочных артерий атеросклеротических бляшек не выявлено. При ХОБЛ в резецированных участках легких краевые или верхушечные буллезные пузыри диаметром

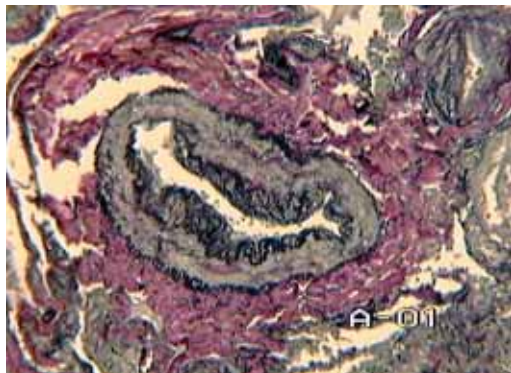


Рис. 1.

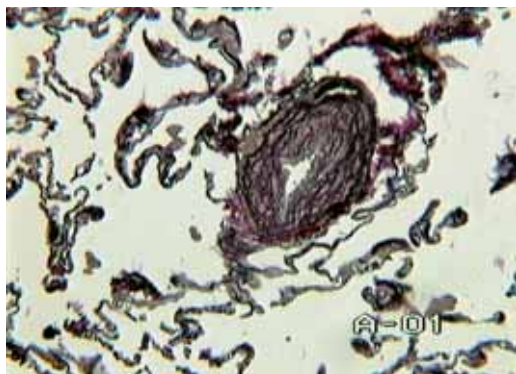


Рис. 2.

от 1 до 8 см, на разрезе — бронхи с утолщенными стенками, выступают над поверхностью разреза, просветы их в основном, пустые или содержали минимальное количество светлой жидкой светло-серой слизи. Пневмосклероз был выражен и носил диффузный и очаговый характер вблизи булл. В отдельных ветвях легочной артерии встречались фиброзные плоские атеросклеротические бляшки. При исследовании до операции функции внешнего дыхания обнаружены признаки обструкции и гиперинфляции. При ЭхоКГ — признаки умеренно-выраженного легочного сердца и повышение давления в легочной артерии до 41 ± 5 мм рт. ст. Во время операции удаляли 30 % одного легкого, как правило, верхушечные сегменты.

При гистологическом исследовании ни в одном наблюдении АБА не обнаружено значимого утолщения интимы и гипертрофии меди. Наблюдалось лишь расширение посткапиллярных венул стенок бронхов с наличием в просвете и периваскулярно значительного числа эозинофилов, в просветах бронхов детрит с примесью десквамированного пластами эпителия, большого числа эозинофилов, отек стенки бронхов с наличием большого числа эозинофилов и гипертрофией желез подслизистого слоя в хрящевых бронхах, утолщение базальной мембраны до $8,7 \pm 0,6$ мкм. При ХОБЛ признаки центрилобулярной эмфиземы и констриктивного бронхиолита. В артериолах при окраске пикрофуксином и фукселином имеют место утолщение интимы и гипертрофия мышечного слоя (рис. 1), из-за чего артериолы принимают вид сосудов замыкающего типа (рис. 2). Иммуногистохимически отношение В к АГМ составило при АБА $2,4 \pm 0,4$, при ХОБЛ этот показатель был достоверно больше и равнялся $5,9 \pm 0,6$, что свидетельствует о преобладании миофиibroбластов над миоцитами (рис. 3, 4).

При морфометрическом исследовании артериол выявлено достоверное уменьшение доли площади просвета при ХОБЛ до $30,4 \pm 1,9$ % (при АБА этот показатель был равен $62,8 \pm 1,6$ %). Доля площади интимы при ХОБЛ составила $8,4 \pm 0,7$ %, при АБА — $3,0 \pm 0,8$ %, и эти показатели достоверно различались между собой. Доля площади мышечного слоя при ХОБЛ равна $61,1 \pm 1,5$ % и была достоверно больше, чем при АБА ($27,6 \pm 0,9$ %). При оценке отношения площади мышечной оболочки к площади просвета было обнаружено, что при АБА оно составило $0,44 \pm 0,09$, а при ХОБЛ — $2,01 \pm 0,8$, и эти различия носили достоверный характер.

Заключение

При АБА, несмотря на тяжелое течение заболевания, патогистологически и морфометрически не было обнаружено существенных изменений артериол легочной артерии. При ХОБЛ имеет место сужение просвета сосудов за счет утолщения интимы, гипертрофии меди, где преобладают миофиibroбласты над миоцитами, о чем свидетельствует индекс отношения доли виментина к актину гладких мышц. Эти

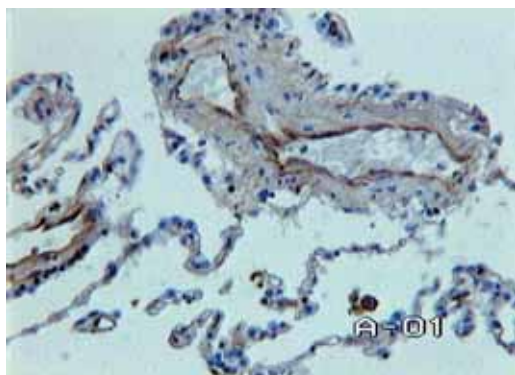


Рис. 3

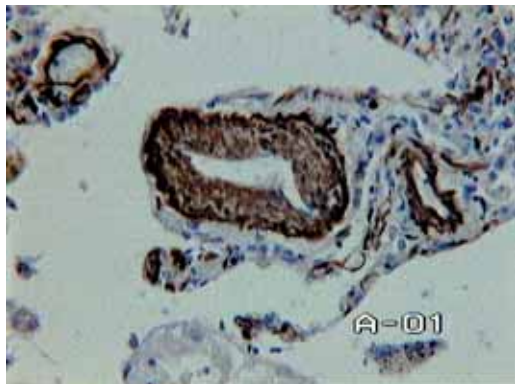


Рис. 4

изменения носят адаптационный характер и связаны с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений вследствие центрилобулярной и буллезной эмфиземы легких, что приводит к развитию прекапиллярной легочной артериальной гипертензии. Учтен и тот факт, что все больные с ХОБЛ являются курильщиками, у которых, по данным литературы, и без хронического бронхита возникают изменения эндотелия и мышечного слоя сосудов. В связи с этим нельзя исключить, что сосудистый компонент играет очень важную роль в формировании ХОБЛ и легочной артериальной гипертензии.

Обсуждение

На основании собственных результатов показано, что при БА не происходит структурных изменений сосудов системы легочной артерии, что подтверждается отсутствием повышения давления в легочной артерии у этих пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, изучавших БА [9, 10].

При ХОБЛ описаны признаки вторичной прекапиллярной артериальной легочной гипертензии с последующим развитием легочного сердца [11, 12]. В то же время считается, что большинство больных ХОБЛ являются курильщиками, а само курение считают основным фактором развития неспецифического хронического воспаления в легких [2]. В оригинальном исследовании *S.Santos et al.* (2002) было показано, что у курильщиков без признаков патологии легких в стенках ветвей легочных артерий происходят утолщение интимы, гипертрофия мышеч-

ного слоя и склероз адвентиция, аналогичное изменения этих сосудов описаны при ХОБЛ легкой степени тяжести. Кроме того, авторы считают, что изменения в ветвях легочной артерии являются первичными по отношению к структурным изменениям бронхов и легочной ткани, подтверждая сосудистую теорию возникновения ХОБЛ. По нашему мнению, изменения сосудистой стенки или эндотелиальная дисфункция возникают и протекают параллельно с воспалительными изменениями в бронхах и стенках альвеол. Это подтверждается преобладанием миофибробластов над миоцитами в мышечной оболочке ветвей легочной артерии при нарушении вентиляционно-перфузионных отношений при уже сформированной центрилобулярной и буллезной эмфиземах легких, имевших место у обследованных нами больных ХОБЛ. Несомненно, что повреждение эндотелия продуктами сгорания табака при курении играет одну из ведущих ролей в развитии ХОБЛ.

Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998.
3. Jeffery P.K. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2001; 164: S28–S38.
4. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы. В кн: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 10–51.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронических обструктивных заболеваний легких. В кн: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких.. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998. 366–400.
6. Fabbri L.M., Romahgoli M., Richeldi L., Olivieri D. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (monogr. 23): 195–210.
7. Wagenvoort C.A., Moon W.J. Vascular disease. In: Dail D.A., Hammar C.D., eds. Pulmonary pathology. New York: Springer-Verlag; 1994. 985–1025.
8. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. Eur. Respir. J. 2002; 19: 632–638.
9. Laitinen L.A., Robinson N.P., Laitinen A., Widdicombe J.G. Relationship between mucosal thickness and vascular resistance in dogs. J. Appl. Physiol. 1986; 61: 2186–2193.
10. Jeffery P.K., Turato G., Saetta M. Pathology of asthma. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (monogr. 23): 114–125.
11. Rahlf G. Chronic cor pulmonale. Weight and intraventricular volume of the right ventricle in chronic pulmonary disease. Virchows Arch. 1978; 378 (4): 273–286.
12. Naeije R., Garfmuller P. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. Monogr. 2004; 9 (monogr. 27): 121–204.

Поступила 02.02.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.248+616.24-036.12]-07:616.131-091.8

Я.В.Марченков, Т.Л.Пашкова, А.Г.Чучалин, В.Е.Синицын

Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у больных ХОБЛ

НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

Ya.V.Marchenkov, T.L.Pashkova, A.G.Chuchalin, V.E.Sinitin

Functional evaluation of trachea in patients with COPD

Summary

Severe cough associated with COPD can induce dynamic instability of trachea. It is important to investigate large airways in COPD patients and to create diagnostic program for evaluation of this dynamic changes.

Aim: to investigate sensitivity and specificity of different methods for detection of dynamic tracheal instability in COPD patients.

Of fifty five patients involved in this study 30 ones were selected according to inclusion criteria. They were divided into 2 groups: 20 COPD stage 2 patients with dynamic tracheal instability detected by fiberoptic bronchoscopy (the 1-st group; 14 females, 6 males; the mean age, 60.9 ± 7.9 yrs; BMI, 28.2 ± 4.3 kg / m²; the smoking history, 35.4 ± 5.2 pack-year) and 10 COPD stage 2 patients without dynamic tracheal instability according to fiberoptic bronchoscopy findings (the 2nd group; 2 females and 8 males; the mean age, 55.2 ± 4.8 yrs; BMI, 26.8 ± 2.6 kg/m²; the smoking history, 28.2 ± 3.4 pack-year). Clinical examination, flow-volume curve, body plethysmography, impulse oscillometry, X-ray examination of trachea, fiberoptic bronchoscopy, and electron-beam tomography were used in our work.

As a result, the most sensitive functional method was impulse oscillometry (Se = 85 %). Electron-beam tomography is more sensitive (Se = 90 %) than X-ray examination of trachea (Se = 65 %) while diagnosing dynamic tracheal instability in the COPD patients.

Резюме

Хронический кашель, характерный для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), способен воздействовать на крупные верхние дыхательные пути. В этой связи актуально оценить состояние крупных дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ и создать диагностическую программу для оценки их динамической патологии.

Целью данного исследования являлась оценка диагностической эффективности различных методов диагностики динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ. В исследовании принимали участие 55 пациентов, из числа которых были отобраны по критериям включения 30 пациентов, разделенных на 2 группы на основании фибробронхоскопии. 1-я группа — 20 пациентов, имеющих признаки динамических изменений трахеи (ФБС): возраст — $60,9 \pm 7,9$ лет, 14 женщин и 6 мужчин, ИМТ — $28,2 \pm 4,3$ кг / м², ХОБЛ IIA (GOLD), курение — $35,4 \pm 5,2$ пачко-лет. 2-я группа — 10 пациентов без динамических изменений трахеи (ФБС): возраст $55,2 \pm 4,8$ лет, 2 женщины и 8 мужчин, ИМТ — $26,8 \pm 2,6$ кг / м², ХОБЛ IIA (GOLD), курение — $28,2 \pm 3,4$ пачко-лет. Пациенты проходили клиническое обследование, исследование кривой "поток—объем", бодиплетизмографию, импульсную осциллометрию, рентгенографию трахей, фибробронхоскопию, электронно-лучевую томографию грудной клетки.

В результате исследования было выявлено, что среди функциональных параметров наибольшую чувствительность имеет импульсная осциллометрия (85 %); электронно-лучевая томография обладает большей чувствительностью (90 %) по сравнению с рентгенографией трахеи (65 %) в выявлении динамической нестабильности трахеи у пациентов с ХОБЛ.

Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и одной из основных причин заболеваемости и смертности от хронических заболеваний во всем мире — в последние годы она занимает четвертое место среди причин смерти [1–3]. По классическому определению, ХОБЛ характеризуется не полностью обратимым ограничением воздушного потока, которое имеет неуклонно прогрессирующий характер и обусловлено патологической абнормальной воспалительной реакцией легочной ткани на повреждающие факторы внешней среды (вредные частицы, газы) [4]. Наиболее значимым фактором риска развития ХОБЛ является курение сигарет, а также других форм табака (трубки, сигары) [2]. Компоненты табачного дыма, поступая в бронхолегочную систему, вызывают воспалительную реакцию слизистой оболочки бронхов и, в конечном итоге, приводят к нарушению нормальной архитектуры (ремоделированию) терминальных отделов

дыхательных путей, а также к избыточной продукции бронхиального секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса [5, 6]. Эти изменения приводят, с одной стороны, к прогрессирующему нарушению бронхиальной проходимости, а с другой — поддерживают воспаление в дыхательных путях [7]. Вышеописанные изменения, характерные для ХОБЛ, клинически проявляются хроническим кашлем, продукцией большого количества мокроты и одышкой при физической нагрузке. Хронический характер кашля способствует значительным перепадам давления в крупных дыхательных путях, что в сочетании с воспалительными изменениями бронхов создает предпосылки для поражения верхнего отдела респираторного тракта. Вышеописанные перепады давления затрагивают в основном трахею и главные бронхи и носят динамический характер. В связи с особенностями патогенеза динамические изменения имеют несколько названий: трахеобронхиальная дискинезия [8], динамическая нестабильность трахеи [9], вторичная трахеомал-

ция [10, 11], трахеобронхомаляция [12, 13]. Нестабильность бронхиального дерева, особенно в проксимальном отделе, делает кашель неэффективным, а в сочетании с нарушением мукоцилиарного клиренса ведет к задержке бронхиального секрета и рецидивирующим респираторным инфекциям [14].

Традиционно диагностика динамических изменений складывалась из оценки клинической картины и данных фибробронхоскопии о характере амплитуды движения задней стенки трахеи и главных бронхов в процессе дыхания и кашля. Однако в последние годы все больше внимания стало уделяться неинвазивным методам диагностики, включая методы визуализации, что связано с большей информативностью последних, а также их малой травматичностью и наличием возможных противопоказаний к инвазивным методам [15, 16].

Длительное время основу неинвазивной диагностики динамических изменений трахеи составляло функциональное исследование органов дыхания, включающее в себя исследование кривой "поток—объем".

В последние годы был разработан новый метод визуализации, который получил название электронно-лучевая томография. Сверхбыстрое сканирование изучаемого органа позволяет избежать артефактов в процессе его движения [17, 18]. Первоначально метод разрабатывался для анализа работы лишь динамически меняющихся органов (сердца и коронарных артерий). Но с появлением электронно-лучевой томографии становится реальным определять и характер динамических изменений трахеи и главных бронхов. Вот почему столь актуально сравнить возможности различных методов диагностики динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Когортное обсервационное поперечное исследование

В исследование отбирались пациенты, страдающие ХОБЛ (GOLD, 2003), основным клиническим проявлением которой являлся кашель. Исследование состояло из 4 этапов.

На 1-м этапе проводился отбор пациентов, в соответствии с критериями включения:

- Итак, критериями включения пациента в исследование являлось следующее:
- Кашель на протяжении более 3 мес. в год в течение последних 2 лет.
- Курение сигарет (> 20 пачко-лет).
- Спирометрические показатели:
 $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$; $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$.

Пациенты, не удовлетворяющие этим критериям, выбывали из исследования.

На 2-м этапе все отобранные на 1-м этапе пациенты проходили общее клиническое обследование,

включавшее в себя оценку клинической картины, детальное исследование функции внешнего дыхания (кривая "поток—объем", бодиплетизмография, импульсная осциллометрия), а также проводилась рентгенография трахеи на вдохе и на выдохе.

На 3-м этапе пациенты подвергались фибробронхоскопическому исследованию — "золотому стандарту", позволяющему выявить наличие экспираторного коллапса трахеи. На основании наличия или отсутствия коллапса пациенты разделялись на две группы. В 1-ю группу (основная группа) включались пациенты, у которых на фибробронхоскопическом исследовании выявлен экспираторный пролапс мембранозной части трахеи. 2-ю группу (группа сравнения) составляли пациенты, у которых пролапса выявлено не было.

На 4-м этапе пациентам 1-й и 2-й групп проводилась электронно-лучевая томография органов грудной клетки с визуализацией трахеи в динамическом режиме и сравнение ее результатов с фибробронхоскопией.

Методы исследования

Оценка клинической картины

Проводился детальный опрос пациента, выявление жалоб, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни (анамнеза курения). Все пациенты оценивали свой кашель по 6-бальной шкале (J.A.Hsu, R.B.Stone et al., 1994), которая отражает количество и выраженность кашлевых эпизодов в дневное и ночное время и их влияние на дневную активность, и сон. Далее производилось физикальное исследование пациентов.

Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось путем анализа кривой "поток—объем", бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы "Erich Jaeger", Германия. Полученные данные сопоставлялись с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля (Quanjer et al., 1993).

Исследование проводилось с использованием прибора Master Screen Body ("Erich Jaeger", Германия).

Для измерения сопротивления дыхательных путей и определения центральных и периферических составляющих сопротивления применялась программа импульсной осциллометрии с использованием специальной приставки Master Screen IOS (Erich Jaeger, Германия). Оценивали комплексное дыхательное сопротивление, обозначаемое как "импеданс" (Z), реальное сопротивление потоку (R) и реактивное сопротивление "реактанс" (X). Для практической оценки центральной и периферической обструкции оценивали низкочастотный импеданс при 5 Гц с сопротивлением R₅ и реактивным сопротивлением X₅, а также величину центрального сопротивления R₂₀ при 20 Гц.

Рентгенография трахеи на вдохе и выдохе

Для выявления возможного экспираторного коллапса трахеи всем пациентам проводилось рентгенографическое исследование трахеи в боковой проекции в обе фазы дыхательного цикла с последующим измерением ее сагиттального размера. Во время исследования пациент выполнял глубокий вдох, за которым следовал форсированный выдох. Критерием постановки диагноза экспираторного пролапса являлось уменьшение сагиттального размера трахеи на 50 % и более от его первоначальных значений.

Фибробронхоскопия

Во время фибробронхоскопии производились осмотр трахеи и дыхательных путей до субсегментов, оценка проходимости и наличие признаков экспираторного коллапса трахеи и крупных бронхов на выдохе и при кашле. В зависимости от глубины коллапса оценивали степень динамической нестабильности трахеи. Для I степени заболевания характерен коллапс, который не превышает $\frac{1}{2}$ просвета трахеи и дыхательных путей, при II степени — коллапс составлял $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ просвета, а при III степени нестабильности коллапс превышал $\frac{2}{3}$ просвета трахеи и дыхательных путей. Исследование проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20D ("Olympus", Япония) под местной анестезией в положении пациента лежа.

Электронно-лучевая томография

Для визуализации трахеи и главных бронхов использовался метод электронно-лучевой томографии. Исследование проводилось на аппарате *Imatron C-150* без предварительного введения контрастных веществ. В ходе исследования на 1-м этапе проводилось построение серии томограмм от уровня перстневидного хряща гортани до уровня латеральных синусов. Производились 2 серии томограмм на форсированном вдохе и на полном выдохе. На 2-м этапе для динамической визуализации трахеи проводилось исследование в динамическом режиме томографирования (*multislice mode*). Протяженность сканирования составляла 7 см, от уровня перстневидного хряща трахеи до уровня бифуркации. Ширина томографического среза — 7 мм. Время производства одного томографического среза — 50 мс. В процессе динамического исследования трахеи производилось 2 дыхательных цикла: 2 глубоких вдоха и 2 глубоких выдоха.

Таблица 1
Анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	1-я группа	2-я группа	P
Возраст, лет	60,9 ± 7,9	55,2 ± 4,8	< 0,05
Стаж курения сигарет, лет	35,4 ± 5,2	28,2 ± 3,4	< 0,05
Кашлевой анамнез, лет	10,4 ± 3,1	7,3 ± 1,2	< 0,05

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica v. 6.0 for Windows*, "StatSoft Inc.". Данные описательной статистики представлены как выборочное среднее ± стандартное отклонение. Достоверность различий между исследуемыми группами вычислялась при помощи непарного t-критерия Стьюдента.

Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая картина

В 1-й группе, состоящей из 20 пациентов в возрасте $60,9 \pm 7,9$ лет (14 женщин (70 %) и 6 (30 %) мужчин), дневной кашель составлял $3,8 \pm 0,4$ балла, а ночной — $1,4 \pm 0,2$ балла. Все пациенты имели анамнез курения сигарет $35,4 \pm 5,2$ пачко-лет. Длительность кашлевого анамнеза, субъективно оцененная пациентом, в данной группе составляла $10,4 \pm 3,1$ лет. Большая часть пациентов имела непродуктивный кашель (90 %), хотя у ряда обследуемых кашель сопровождался отхождением небольшого количества мокроты (10 %). Кашель возникал в основном в утренние часы, провоцировался вдыханием холодного воздуха, а также смехом. Характер кашля: персистирующий — у 16 пациентов (80 %), приступообразный — у 4 (20 %). Начало кашля большинство обследуемых — 18 человек (90 %) — связывали с учащением острых респираторных заболеваний, которые сопровождалось отхождением вязкой слизистой или слизисто-гноющей мокроты.

Также не выявлено влияния профессиональных факторов, которые могли бы послужить причиной появления кашля.

Во 2-й группе, состоящей из 10 пациентов (из них 2 женщины (20 %) и 8 (80 %) мужчин) в возрасте $55,2 \pm 4,8$ лет дневной кашель составлял $1,6 \pm 0,4$ балла, а ночной — $1,1 \pm 0,5$ балла. Анамнез курения сигарет во 2-й группе составлял $28,2 \pm 3,4$ пачко-лет, а длительность кашлевого анамнеза — $7,3 \pm 1,2$ лет. Только у 1 пациента (10 %) из 2-й группы от-

Таблица 2
Клиническая характеристика кашля у пациентов основной группы и группы сравнения

Вид кашля	1-я группа	2-я группа
Дневной, баллы	$3,8 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4^*$
Ночной, баллы	$1,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,5^{**}$
Продуктивный, %	10	10
Непродуктивный, %	90	90
Персистирующий, %	80	—
Приступообразный, %	20	100

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

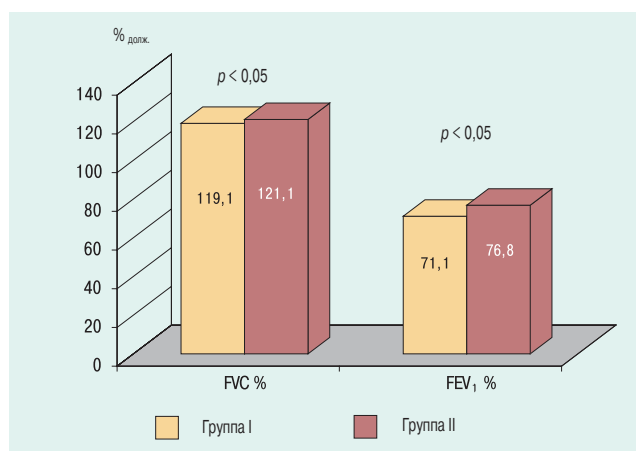


Рис. 1. Относительные скоростные показатели в двух исследуемых группах

мечался продуктивный характер кашля, остальные пациенты (90 %) не отмечали отхождения мокроты во время кашля. Связи кашля с каким-либо определенным временем суток выявлено не было, а характер кашля у 100 % пациентов был приступообразным. Аллергический анамнез и анамнез профессионального маршрута без особенностей (табл. 1, 2).

Функция внешнего дыхания

При анализе ФВД проводилась оценка показателей кривой "поток—объем" в относительных цифрах, показателей бодиплетизмографии, а также импульсной осциллометрии.

При анализе кривой "поток—объем" было выявлено, что имеется статистически достоверное различие ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами по относительным цифрам ФЖЕЛ (FVC), ОФВ₁ (FEV₁), площади под кривой выдоха (AE) ($p < 0,05$) (рис. 1–3).

При анализе данных бодиплетизмографии оценивали ЖЕЛ (VC), общую емкость легких ОЕЛ (TLC), остаточный объем ОО (RV), аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw) и специфическую удельную проводимость дыхательных путей (sGaw). В результате оценки было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$; $p < 0,01$) увеличение ОО по относительным значениям и Raw у пациентов, страдающих экспираторным коллапсом трахеи, по сравнению с пациентами, страдающими ХОБЛ,

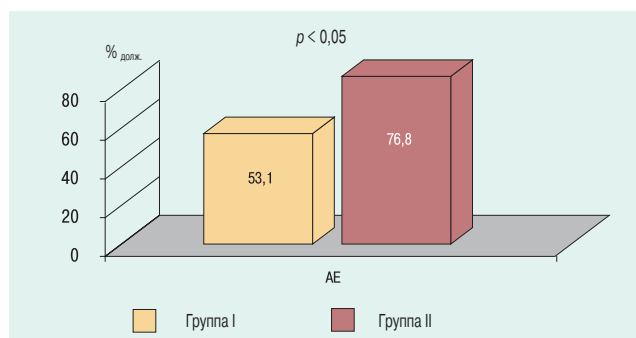


Рис. 2. Относительные показатели площади под кривой выдоха в двух исследуемых группах

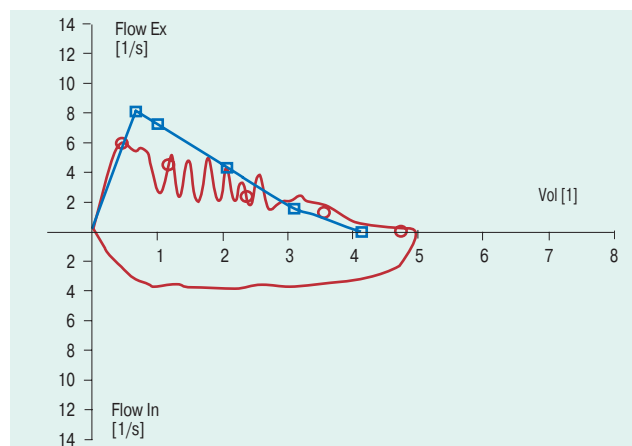


Рис. 3. Типичная для экспираторного коллапса кривая "поток—объем"

но не имеющими коллапса. Статистически достоверных различий ($p > 0,05$) между группами по общей емкости легких выявлено не было (рис. 4, 5).

В ходе анализа было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) различие между основной группой и группой сравнения по показателю реактивного сопротивления при 5 Гц (X_5), что свидетельствует в пользу периферической обструкции, а также по показателю реального сопротивления при 20 Гц (R_{20}), что свидетельствует в пользу центральной обструкции. По показателям реального сопротивления при 5 Гц (R_5), а также реактивного сопротивления при 20 Гц (X_{20}) статистически достоверных различий ($p > 0,05$) между двумя группами не выявлено. Наличие реального сопротивления при 20 Гц (R_{20}) в группе с экспираторным коллапсом трахеи, превышающего таковое в группе пациентов без коллапса трахеи, свидетельствует в пользу наличия у этих пациентов признаков обструкции проксимального отдела респираторного тракта (рис. 6).

Рентгенография трахеи на вдохе и выдохе

Анализ данных рентгенографии трахеи на вдохе и на выдохе выявил статистически достоверное уменьше-

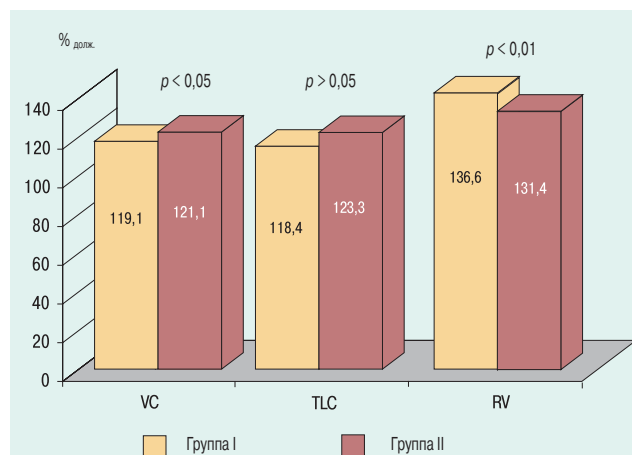


Рис. 4. Относительные показатели бодиплетизмографии в двух исследуемых группах

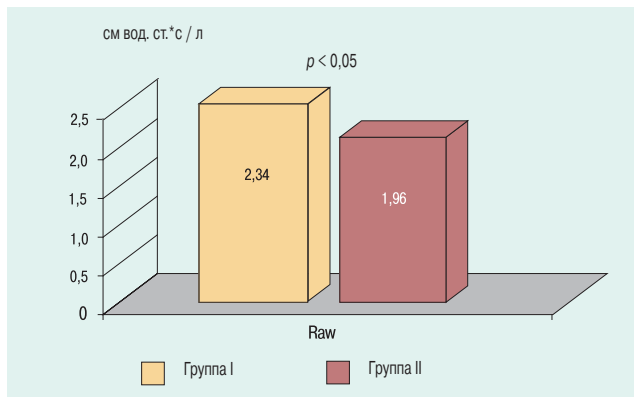


Рис. 5. Абсолютные показатели бронхиального сопротивления Raw в двух исследуемых группах

ние сагиттального размера трахеи более чем на 50 % от ее первоначальных значений в фазу выдоха в основной группе исследования ($p < 0,05$). В то время как в группе сравнения отмечалось также статистически достоверное уменьшение сагиттального размера трахеи, степень уменьшения в ней не достигала таких значений, которые соответствовали бы критерию постановки диагноза ($p < 0,05$) (рис. 7).

Фибробронхоскопия

В первую очередь оценивалась степень экспираторного коллапса трахеи, т. е. степень пролабирования задней мембранозной стенки трахеи в ее просвет. I степень коллапса, составляющая менее $1/2$ просвета трахеи, встречалась у 4 пациентов (20 %). II степень коллапса, составляющая $1/2-2/3$ просвета трахеи, встречалась у 14 пациентов (70 %). И III степень, составляющая более $2/3$ просвета трахеи, наблюдалась только у 2 пациентов (10 %) 1-й группы. Далее проводилась оценка уровня максимального коллапса трахеи. Трахея условно была разделена на 2 уровня: экстраторакальная часть и интраторакальная часть. Исследователь оценивал, на каком из указанных уровней более выражен экспираторный коллапс.

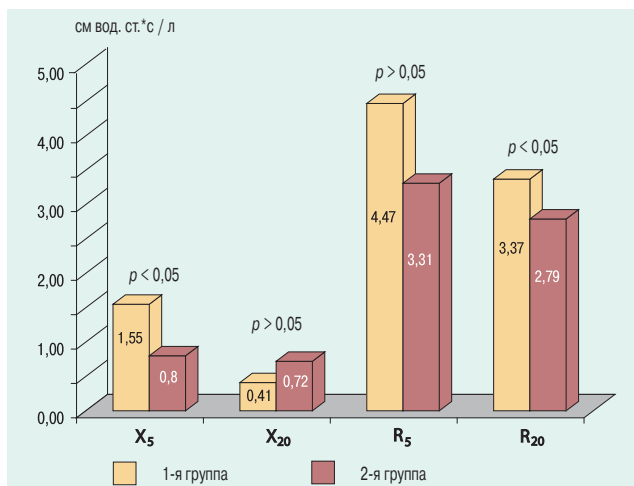


Рис. 6. Абсолютные показатели импульсной осциллометрии в двух исследуемых группах

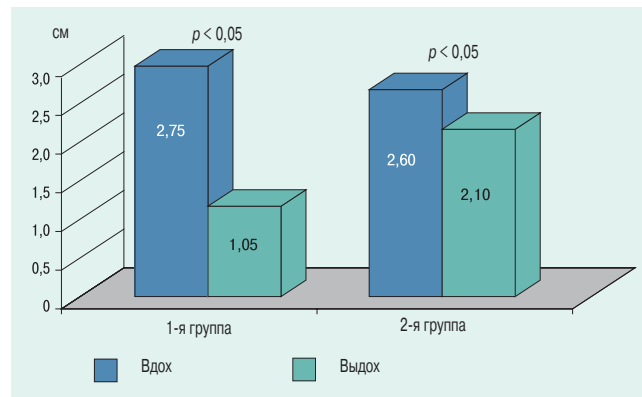


Рис. 7. Рентгенография трахеи на вдохе и на выдохе в основной группе и в группе сравнения

Распространенный коллапс, захватывающий как экстраторакальную, так и интраторакальную части, встречался у большинства пациентов — 16 человек (80 %). Экстраторакальный уровень коллапса имел место у 3 пациентов (15 %), а интраторакальный уровень — у 1.

Электронно-лучевая томография

В ходе анализа компьютерных томограмм оценивались площади трахеи на 8 уровнях по 16 томограмм на каждом уровне с целью томографической верификации экспираторного коллапса трахеи, а также так называемый трахеальный индекс, который представляет собой отношение фронтального среза трахеи к сагиттальному срезу. Нормальные значения трахеального индекса находятся в диапазоне от 0,6 до 1 (рис. 8).

Для анализа изменения площадей трахеи в обе фазы дыхательного цикла основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от того, в какой части трахеи — экстраторакальной или интраторакальной — имел место коллапс. Это особенно важно в связи с тем, что коллапс трахеи может развиваться в различные фазы дыхательного цикла, как на вдохе, так и на выдохе, в зависимости от локализации зоны нестабильности. При локализации зоны нестабильности в экстраторакальной части трахеи коллапс формируется в фазу вдоха, в связи с тем, что во время вдоха внутритрахеальное давление становится меньше атмосферного и инспираторный поток снижается. Форсированный выдох увеличивает внутритрахеальное давление выше атмосферного, и диаметр дыхательных путей в эту фазу близок к нормальному.

При интраторакальной локализации нестабильности трахеи коллапс формируется во время выдоха. Это объясняется тем, что форсированный выдох увеличивает внутриплевральное давление, которое становится выше внутритрахеального. На вдохе трахеальное давление превышает плевральное и диаметр трахеи практически не меняется.

По данным исследования в подгруппу, характеризующуюся экстраторакальной локализацией



Рис. 8. Электронно-лучевая томография грудной клетки у пациента из основной группы в фазу вдоха и фазу выдоха

нестабильности, были отнесены 5, а в подгруппу с интраторакальной локализацией — 15 пациентов.

В результате анализа площадей трахеи в обеих подгруппах было показано, что в подгруппе с экстраторакальной локализацией нестабильности отмечается статистически достоверное уменьшение площади трахеи в фазу вдоха ($p < 0,05$), а в подгруппе с интраторакальной локализацией нестабильности отмечается также статистически достоверное уменьшение площади трахеи на выдохе ($p < 0,05$) (рис. 9).

В связи с тем, что в задачи данного исследования входило изучение роли неинвазивных методов в постановке диагноза динамической нестабильности трахеи, после получения и анализа результатов функциональных методов и рентгенографии трахеи, описанных выше, и данных электронно-лучевой томографии производился расчет чувствительности и специфичности каждого из применяемых методов. "Золотым стандартом" в данном исследовании является фибробронхоскопия (ФБС), как метод визуальной оценки экспираторного коллапса. Для расчета как чувствительности, так и специфичности производилось построение четырехпольной таблицы,

содержащей информацию о положительных и отрицательных результатах изучаемого теста в соотношении с результатами "золотого стандарта" — ФБС.

Таким образом, после построения таблицы становится видно количество истинно положительных и ложно положительных, а также истинно отрицательных и ложно отрицательных результатов изучаемого теста.

В данном исследовании производился расчет чувствительности и специфичности для наиболее важных показателей функционального исследования органов дыхания, рентгенографии трахеи и электронно-лучевой томографии. Среди функциональных параметров наиболее важными показателями для подтверждения диагноза динамической нестабильности трахеи являются, по данным импульсной осциллометрии, площадь под экспираторной частью кривой "поток—объем" и показатель реального сопротивления при частоте 20 Гц (R20).

При анализе площади под экспираторной частью кривой "поток—объем" было выявлено: у 11 пациентов основной группы имеет место уменьшение площади, что свидетельствует в пользу экспираторного коллапса, а у 9 пациентов этого признака нет. Таким образом, 11 пациентов имеют истинно положительный результат, а 9 — ложно отрицательный. Соответственно чувствительность данного показателя составляет 55 %.

В группе сравнения было выявлено, что только у 1 пациента имеет место уменьшение площади экспираторной части кривой "поток—объем", что ошибочно свидетельствует об экспираторном коллапсе, а у 9 пациентов этой группы признаков, свидетельствующих в пользу коллапса, выявлено не было. В данном случае 1 пациент имеет ложно положительный результат, а 9 — истинно отрицательный. Специфичность данного показателя составляет 90 %.

Импульсная осциллометрия, являющаяся методом диагностики как дистальной, так и проксимальной обструкции, использовалась в данном исследовании для подтверждения экспираторного коллапса, создающего условия, схожие с обструкцией проксимально-

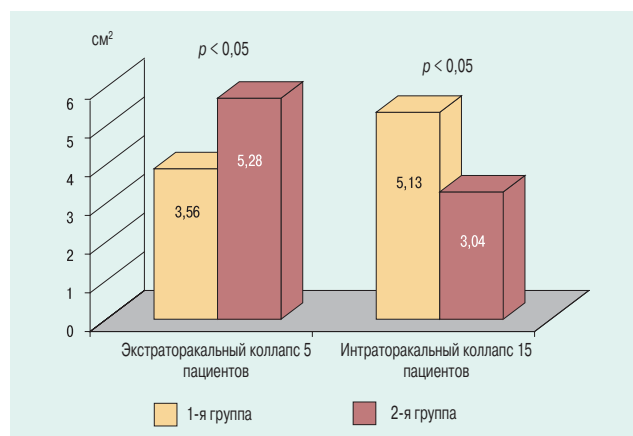


Рис. 9. Изменение площади трахеи при экстраторакальном и интраторакальном коллапсе в фазу вдоха и в фазу выдоха

го отдела респираторного тракта. Наиболее демонстративным для проксимальных дыхательных путей является показатель реального сопротивления потоку при частоте 20 Гц (R_{20}). Чувствительность данного показателя оказалась достаточно велика (85 %), а специфичность имеет более низкие значения (60 %).

При расчете чувствительности и специфичности рентгенографии трахеи в диагностике экспираторного коллапса было выявлено, что у 13 пациентов основной группы отмечается наличие признаков коллапса, а у 7 — нет. Таким образом, чувствительность метода составляет 65 %. В группе сравнения у 8 пациентов действительно не было признаков коллапса, а у 2 пациентов эти признаки все-таки определялись. Таким образом, специфичность равна 80 %. Необходимо отметить, что критерием постановки диагноза нестабильности трахеи являлось уменьшение сагиттального размера на 50 % и более в фазу выдоха. При анализе данных электронно-лучевой томографии представляется актуальным расчет чувствительности и специфичности показателя "площадь трахеи", т. к. именно этот показатель позволяет оценить наличие и степень экспираторного коллапса. Критерием постановки диагноза динамической нестабильности трахеи, по данным электронно-лучевой томографии, является наличие экспираторного коллапса, захватывающего более $1/2$ просвета трахеи. В ходе оценки было выявлено, что у 18 пациентов из основной группы отмечается экспираторный коллапс, соответствующий вышеописанному критерию. Во 2-й группе, где экспираторного коллапса на ФБС не выявлено, у 8 пациентов на электронно-лучевой томографии коллапса также не выявлено, хотя 2 пациента дали ложно положительный результат. Таким образом, чувствительность показателя "площадь трахеи" по электронно-лучевой томографии составляет 90 %, а специфичность — 80 %.

Выводы

1. Для пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с динамическими изменениями проксимальных дыхательных путей, характерен более выраженный симптом кашля как в дневное, так и в ночное время, чем для пациентов с ХОБЛ без динамической нестабильности.
2. Показатель R_{20} импульсной осциллометрии имеет наибольшую чувствительность (85 %) среди функциональных тестов, необходимых для выявления динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ.
3. Рентгенография трахеи имеет низкую чувствительность (65 %), но высокую специфичность (80 %) в выявлении динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ.
4. Рентгенография трахеи не позволяет провести динамическую оценку трахеи в процессе дыхательного маневра.
5. Электронно-лучевая томография имеет высокую чувствительность (90 %) и достаточно высокую

специфичность (80 %) в выявлении динамической нестабильности трахеи у пациентов ХОБЛ, а также позволяет проводить динамическую оценку этих изменений.

Литература

1. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких: современный взгляд на проблему. Врач 2001; 11: 3–7.
2. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
3. Murray C.L.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy — lessons from the global burden of disease study. Science 1996; 274: 740–743.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI / WHO Workshop report. — NIH Publication 2701, April 2001. 1–100.
5. Wright J.L., Lawson L.M., Pare P.D. et al. Morphology of peripheral airways in current smokers and exsmokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 127: 474–477.
6. Xu X., Weist S.T., Rijcken B., Schouten J.P. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. Eur. Resp. J. 1994; 7: 1056–1061.
7. Wilson R. The role of infection in COPD. Chest 1998; 113: 242–248.
8. Скуба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). Пульмонология 1996; 2: 54–57.
9. Heussel C.P., Hafner B., Lill J. et al. Paired inspiratory/expiratory spiral CT and continuous respiration cine CT in the diagnosis of tracheal instability. Eur. Radiol. 2001; 11: 982–989.
10. Aquino S.L., Shepard J.A., Ginns L.C., Moore R.H. et al. Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan. J. Comput. Assist. Tomogr. 2001; 25: 394–399.
11. Johnson T.H., Mikita J.J., Wilson R.J., Feist J.H. Acquired tracheomalacia. Radiology 1973; 109: 577–580.
12. Castillo A., Smith J., Figueroa V. et al. Tracheobronchomalacia in pediatric patients: clinical experience. Rev. Med. Chil. 2002; 130(9): 1014–1020.
13. Takkunen O., Cozaniitis D., Halttunen P., Kaitila I. Tracheobronchomalacia in an adult with metaphyseal chondrodysplasia. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1986; 5 (5): 527–529.
14. Joffe L.Z., Rechtman A.G. Biomechanics of respiration in patients with expiratory stenosis of trachea and main bronchi. Z. Erkr. Atmungsorgane. 1981; 156 (3): 212–217.
15. Kauczor H.U., Heussel C.P., Fisher B., Hast J. et al. Value of spirometry-gated high resolution computerized tomography of the lung during inspiration and expiration. Fortschr. Roentgenstr. 1998; 169: 658–661.
16. Rayl J.E. Tracheobronchial collapse during cough. Radiology 1965; 85: 87–92.
17. Peschmann K.R., Napel S., Couch J.L. et al. High-speed computed tomography: systems and performance. Appl. Optics. 1985; 24: 4052–4060.
18. Rogalla P., Enzweiler C., Schmidt E. et al. Thoracic diagnosis with electron-beam computed tomography. Radiologe 1998; 38 (12): 1029–1035.

Поступила 01.11.04

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-036.12-07:616.231-092

Эффективность адаптации респираторной системы к курению у студентов медицинских вузов при никотинассоциированном риске хронической обструктивной болезни легких

Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета

V.V.Gnoevykh

Efficiency of adaptation to smoking of the respiratory system in medical students under the nicotine-associated risk of chronic obstructive lung disease

Summary

Two hundred and twenty-seven healthy medical students were divided into the main (112 smokers) and the control (115 non-smokers) groups. Depending on the risk of COPD occurrence (smoking index > 140) the smokers were divided into the risk-positive (34.5 % of the smokers) and the risk-negative (65.5 %) subgroups. Smoking duration, smoking psychological dependence, need in smoking under an emotional exertion and a habit of nicotine were higher in the risk-positive smokers. The vital capacity, the inspiratory and expiratory reserve volumes, and the peak expiratory flow rate were higher in smokers as a result of adaptation of the respiratory system to smoking, in particular to the negative influence of carbon monoxide. This adaptation is aimed to the SpO₂ restoration. But this parameter was lower in smokers, especially in the risk-positive subgroup. Thus, the functional adaptation of the respiratory system to the severe smoking in students with the risk of COPD is failed.

Резюме

227 практически здоровых студентов-медиков составили группы: контрольную (115 некурящих) и основную (112 курильщиков). В зависимости от риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (индекс курения > 140) группу курящих студентов разделили на 2 подгруппы: риск-позитивную (34,5 %) и риск-негативную (65,5 %). Продолжительность курения, психологическая зависимость от курения, потребность в курении при нервном стрессе и привычка к никотину оказались выше в подгруппе с риском развития ХОБЛ. Жизненная емкость легких, резервные объемы вдоха и выдоха и ПОС_{выд} были выше у курящих студентов, особенно в риск-позитивной подгруппе. Эти спирометрические изменения — результат адаптации респираторной системы к курению. Цель данной адаптации — восстановление уровня SpO₂. Однако SpO₂ осталось сниженным у курильщиков. Таким образом, адаптация респираторной системы к интенсивному курению в подгруппе с риском развития ХОБЛ неэффективна.

В структуре основных причин смертности в странах Восточной Европы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 8-е место, но к 2010 г. ожидается ее перемещение на 4-е место, сразу после ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и рака легкого [1]. Согласно данным по распространенности основных заболеваний органов дыхания в России, на долю ХОБЛ приходится не менее 55 % [2].

Хотя ХОБЛ может развиваться и у некурящих, однако доказано, что в 80–90 % случаев ее причиной является табакокурение [3–5]. В мае 2003 г. было принято первое всемирное соглашение, направленное на защиту здоровья людей, — рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака [6], которую в числе других стран подписала и Россия. Эпидемиологические исследования, проведенные в России в последние годы, показали, что курением охвачено более 70 % мужской и не менее 30 % женской популяции [2].

Известно, что главным функциональным маркером ХОБЛ является бронхиальная обструкция, вы-

являемая при проведении спирометрии. Как правило, ХОБЛ развивается при продолжительном (> 20 лет) курении у лиц старше 40–45 лет [3, 7]. Однако ХОБЛ может начаться в юношеском возрасте и протекать бессимптомно в течение 10–15 лет [8]. Были проведены исследования, в которых авторы выявляли наличие ХОБЛ и ранних функциональных нарушений при малом (< 5 лет) стаже курения у лиц молодого возраста [9].

Цель настоящего исследования — оценка качества жизни и функциональной эффективности адаптации респираторной системы к непродолжительному курению у лиц молодого возраста — будущих врачей.

Объем выборки — 227 студентов медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (основная группа — 112 курильщиков, контрольная группа — 115 некурящих). В зависимости от наличия или отсутствия риска развития ХОБЛ основная группа была разделена на подгруппы (риск-позитивную и риск-негативную).

Критерии исключения из исследования — хронический бронхит и / или бронхиальная обструкция, подтвержденные клинически и спирометрически.

Дизайн исследования

В обеих группах анализировали никотиновое окружение и фактор пассивного курения в детстве. Статус табакокурения в основной группе оценивали, пользуясь классическими рекомендациями, принятыми в России. Протокол исследования включал в себя данные о стаже и индексе курения (ИК), потребности в курении при нервном напряжении и для расслабляющего эффекта. Анализировали общую (по Фагерстрему) и психологическую зависимость от курения, привычку к никотину и потребность в курении для стимулирующего эффекта, данные по общей мотивации к отказу от курения и потребность в манипуляции с сигаретой [10].

Решение об отсутствии или наличии риска развития ХОБЛ принимали согласно рекомендациям практического руководства по лечению табачной зависимости, исходя из величины индекса курения. Если значение ИК превышало 140 баллов, то риск ХОБЛ считали доказанным [10].

Качество жизни в выборке после мотивированного согласия студентов исследовали с помощью опросника SF-36. Анализировали физическую активность, роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, телесную боль, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальную активность и психическое здоровье.

Для исключения никотинассоциированного хронического бронхита и бронхиальной обструкции, а также для оценки функционального состояния аппарата дыхания проводили спирометрию (с помощью спироанализатора *Spirosift-3000*, "Fukuda Denshi Corp.", Япония) и транскутанную пульсоксиметрию (с помощью многофункционального прикроватного монитора *Life Scope*, "Nihon Kohden Corp.", Япония). Статистическая обработка результатов исследования включала в себя методы описательной и сравнительной статистики, корреляционный анализ с построением графиков рассеяния и дисперсионный анализ для сравнения нескольких независимых групп. Обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v. 6.0. с учетом типа распределения изучаемых показателей.

Полученные результаты и обсуждение

Анализ распространенности курения в обследованной выборке показал, что курят 28,5 % студенток и 74,3 % студентов медицинского факультета, и это согласуется с литературными данными. По возрасту основная и контрольная группы не различались. Никотиновое окружение было выше ($p = 0,000$, критерий χ^2 с поправкой Йетса) в основной группе (93,7 % — у курильщиков, против 70,2 % — у некурящих).

Продолжительность пассивного курения оказалась идентичной в обеих группах.

При внутригрупповом анализе доказанный высокий риск развития ХОБЛ был выявлен у 34,5 % лиц основной группы. Статус табакокурения в риск-позитивной подгруппе (по сравнению с риск-негативной) характеризовался большей продолжительностью и значительно более высоким значением индекса курения. При этом потребность в курении для получения расслабляющего и стимулирующего эффектов, а также для поддержки при нервном напряжении значительно возросла. При доказанном риске развития ХОБЛ общая и особенно психологическая зависимость от курения, а также привычка к никотину превысили аналогичные показатели в подгруппе без риска ХОБЛ.

Параметры качества жизни в риск-негативной подгруппе соответствовали представлениям о норме и статистически не отличались от показателей у некурящих студентов. Более интенсивная и продолжительная никотиновая нагрузка в риск-позитивной подгруппе привела к достоверно более редкому ощущению боли и регрессии роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, по сравнению с подгруппой без риска развития ХОБЛ и некурящими лицами. Результаты парных сравнений по статусу курения и некоторым параметрам качества жизни в обследованной выборке представлены в табл. 1.

Анализ основных спирометрических показателей в обследованной выборке выявил отсутствие обструктивных изменений внешнего дыхания в ответ на фактор курения. Напротив, имелся достоверный рост резервных объемов вдоха и выдоха, жизненной емкости легких и пиковой скорости выдоха в сочетании с тенденцией к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю с в ответ на фактор курения, его продолжительность и интенсивность. Подобные изменения функционального состояния респираторной системы, по нашему мнению, связаны с адаптацией внешнего дыхания к хроническому влиянию табакокурения.

По всей видимости, данная адаптация в первую очередь направлена на восстановление уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), который регрессирует у курильщиков из-за вытеснения кислорода окисью углерода. Однако проведенная нами проверка уровня насыщения гемоглобина кислородом выявила достоверное снижение SpO_2 в риск-позитивной и даже в риск-негативной подгруппах, по сравнению с некурящими лицами. Таким образом, очевидна функциональная неэффективность подобной адаптации респираторной системы к курению. Данные множественных и парных сравнений показателей транскутанной пульсоксиметрии и спирометрии представлены в табл. 2.

Корреляционные взаимосвязи между некоторыми параметрами статуса курения, внешнего дыхания, насыщением гемоглобина кислородом и показателями качества жизни представлены в табл. 3.

Таблица 1
Статус табакокурения и основные параметры качества жизни в выборке

Параметры	0			1			2			Тест Манна–Уитни		
	Некурящие			Подгруппа без риска ХОБЛ			Подгруппа с риском ХОБЛ			p	p	p
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	0–1	0–2	1–2
Возраст	113	21,3	3,97	70	20,6	2,39	38	20,6	2,11	0,291	0,646	0,742
Стаж курения, лет				72	4,6	2,41	38	6,1	2,63			0,002
Сигарет / день				72	6,2	2,86	38	18,1	4,87			0,000
ИК (индекс курения)				72	74,0	34,3	38	217,6	58,4			0,000
Индекс пачко-лет				72	1,4	1,16	38	5,7	3,57			0,000
Потребность в курении для поддержки при нервном напряжении, баллы				70	10,1	2,79	37	11,4	2,65			0,030
Потребность в курении для расслабляющего эффекта, баллы				70	8,7	2,35	37	10,0	2,05			0,007
Психологическая зависимость от курения, баллы				70	7,8	2,50	37	10,7	2,59			0,000
Потребность в манипуляции с сигаретой, баллы				70	7,2	3,20	37	7,4	2,60			0,649
Потребность в курении для стимулирующего эффекта, баллы				70	5,8	2,42	37	6,9	2,65			0,036
Общая мотивация к отказу от курения, баллы				71	4,8	2,11	38	4,6	2,19			0,664
Привычка, баллы				70	4,4	1,61	37	5,4	2,03			0,009
Зависимость от курения по Фагерстрему, баллы				72	2,6	1,26	38	4,8	1,52			0,000
Более редкое ощущение телесной боли, баллы	115	53	8,8	72	53,9	9,26	38	58,3	7,11	0,403	0,001	0,009
Меньшая роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, баллы	115	44,6	10,21	72	45,1	10,8	38	49,1	9,03	0,695	0,016	0,062

Примечание: N — число наблюдений; M — среднее значение параметра; SD — стандартное отклонение, p — уровни достоверности различий.

Оказалось, что насыщение гемоглобина кислородом находится в обратной корреляционной зависимости, а резервный объем вдоха напрямую коррелирует с индексом курения (главный маркер риска

развития ХОБЛ) и показателем пачко-лет. В обследованной выборке обнаружена прямая корреляционная связь между величиной резервных объемов вдоха и выдоха и меньшей ролью эмоциональных

Таблица 2
Спирометрические данные и насыщение гемоглобина кислородом в выборке: множественные и парные сравнения

Параметры	0			1			2			Тест Крускала–Уоллиса / ANOVA	Тест Манна–Уитни / t-тест		
	Некурящие			Подгруппа без риска ХОБЛ			Подгруппа с риском ХОБЛ			p		p	
	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	0–1–2	0–1	0–2	1–2
SpO ₂ , %	79	98,7	0,91	42	98,1	1,19	27	97,7	0,73	0,000	0,013	0,000	0,027
ЖЕЛ, %N	51	96,2	12,44	38	95,9	11,27	23	102,7	12,28	0,070	0,903	0,043	0,033
ФЖЕЛ, %N	51	95,0	13,03	38	92,3	11,45	23	97,4	13,46	0,298	0,314	0,468	0,120
ОФВ ₁ , %N	51	94,2	16,04	38	94,4	14,86	23	101,3	12,35	0,142	0,968	0,066	0,067
ПОС _{выд1} , %N	51	82,0	20,55	38	82,3	18,77	23	90,9	13,88	0,143	0,953	0,022	0,063
Р _{ад1} , л	51	1,8	0,61	38	1,9	0,61	23	2,3	0,76	0,007	0,954	0,003	0,017
Р _{выд1} , л	51	1,5	0,53	38	1,8	0,53	23	1,9	0,66	0,012	0,010	0,013	0,671
ДО, л	51	0,8	0,34	38	0,9	0,40	23	0,8	0,55	0,540	0,460	0,536	0,315
МОД, л	50	11,6	5,30	38	13,5	6,00	23	11,7	5,90	0,194	0,111	0,808	0,137

Примечание: здесь и в табл. 3: N — число наблюдений; M — среднее значение параметра; SD — стандартное отклонение; SpO₂ — транскутанное насыщение гемоглобина кислородом, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ПОС_{выд} — пиковая объемная скорость выдоха, Р_{вд} — резервный объем вдоха, Р_{выд} — резервный объем выдоха, ДО — дыхательный объем, МОД — минутный объем дыхания.

Таблица 3
Значимые корреляции в выборке

Корреляции	N	r, Spearman	p
PO _{вд} и индекс пачко-лет	61	0,38	0,003
PO _{вд} и ИК	61	0,35	0,006
SpO ₂ и ИК	69	-0,30	0,011
SpO ₂ и индекс пачко-лет	69	-0,30	0,013
PO _{вд} и меньшая роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	50	0,30	0,032
ПОС _{вд} и потребность в курении для расслабляющего эффекта	60	0,29	0,026
PO _{вд} и меньшая роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	50	0,28	0,045
ЖЕЛ и индекс пачко-лет	61	0,26	0,041
PO _{вд} и зависимость от курения по Фагерстрему	62	0,25	0,046

проблем в ограничении жизнедеятельности. Потребность в курении для расслабляющего эффекта и общая зависимость от табакокурения по Фагерстрему коррелировали с пиковой объемной скоростью выдоха и резервным объемом вдоха соответственно. Рост показателя пачко-лет коррелировал с увеличением жизненной емкости легких. Для иллюстрации представлены отдельные графики рассеяния (рис. 1, 2).

Выводы

1. При относительно благоприятных характеристиках статуса курения более чем у 1/3 студентов медицинского факультета, несмотря на молодой возраст и относительно небольшой стаж курения, уже имеется высокий риск развития ХОБЛ. Риск появления ХОБЛ связан с такими характеристиками курения, как интенсивность и продолжительность, потребность в курении при нервном напряжении и никотиновая зависимость (особенно психологическая).
2. Появление высокого риска развития ХОБЛ при интенсификации курения у студентов-медиков сочетается с субъективным ощущением роста важных показателей качества жизни. В частности, более интенсивное курение в риск-позитивной

подгруппе способствует достоверной регрессии ощущения телесной боли в сочетании с уменьшением роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности.

3. В риск-позитивной, как и в риск-негативной подгруппах при малой продолжительности курения бронхиальная обструкция, как правило, не возникает. В ответ на усиление интенсивности и продолжительности курения активизируются процессы адаптации респираторной системы в виде увеличения скоростных и объемных показателей внешнего дыхания. Физиологически адаптация к фактору курения неэффективна, т. к. не приводит к восстановлению сниженного (из-за воздействия окиси углерода) уровня насыщения гемоглобина кислородом.
4. Ощущение возросшего качества жизни в условиях растущей никотиновой нагрузки приводит к закреплению привычки к курению и усилению общей и, особенно, психологической зависимости от табака. Эти факторы вызывают дополнительную интенсификацию табакокурения, что неизбежно усиливает риск возникновения ХОБЛ. Одновременно с этим обнаруженная нами физиологическая неэффективность адаптации респираторной системы к курению может способствовать

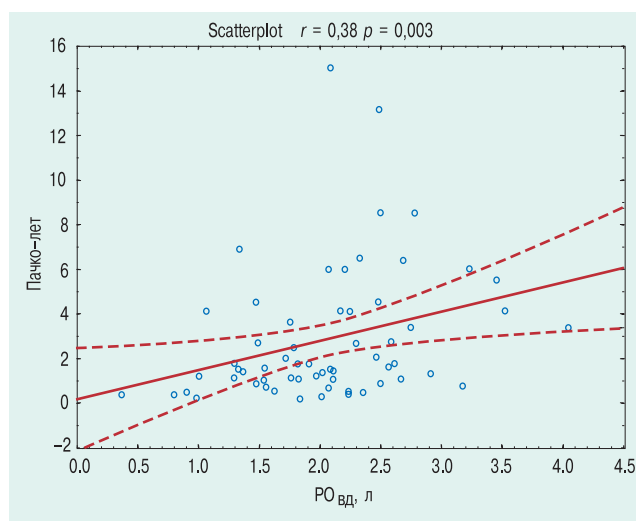


Рис. 1. Показатель пачко-лет и резервный объем вдоха (PO_{вд})

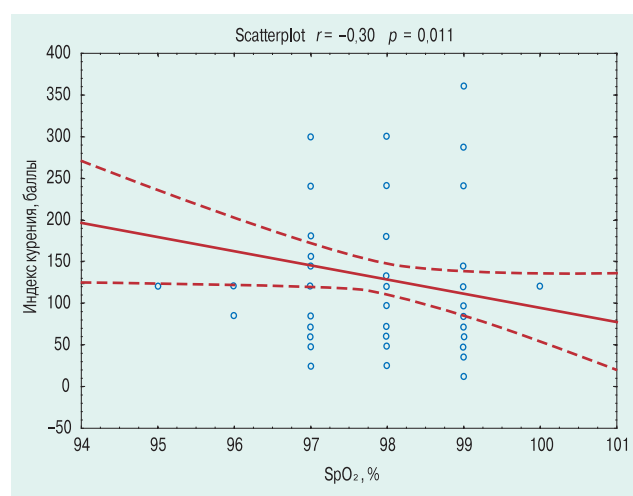


Рис. 2. Индекс курения и транскутанное насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂)

постепенному нарастанию степени снижения насыщения гемоглобина кислородом с последующим закономерным возникновением бронхиальной обструкции и клинически значимой гипоксемии. Разорвать цепочку выявленных патофизиологических нарушений может только прекращение курения. Однако проведенные нами исследования показали, что мотивация к отказу от никотина у будущих врачей низкая.

Литература

1. Murray C.J.L., Lopes A.D. The global burden of disease. 1996.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия. 2003. М.; 2003.
3. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
4. Buist A.S. Risk factors for COPD. Eur. Respir. Rev. 1996; 6 (39): 253–258.
5. Jarvis M.J. Smoking cessation. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (45): 230–234.
6. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. М.; 2003.
7. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 77–120.
8. Anderson H., Esmail A., Hollowell J. et al. Epidemiologically based needs assessment in lower respiratory disease. London; 1994.
9. Gnoevykh V., Butov A., Rudkevich M. et al. New markers of early functional disorders in healthy smokers. Eur. Respir. J. 2004; 24 (48): 249s–250s.
10. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 904–911.

Поступила 08.02.05

© Гноевых В.В., 2005

УДК 616.24-036.12-092.19:613.84

А.Ф.Колпакова

Коррекция некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких при лечении тровентолом

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

А.Ф.Колпакова

Correction of metabolic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with Troventol

Summary

The study was aimed to investigate efficacy, safety, and ability of correction some metabolic disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) at the North during therapy with Russian anticholinergic drug Troventol. Thirty-nine moderate COPD patients and 11 mild non-atopic asthma patients were observed. Good clinical efficiency was noted in 72.3 % and satisfactory effect was in 20.8 % of the patients after the Troventol alone therapy. The treatment resulted in normalization of reduced blood antioxidant potential due to increase in intercellular superoxiddismutase erythrocyte level, ceruloplasmin and transferrin plasma levels. Troventol provided normalization of increased fluidity of the erythrocyte membrane lipid bilayer. Therapeutic doses of Troventol were well-tolerated and did not cause severe adverse effects.

Резюме

Целью работы было изучение эффективности, безопасности и возможности коррекции некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на Севере при лечении отечественным антихолинергическим препаратом тровентолом. Под наблюдением находились 39 больных хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести и 11 больных легкой неатопической бронхиальной астмой. В результате курсовой монотерапии тровентолом хороший эффект получен у 79,2 % больных, удовлетворительный — у 20,8 %. Лечение тровентолом привело к нормализации сниженного антиоксидантного потенциала крови за счет повышения содержания внутриклеточного антиоксиданта супероксиддисмутазы в эритроцитах, уровня трансферрина и церулоплазмينا — в плазме крови. Тровентол способствовал возвращению к норме повышенной текучести липидного би-слоя мембран эритроцитов больных. Терапевтические дозы тровентола хорошо переносятся больными и не вызывают у них серьезных побочных эффектов.

Высокая распространенность, более тяжелое течение, недостаточная эффективность лечения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) среди населения Крайнего Севера представляет значительную медико-социальную проблему [1–3]. Ранее нами выявлен дисбаланс металлов-микроэлементов у жителей Таймырского автономного округа, что приводит к нарушениям метаболических процессов, в частности, в системе оксидант-антиоксидант, которые являются одними из важных патогенетических звеньев хронических заболеваний легких [2, 4, 5]. Так как бронхиальная обструкция является ведущим клинко-патофизиологическим звеном ХОЗЛ, то применение бронхорасширяющих препаратов обязательно при лечении этой категории заболеваний, предпочтительно в ингаляционной форме [6]. В многоцентровых исследованиях доказана клиническая эффективность тровентола при лечении ХОЗЛ [7–9].

Нами проведено открытое рандомизированное изучение клинической эффективности, безопасности и возможности коррекции некоторых метаболических нарушений при лечении отечественным антихолинергическим препаратом тровентолом больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в условиях Крайнего севера. Основная группа

больных состояла из 50 больных (36 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст — $47,2 \pm 2,7$ года). Из них 39 больных страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней степени тяжести и 11 неатопической бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести в фазе ремиссии. Диагноз ХОЗЛ и степень тяжести выставлены в соответствии с рекомендациями Федеральной программы "Хронические обструктивные болезни легких" [6] и Руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [10]. Все пациенты, включенные в исследование, дали согласие на участие в исследовании, были обучены пользованию ингалятором. Контрольной группой служили 10 практически здоровых жителей Дудинки. Все обследуемые жили в ТАО 5 и более лет. Отбор, общеклиническое лабораторное и инструментальное обследования проводились в соответствии с расширенной Программой клинического изучения новых отечественных препаратов. В течение первых 2 нед. пациенты получали только β_2 -адреномиметики короткого действия в режиме "по требованию". Затем проводилась монотерапия ингаляциями тровентола в дозе по 80 мкг 4 раза в сутки в течение 28 дней в амбулаторных условиях в поликлинике

Таймырского медицинского объединения г. Дудинки. Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражалась динамика дневных и ночных приступов затрудненного дыхания, нежелательных явлений, связанных с лечением, если они были. Ежедневно проводилась оценка эффективности лечения по динамике клинических симптомов и функции внешнего дыхания (ФВД) по программе поток—объем; безопасности — по субъективным и объективным критериям, мониторингованию АД, ЧСС, ЭКГ. Кроме того, по динамике показателей оценивали:

- систему оксидант-антиоксидант методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) совместно с *И.Г.Максимовым* в Институте химии природного и органического сырья СО РАН;
- физико-химические свойства мембран эритроцитов совместно с *В.П.Терещенко* и *Т.А.Колодяжной* в лаборатории физиологии и патологии обмена веществ Института медицинских проблем Севера СО РАН с использованием флуоресцентных зондов АПС (1-анилинонафталин-8-сульфонат), ДМХ (4-диметиламинохалькон), пирена [11].

Хороший терапевтический эффект: исчезновение приступов затрудненного дыхания и хрипов в легких, существенное улучшение бронхиальной проходимости по данным спирографии — получен у 79,2 % (33 больных ХОБЛ и 5 больных БА), удовлетворительный у остальных 20,8 % — урежение приступов, уменьшение количества сухих хрипов в легких, умеренное улучшение функции внешнего дыхания.

На 14-й день лечения тровентолом достоверных различий всех изучаемых параметров ФВД, по сравнению с исходными, не выявлено. На 28-й день лечения тровентолом увеличились все изучаемые показатели ФВД, но достоверно ($p < 0,05$) увеличились лишь FEV_1 / VC (%) и MEF_{75} (табл. 1).

При этом получен высокий коэффициент бронходилатации на 28-й день лечения тровентолом. На рисунке показано, что до лечения тровентолом у всех больных выявлено повышенное содержание метгемоглобина, косвенно характеризующее интенсивность перекисного окисления липидов, снижение трансферрина и супероксиддисмутазы (СОД). В кон-

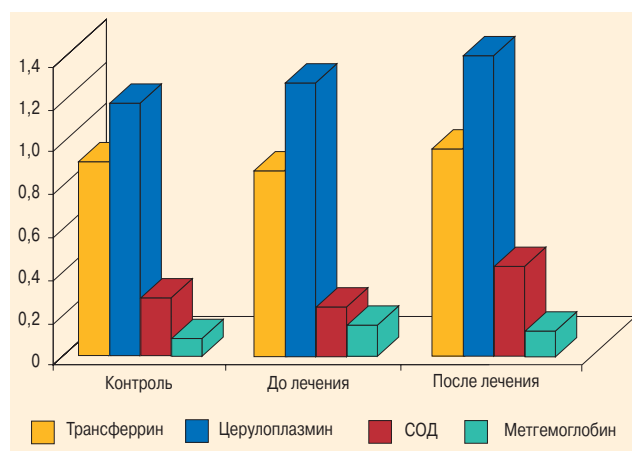


Рис. Динамика ЭПР характеристик фракций крови при лечении тровентолом (в условных единицах)

це курса лечения отмечалось повышение трансферрина и церулоплазмينا, но не достоверное по сравнению с исходным. Содержание СОД и негемового железа в эритроцитах больных в конце лечения достоверно повысилось ($p < 0,001$) по сравнению с исходным и превышало показатели лиц контрольной группы. Уровень трансферрина и церулоплазмينا в плазме крови больных на 28-й день лечения повысился, но достоверно не отличался от исходного.

Динамика физико-химических изменений мембран эритроцитов при лечении тровентолом отражена в табл. 2.

Из этой таблицы видно, что сниженная белковая (триптофановая) флуоресценция мембран эритроцитов больных после лечения тровентолом практически не изменилась. Лечение тровентолом еще более понизило флуоресценцию зонда АНС, не оказало существенного влияния на число мест связывания зонда АНС с мембраной эритроцитов и показатель мембраносвязанной воды у всех больных ХОЗЛ. Константа связывания мембраны с зондом АНС, повышенная у больных по сравнению с контролем, продолжала увеличиваться. Сниженное соотношение мест связывания зонда АНС и белковой флуоресценции на 28-й день лечения тровентолом нормализовалось. Тровентол способствовал возвращению к норме повышенной текучести липидного би-слоя

Таблица 1
Динамика показателей ФВД больных ХОЗЛ при лечении тровентолом

Показатели, ед. изм.	До лечения	На 14-й день лечения	На 28-й день лечения	КБД на 28-й день лечения, %
Абсолютные значения				
VC, л	3,04 ± 0,26	3,45 ± 0,32	3,35 ± 0,23	10,2
FVC, л	2,64 ± 0,20	2,91 ± 0,24	3,05 ± 0,23	15,5
FEV ₁ , л	2,08 ± 0,18	2,41 ± 0,21	2,58 ± 0,19	24,0
FEV ₁ / VC, %	67,47 ± 2,93	69,54 ± 4,02	77,43 ± 2,59*	14,8
PEF, л / с	3,94 ± 0,39	4,73 ± 0,46	5,06 ± 0,49	28,4
MEF ₇₅ , л / с	3,32 ± 0,36	3,87 ± 0,48	4,42 ± 0,38*	33,1
MEF ₅₀ , л / с	2,35 ± 0,28	2,60 ± 0,36	3,01 ± 0,47	28,1
MEF ₂₅ , л / с	1,20 ± 0,15	1,29 ± 0,21	1,37 ± 0,16	14,2

Примечание: здесь и в табл. 2: достоверность различия показателей до и на 28-й день лечения тровентолом: * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика физико-химических изменений мембран эритроцитов при лечении Тривентолом
(в относительных единицах)

Показатели	До лечения	На 28-й день лечения	Контроль
Белковая флуоресценция мембран	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,41 ± 0,03
Микровязкость липидного би-слоя	0,35 ± 0,02	0,45 ± 0,03*	0,47 ± 0,04
Флуоресценция зонда АНС	30,0 ± 2,0	27,0 ± 9,0	39,25 ± 0,91
Показатель константы связывания мембраны с зондом АНС	1,21 ± 0,20	1,31 ± 0,14	0,76 ± 0,08
Число мест связывания зонда АНС с мембраной	0,88 ± 0,03	0,86 ± 0,05	0,77 ± 0,06
Соотношение мест связывания зонда АНС и белковой флуоресценции	11,1 ± 1,9	16,9 ± 0,6	16,1 ± 2,1
Флуоресценция зонда ДМХ	39,8 ± 4,3	33,6 ± 2,9	51,9 ± 5,1
Показатель мембрансвязанной воды	0,55 ± 0,09	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,01
Связывание с мембраной кальция	10,01 ± 0,11	11,09 ± 0,80	8,23 ± 0,73
Влияние АТФ на связывание мембраны с кальцием	11,11 ± 0,12	11,80 ± 0,79	9,53 ± 0,61
Связывание с мембраной магния	3,35 ± 0,35	3,61 ± 0,43	4,39 ± 0,40
Влияние АТФ на связывание мембраны с магнием	6,1 ± 0,9	7,3 ± 0,61	8,19 ± 0,09

Примечание: * — достоверность различия показателей до и на 28-й день лечения

мембран эритроцитов больных, поддерживал компенсаторное повышение связывания мембраной свободного кальция.

Среди нежелательных явлений отмечалась сухость во рту у 6 (12 %) пациентов, которая во всех случаях была кратковременной, прошла самостоятельно и не потребовала дополнительного лечения. Такие показатели, как ЧСС и АД не претерпевали существенных изменений на фоне проводимой терапии. Проявлений кардиотоксического действия тривентола (нарушений сердечного ритма, изменений комплекса Q—Т по ЭКГ) не было зарегистрировано.

Таким образом, тривентол обладает хорошим бронхорасширяющим действием на всех уровнях бронхиального дерева и в экстремальных условиях Севера. Лечение больных ХОЗЛ тривентолом способствует нормализации сниженного антиоксидантного потенциала крови за счет повышения содержания внутриклеточного антиоксиданта — СОД в эритроцитах, уровня трансферрина и церулоплазмينا — в плазме крови. Наши данные согласуются с результатами *Б.Х.Ягмурова и соавт.* [12, 13], которые установили, что тривентол обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование активных форм кислорода альвеолярными макрофагами. Кроме того, лечение тривентолом больных ХОЗЛ способствует стабилизации мембран эритроцитов за счет возвращения к норме повышенной текучести липидного би-слоя и компенсаторного повышения связывания мембраной свободного кальция. Терапевтические дозы тривентола хорошо переносятся больными и не вызывают серьезных нежелательных реакций.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М: Медицина; 1985.
2. Колпакова А.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружаю-

щей среды в Таймырском автономном округе: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Барнаул; 1997.

3. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях северо-востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. Благовещенск; 1990.
4. Колмакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере. Пульмонология 1995; 3: 70—74.
5. Колмакова А.Ф. О роли загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами в патогенезе хронических заболеваний органов дыхания. Сиб. мед. журн. 1999; 4: 40—42.
6. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9—34.
7. Максимова Л.Н. Клиническое применение нового отечественного антихолинергического препарата тривентол в дозированном аэрозоле. В кн.: Новые лекарственные препараты: Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 25—34.
8. Хадарцев А.А., Шварц Г.Я., Даниляк И.Г. Возможности антихолинергического препарата тривентола в лечении и диагностике бронхиальной астмы. Тер. арх. 1991; 3: 85—87.
9. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я. Тривентол в практике и лечении хронических обструктивных болезней легких. М.: РЦ "ФАМЕДИНФО"; 2003.
10. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 1999; прил.: 1—40.
11. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М; 1980.
12. Ягмуров Б.Х., Острахович Е.А., Тимофеев А.А. и др. Влияние тривентола на свободнорадикальные процессы. Пульмонология 1995; 1: 60—63.
13. Ягмуров Б.Х. Изменение свободнорадикального статуса и степени бронхиальной обструкции при монотерапии тривентолом. Пульмонология. 1996; 4: 57—59.

Поступила 13.01.04

© Колпакова А.Ф., 2005

УДК 616.24-036.12-085+616-008.9-08

Влияние респираторной терапии на регуляцию дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом и здоровых лиц

Сибирский медицинский университет, Томск

A.I.Karzilov, F.F.Tetenev, T.N.Bodrova

Influence of respiratory therapy on the breath regulation in COPD patients and healthy persons

Summary

Relations between perception of breathing and work of the respiratory center (RC) in healthy persons ($n = 20$) and COPD patients ($n = 64$) were studied using the electric stimulation of the diaphragm (ESD) and subsequent inhalations of the bronchodilator Berodual. Descriptive, comparative, correlative, multifactorial, regressive and informative analyses of the results were performed. The ESD and Berodual were found to have adaptive effects on sensory parts of the central nervous system and work of the RC. Structural models of breathing patterns have been described which create basic functional biomechanical links of the respiratory systems adjustable by the RC.

Резюме

Изучалась связь между восприятием дыхания и работой дыхательного центра (ДЦ) у здоровых лиц ($n = 20$) и больных с бронхообструктивным синдромом ($n = 64$) при электростимуляции диафрагмы (ЭСД) и последующих ингаляциях бронхолитика беродуала. Был проведен описательный, сравнительный, корреляционный, многофакторный, регрессионный и информационный анализ полученных данных. Установлено, что ЭСД и беродуал обладают адаптационным воздействием на сенсорные отделы центральной нервной системы и работу ДЦ. Представлены структурные модели паттернов дыхания, образующих основные функциональные биомеханические системы аппарата внешнего дыхания, регулируемые ДЦ.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. Основным проявлением ХОБЛ является прогрессирующий бронхообструктивный синдром (БОС), ведущий к нарушению регуляции дыхания и снижению функциональных способностей аппарата внешнего дыхания (АВД), что приводит к развитию хронической дыхательной недостаточности (ХДН), клинически проявляющейся одышкой и нарушением паттернов дыхания [1–4]. Развитие одышки у больных с БОС связывается с формированием в сенсорных отделах ЦНС ощущения повышенной работы дыхательной мускулатуры по преодолению возросшего внутрилегочного сопротивления [5], а изменение паттернов дыхания — с перестройкой работы дыхательного центра (ДЦ) [1, 2, 5–8].

Развитие ХДН обуславливает применение респираторной терапии на всех этапах лечения больных с БОС [2–4, 7, 9, 10]. Эффективными методами респираторной терапии больных с БОС в реабилитационном периоде являются электростимуляция диафрагмы (ЭСД) [7, 9–11] и бронхолитические препараты комбинированного действия [2–4, 7, 11]. Применение ЭСД приводит к достоверному развитию респираторного эффекта, проявляющегося у больных с БОС существенным и продолжительным снижением выраженности одышки, а у здоровых

лиц — улучшением восприятия дыхания [7, 9–11]. Ингаляции комбинированного бронхолитика Беродуала после сеанса ЭСД вследствие развития бронхолитического эффекта приводят к дальнейшему уменьшению выраженности одышки у больных с БОС и улучшению восприятия дыхания у здоровых лиц [11]. Однако остается малоизученным влияние ЭСД и ингаляционных бронхолитиков на регуляцию дыхания и связь между сенсорными отделами ЦНС и работой ДЦ у больных с БОС и здоровых лиц.

Целью данной работы явилось изучение восприятия дыхания и его связи с активностью и работой ДЦ у лиц с различными функциональными возможностями АВД, представленных группой здоровых лиц и больных с БОС, в условиях относительного покоя, при разовом и курсовом применении ЭСД и последующих ингаляциях комбинированного бронхолитического препарата Беродуала.

Методика исследования

Исследования были проведены на группе здоровых лиц — 1-я группа (20 мужчин, средний возраст — 20,2 лет), больных бронхиальной астмой (БА) — 2-я группа (30 человек — 18 мужчин, 12 женщин; средний возраст — 43,7 года), больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) — 3-я груп-

па (34 человека — 22 мужчины, 12 женщин, средний возраст — 50,9 года). Группа здоровых была представлена тщательно обследованными лицами без заболеваний легких в анамнезе. Для исключения возрастных и половых влияний на восприятие дыхания группа здоровых была сформирована только из лиц мужского пола молодого возраста, занимающихся спортом и имеющих 2-й или 3-й спортивный разряд. У всех больных БА и ХОБ отмечалась одышка при обычной физической нагрузке. Для исследования отбирались больные с течением болезни средней степени тяжести в фазе затухающего обострения. Таким образом, исследуемые 1-й группы характеризовались наилучшими функциональными способностями АВД, а исследуемые 2-й и 3-й групп — сниженными функциональными способностями АВД.

Оценка восприятия дыхания (ВД) у здоровых лиц проводилась в баллах [11] с последующим анализом по Z-критерию [12]. Для оценки выраженности одышки (ОД) в баллах у больных с БОС применялась визуальная аналоговая шкала [11]. Активность ДЦ оценивалась по максимальному времени задержки дыхания (Т) в секундах после спокойного выдоха, содержанию углекислого газа (CO_2) в альвеолярном воздухе в процентах, определяемого по методике К.П. Бутейко [13], индексу инспираторной активности (ИИА), скорости вдоха (V_i) и выдоха (V_e) в л / с, частоте дыхания в минуту (F) [1, 2, 7, 8, 14]. Механические свойства легких оценивались по объему форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1) в литрах (характеризует бронхиальную проходимость) и общей работе дыхания (A_t) в кгм / мин (характеризует внутрилегочное сопротивление), определяемой по кривым объема и транспульмонального давления при текущем значении минутного объема дыхания (V) [2, 5, 8, 15–17], регистрируемыми при помощи пневматомографа с интегратором ("Медфизприбор", Казань). Выбор параметров исследования объяснялся следующим образом. ОД и ВД характеризовали состояние сенсорных отделов ЦНС [62, 25–7, 11]. По Т оценивали активность центрального инспираторного механизма ДЦ, по CO_2 — адаптацию ДЦ к стимулирующему влиянию CO_2 , по F судили о функции ритмообразования ДЦ [1, 2, 25–8, 13, 14, 16, 18]. Об эффективности работы ДЦ — по V, о структуре дыхательного цикла и паттернах дыхания — по ИИА, V_i , V_e [1, 2, 6–8, 14, 16, 18]. По ОФВ_1 оценивали состояние бронхиальной проходимости, а по A_t — суммарное внутрилегочное сопротивление (ВЛС), преодолеваемое дыхательной мускулатурой [2, 5, 8, 15–17]. При проведении корреляционного и факторного анализа дополнительно учитывался возраст (В) исследуемых лиц.

В 1-й группе проводился разовый сеанс ЭСД, во 2-й и 3-й группах ЭСД проводилась курсом в 10–15 сеансов. Длительность каждого сеанса ЭСД составляла 30 мин. Сеансы ЭСД проводились пациентам в клиностагическом положении с помощью электростимулятора серийного производства

ЭСД-2П (Чебоксарский электроаппаратный завод) с учетом рекомендаций [9, 10]. Беродуал, обладающий комбинированным бронхолитическим действием, применялся в виде дозированного аэрозоля ("Boehringer Ingelheim", Австрия). 1 доза аэрозоля содержит 0,02 мг ипратропиума бромид — М-холинолитика, и 0,05 мг фенотерола гидрохлорида — β_2 -стимулятора). Исследование проводилось в утренние часы, натощак. Больным БА и ХОБ за сутки до начала исследования отменяли бронхолитические препараты. Перед сеансом ЭСД исследуемых тщательно инструктировали. Затем проводился сеанс ЭСД. Через 30 мин после окончания сеанса ЭСД исследуемые получали 4 ингаляционные дозы (высшая разовая терапевтическая доза) Беродуала с интервалами между ингаляциями в 1 мин. Оценка ВД в 1-й группе, одышки — во 2-й и 3-й группах, показатели работы ДЦ и вентиляционной функции легких проводились во всех группах до сеанса ЭСД, через 5 мин после него, и через 20 мин после последней ингаляции Беродуала. Определение A_t проводилось до и после сеанса ЭСД.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного пакета *Statistica (Release 5.5, "StatSoft Inc.", 1984–1996, США)*. Проводились описательный, сравнительный, корреляционный, факторный, регрессионный [12, 19] и информационный анализы, позволяющие описать биосистемы по сложности: простые ($0 \leq H_m \leq 3$), сложные ($3 \leq H_m \leq 6$), очень сложные ($6 \leq H_m$); и по уровню организации: детерминированные ($0,3 \leq R \leq 1$), вероятностно-детерминированные ($0,1 \leq R \leq 0,3$), вероятностные ($0 \leq R \leq 0,1$) [20].

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приводятся данные исследования 3 изучаемых групп по этапам обследования.

В 1-й группе сеанс ЭСД вызывал достоверное улучшение ВД ($p < 0,01$), увеличение Т ($p < 0,03$), CO_2 ($p < 0,03$), V_i ($p < 0,03$), V_e ($p < 0,01$), V ($p < 0,01$) и A_t ($p < 0,01$). Ингаляции Беродуала после сеанса ЭСД вызывали достоверное улучшение ВД ($p < 0,01$) и увеличение ОФВ_1 ($p < 0,001$). Во 2-й группе сеанс ЭСД вызывал в начале курса лечения: достоверное уменьшение выраженности ОД ($p < 0,001$), ОФВ_1 ($p < 0,01$) и F ($p < 0,04$); в конце курса лечения: достоверное уменьшение силы ОД ($p < 0,001$) и F ($p < 0,01$), увеличение Т ($p < 0,001$) и CO_2 ($p < 0,001$). Ингаляции Беродуала после сеанса ЭСД в начале курса лечения вызывали: достоверное уменьшение силы ОД ($p < 0,001$) и увеличение Т ($p < 0,001$), CO_2 ($p < 0,001$), ОФВ_1 ($p < 0,001$), ИИА ($p < 0,04$), V_e ($p < 0,002$), F ($p < 0,03$) и V ($p < 0,001$); в конце курса лечения: достоверное уменьшение силы ОД ($p < 0,001$) и увеличение ОФВ_1 ($p < 0,001$), V_i ($p < 0,03$), V_e ($p < 0,001$), F ($p < 0,001$) и V ($p < 0,001$). В 3-й группе сеанс ЭСД вызывал в начале курса лечения: достоверное уменьшение выраженности ОД ($p < 0,001$) и ИИА ($p < 0,02$); в конце курса лечения: достоверное уменьшение

Таблица 1
Показатели функции АД у здоровых лиц (1-я гр.), больных БА (2-я гр.), ХОБ (3-я гр.)
и в начале и в конце курса ЭСД ($M \pm m$)

Группа	Этап * исследования	Показатель**									
		ВД (ОД)***, баллы	Т, с	СО ₂ , %	ОФВ ₁ , л	ИИА	Vi, л/с	Ve, л/с	F, мин ⁻¹	V, л/мин	At, кгм/мин
1-я	1	4,0	49,9 ± 5,2	5,99 ± 0,26	4,20 ± 0,11	0,41 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,29 ± 0,02	15,2 ± 1,1	10,1 ± 0,5	0,29 ± 0,02
	2	5,7 ± 0,1 ¹	58,3 ± 7,3 ³	6,42 ± 0,36 ⁰	4,44 ± 0,17	0,43 ± 0,02	0,51 ± 0,04 ³	0,38 ± 0,03 ¹	16,2 ± 1,3	12,7 ± 1,0 ¹	0,42 ± 0,08 ¹
	3	6,7 ± 0,1 ¹	53,1 ± 6,4	6,16 ± 0,32	4,85 ± 0,17 ⁰	0,46 ± 0,01	0,49 ± 0,03	0,42 ± 0,02	16,1 ± 1,1	13,3 ± 0,9	–
2-я	1	41,1 ± 4,1	18,8 ± 1,6	4,44 ± 0,08	3,07 ± 0,19	0,37 ± 0,01	0,56 ± 0,03	0,33 ± 0,02	19,2 ± 0,7	12,3 ± 0,7	0,96 ± 0,14
		22,2 ± 3,0	18,1 ± 1,4	4,41 ± 0,07	3,23 ± 0,20	0,39 ± 0,01	0,56 ± 0,03	0,35 ± 0,02	19,3 ± 0,6	12,8 ± 0,6	0,91 ± 0,10
	2	18,8 ± 2,9 ⁰	20,1 ± 1,9	4,51 ± 0,10	2,85 ± 0,20 ¹	0,36 ± 0,01	0,56 ± 0,04	0,31 ± 0,02	17,9 ± 0,7 ⁴	11,8 ± 0,7	1,09 ± 0,10
		9,2 ± 1,6 ⁰	22,3 ± 1,8 ⁰	4,62 ± 0,09 ⁰	3,20 ± 0,21	0,37 ± 0,01	0,58 ± 0,04	0,33 ± 0,02	17,5 ± 0,5 ⁰	12,4 ± 0,6	1,03 ± 0,12
	3	5,3 ± 1,0 ⁰	25,3 ± 2,5 ⁰	4,77 ± 0,13 ⁰	3,74 ± 0,19 ⁰	0,39 ± 0,01 ⁴	0,62 ± 0,03	0,40 ± 0,02 ⁰	19,0 ± 0,9 ³	14,2 ± 0,7 ⁰	–
		2,9 ± 1,6 ⁰	22,8 ± 1,9	4,64 ± 0,10	3,88 ± 0,21 ⁰	0,40 ± 0,01	0,65 ± 0,04 ³	0,42 ± 0,02 ⁰	18,9 ± 0,7 ⁰	15,1 ± 0,8 ⁰	–
3-я	1	57,6 ± 2,8	15,4 ± 1,1	4,27 ± 0,06	1,64 ± 0,15	0,39 ± 0,01	0,55 ± 0,03	0,34 ± 0,02	20,2 ± 1,0	12,7 ± 0,7	0,97 ± 0,10
		38,0 ± 3,9	16,2 ± 1,1	4,31 ± 0,06	1,78 ± 0,17	0,38 ± 0,01	0,56 ± 0,03	0,35 ± 0,02	21,0 ± 1,0	12,4 ± 0,5	0,92 ± 0,87
	2	25,9 ± 3,2 ⁰	15,8 ± 1,1	4,29 ± 0,06	1,72 ± 0,17	0,36 ± 0,01 ²	0,55 ± 0,02	0,31 ± 0,02	18,9 ± 0,8	11,8 ± 0,5	0,89 ± 0,09
		16,0 ± 2,6 ⁰	20,7 ± 1,3 ⁰	4,53 ± 0,07 ⁰	1,79 ± 0,17	0,37 ± 0,01	0,53 ± 0,03	0,31 ± 0,02	19,9 ± 1,0	11,7 ± 0,6	0,87 ± 0,09
	3	11,1 ± 2,3 ⁰	20,4 ± 1,1 ⁰	4,52 ± 0,06 ⁰	2,01 ± 0,18 ⁰	0,38 ± 0,01 ¹	0,66 ± 0,03 ¹	0,40 ± 0,02 ⁰	20,4 ± 0,9	14,7 ± 0,5 ⁰	–
		5,0 ± 1,0 ⁰	20,7 ± 1,6	4,54 ± 0,08	2,07 ± 0,18 ⁰	0,40 ± 0,01 ⁰	0,61 ± 0,03 ¹	0,40 ± 0,01 ⁰	19,8 ± 0,9	14,4 ± 0,6	–

Примечание: * — этап исследования: 1-й — перед сеансом ЭСД, 2-й — после сеанса ЭСД, 3-й — после ингаляций Беродуала; ** — показатель: в числителе — данные на начало, в знаменателе — на конец курса ЭСД, 0 — $p < 0,001$, 1 — $p < 0,01$, 2 — $p < 0,02$, 3 — $p < 0,03$, 4 — $p < 0,04$, по сравнению с параметром предыдущего этапа исследования; *** — для 1-й группы — данные восприятия дыхания (ВД), для 2-й и 3-й групп — восприятия одышки (ОД).

силы ОД ($p < 0,001$) и увеличение Т ($p < 0,001$) и СО₂ ($p < 0,001$). Ингаляции Беродуала после сеанса ЭСД в начале курса лечения вызывали: достоверное уменьшение силы ОД ($p < 0,001$) и увеличение Т ($p < 0,001$), СО₂ ($p < 0,001$), ОФВ₁ ($p < 0,001$), ИИА ($p < 0,01$), Vi ($p < 0,01$), Ve ($p < 0,002$) и V ($p < 0,001$); в конце курса лечения: достоверное уменьшение силы ОД ($p < 0,001$) и увеличение ОФВ₁ ($p < 0,001$), ИИА ($p < 0,001$), Vi ($p < 0,01$) и Ve ($p < 0,001$).

Улучшение ВД у здоровых свидетельствует о том, что ВД является балансом разнонаправленных процессов, формирующих дыхательные ощущения в сенсорных отделах ЦНС, которые могут смещать баланс не только в сторону ухудшения ВД (одышка), но и в сторону улучшения ВД (легкость дыхания, дыхательная эйфория). Уменьшение ОД у больных с БОС, улучшение ВД у здоровых при ЭСД должно сопровождаться уменьшением работы дыхательной мускулатуры по преодолению ВЛС [5]. Однако отсутствие при этом бронхолитического эффекта и уменьшения At может быть объяснено влиянием ЭСД на внелегочные механизмы формирования дыхательных ощущений, механизм которого может быть связан с прямым действием ЭСД на сенсорные отделы ЦНС через рецепторное поле диафрагмы или / и со снижением интенсивности афферентного потока с дыхательной мускулатуры в ЦНС [11].

Во 2-й и 3-й группах ЭСД в начале курса лечения не влияла на Т и СО₂, а в конце курса — изменяла так же, как и в 1-й группе. Таким образом, курс ЭСД оказал положительное адаптационное влияние на возбудимость ДЦ у больных с БОС. Ингаляции Беродуала не вызывали дальнейшего изменения Т и СО₂, если они были предварительно изменены сеан-

сом ЭСД, и наоборот, если сеанс ЭСД не изменял Т и СО₂, ингаляции Беродуала влияли на Т и СО₂, что свидетельствует о небольшом диапазоне адаптивного изменения возбудимости ДЦ у здоровых лиц и больных с БОС, механизм реализации которого можно определить как "все или ничего". Увеличение Т на фоне повышения СО₂ в альвеолярном воздухе можно объяснить усилением тормозящего действия пула инспираторно-тормозящих нейронов на пул α-инспираторных нейронов ДЦ. Возбуждение пула инспираторно-тормозящих нейронов можно объяснить прямым влиянием ирритантных рецепторов и опосредованным действием рецепторов растяжения легких через β-инспираторный пул нейронов ДЦ [62, 13, 144, 25, 13, 1814].

Частота ритмообразования (F) у больных БА подвержена влиянию ЭСД и ингаляций Беродуала, по сравнению со здоровыми лицами и больными ХОБ. Показатели Vi, Ve, V и At не менялись у больных с БОС при ЭСД, по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о толерантности структурной работы ДЦ у больных с БОС.

В табл. 2 приводятся значимые коэффициенты канонической корреляции (Rc) между изучаемыми параметрами с указанием достоверности определения.

Видно, что во всех 3 группах отмечается постоянная связь между Vi, Ve, V, At. Во 2-й и 3-й группах чаще наблюдается связь с ИИА, по сравнению с 1-й группой, а также отмечается связь с дополнительными параметрами. Во 2-й группе, по сравнению с 3-й, имеются дополнительные связи с Т, СО₂ и ОД. Следует обратить внимание на интересную деталь — во 2-й группе реже отмечалась связь показателей с ОФВ₁, по сравнению с 3-й группой. Во 2-й и 3-й группах одинаково наблюдались менее тесные

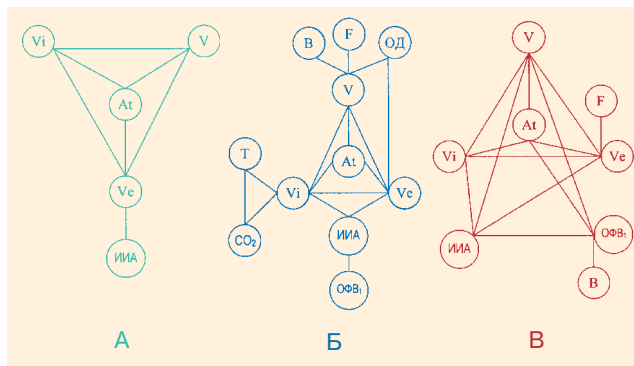


Рис. Модели паттернов дыхания, образующих основные функциональные биомеханические системы аппарата внешнего дыхания, регулируемые дыхательным центром у здоровых лиц (А), больных БА (Б) и ХОБ (В)

связи между В и F и другими параметрами. Функциональные взаимосвязи у больных с БОС неоднородны: при БА преобладают дополнительные связи с ИИА, ОД, Т и CO_2 ; у больных с ХОБ — с ИИА, ОФВ₁.

На рисунке представлены структурные модели паттернов дыхания по всем обследуемым группам, построенные по значимым коэффициентам групповой канонической корреляции (RC). В группе здоровых лиц (А) наблюдаются тесные взаимосвязи между ИИА, Vi, Ve, V и At, которые можно определить как основную функциональную биомеханическую систему АД, регулирующую ДЦ. Во 2-й (Б) и 3-й (В) группах основная функциональная биомеханическая система АД сохранялась, но существенно усложнялась за счет формирования связей с дополнительными параметрами, оказывающими влияние на регуляторную функцию ДЦ. Полученные данные свидетельствуют, что работа ДЦ у больных с БОС менее автономна, по сравнению со здоровыми лицами, и подвержена большему контролю со стороны ЦНС.

По направлению корреляционных связей коэффициента Пирсона между параметрами дыхательного цикла V и F определяли тип реакции ДЦ на действие ЭСД и Беродуала [1]. В 1-й группе сеанс ЭСД и ингаляции Беродуала вызывали изовентиляторную реакцию ДЦ. Во 2-й группе после сеанса ЭСД в начале и в конце курса лечения, а также после ингаляций Беродуала в начале курса ЭСД наблюдался изовентиляторный тип реакции ДЦ. После ингаляций Беродуала в конце курса ЭСД наблюдался стеновентиляторный тип реакции ДЦ. В 3-й группе на всех этапах исследования наблюдался стеновентиляторный тип реакции ДЦ. Можно предположить, что у больных ХОБ в основе формирования стеновентиляторной реакции ДЦ на ЭСД и ингаляции Беродуала, по сравнению с больными БА и здоровыми лицами, лежит, вероятно, стойкая бронхообструкция, определяющая внутригрудную экспираторную и инспираторную резистивную нагрузку на дыхательные мышцы, приводящую к соответствующему типу реакции ДЦ.

При проведении факторного анализа во всех 3 группах было выделено по 14 факторов (Ф), влия-

ющих на изучаемые параметры. В 1-й группе однофакторными показателями являлись: ВД (Ф3), Т (Ф2), CO_2 (Ф2). В начале курса ЭСД на всех этапах исследования однофакторными показателями были: во 2-й группе — В (Ф8), ОД (Ф5), Т (Ф3), CO_2 (Ф3), ОФВ₁ (Ф2); в 3-й группе — В (Ф9), Т (Ф1), CO_2 (Ф1), ОФВ₁ (Ф3). В конце курса ЭСД на всех этапах обследования однофакторными показателями были: во 2-й группе — В (Ф9), ОД (Ф5), Т (Ф3), CO_2 (Ф3), ОФВ₁ (Ф2), F (Ф7); в 3-й группе — Т (Ф2), CO_2 (Ф2), ОФВ₁ (Ф4), F (Ф6). Остальные показатели во всех 3 группах определялись 2–3 факторами. Следует отметить, что у здоровых лиц и больных с БОС наблюдается довольно жесткое однофакторное влияние на Т и CO_2 , а у больных с БОС, кроме того, отмечается жесткое однофакторное влияние на ОФВ₁, что ука-

Таблица 2
Значимые коэффициенты групповой канонической корреляции (Rc) у здоровых лиц (1-я группа), больных БА (2-я группа), ХОБ (3-я группа) ($M \pm m$)

Группа	Показатели	Rc	Уровень p
1-я	ОФВ ₁ –V	0,98	< 0,001
	Vi–Ve	0,87	< 0,001
	Vi–V	0,95	< 0,001
	Vi–At	0,81	< 0,002
	Ve–ИИА	0,73	< 0,01
	Ve–At	0,75	< 0,002
	V–At	0,75	< 0,002
2-я	ОД–Ve	0,81	< 0,04
	ОД–V	0,86	< 0,03
	ОФВ ₁ –ИИА	0,88	< 0,01
	Vi–Т	0,82	< 0,03
	Vi– CO_2	0,82	< 0,03
	Vi–ОФВ ₁	0,95	< 0,001
	Vi–ИИА	0,81	< 0,01
	Vi–V	0,98	< 0,001
	Vi–At	0,90	< 0,001
	Ve–ИИА	0,82	< 0,001
	Ve–V	0,99	< 0,001
	Ve–At	0,87	< 0,001
	F–V	0,81	< 0,03
	V–At	0,87	< 0,001
	V–B	0,64	< 0,03
3-я	ОФВ ₁ –ИИА	0,77	< 0,01
	ОФВ ₁ –At	0,76	< 0,001
	ОФВ ₁ –B	0,70	< 0,003
	ИИА–V	0,81	< 0,01
	Vi–ИИА	0,86	< 0,01
	Vi–Ve	0,89	< 0,001
	Vi–V	0,96	< 0,001
	Vi–At	0,86	< 0,001
	Ve–ИИА	0,92	< 0,001
	Ve–F	0,81	< 0,01
	Ve–V	0,98	< 0,001
	Ve–At	0,76	< 0,001
	F–V	0,78	< 0,02
	V–At	0,78	< 0,001

Таблица 3
Регрессионные формулы расчета
ошибки (ОД) в баллах и времени задержки
дыхания (Т, с) у здоровых лиц (1-я группа),
больных БА (2-я группа), ХОБ (3-я группа)

Группа	Показатель*	
	ОД	Т
1-я	—	$T = 122,4ИИА$
2-я	$ОД = 70,46Vi$	$T = 51,1ИИА$
	$ОД = 39,67Vi$	$T = 3,210ФВ_1 + 13,5Vi$
3-я	$ОД = 126,5ИИА - 3,38V + 67,1Vi + 124At$	$T = 40,2ИИА$
	$ОД = 9,370ФВ_1 + 89,1ИИА + 35,03Vi$	$T = 2,970ФВ_1 + 0,524F$

Примечание: * — данные для исходного состояния (в числителе — в начале, в знаменателе — в конце курса ЭСД).

зывает на возрастание роли $ОФВ_1$ в регуляции работы АД у больных с БОС.

В табл. 3 приводятся регрессионные формулы, описывающие ОД в баллах у больных с БОС, а также Т в секундах — у здоровых лиц и больных с БОС.

Во 2-й группе ОД обуславливалась только Vi , а в 3-й группе — комплексом показателей: ИИА, V, Vi , At, $ОФВ_1$. Не было постоянства и в описании зависимостей Т во всех группах. Однако в 1-й группе, во 2-й и 3-й группах — в начале курса ЭСД — значение Т определялась ИИА. В конце курса ЭСД во 2-й и 3-й группах терялась связь Т с ИИА, и возникали новые зависимости Т с $ОФВ_1$, Vi , F.

Таким образом, состояние сенсорных отделов ЦНС, по данным изучения ОД в начале курса ЭСД, у больных с БОС описывается несколькими параметрами, в то время как Т зависит от ИИА, в т. ч. у здоровых лиц. Однако зависимости, определяющие значение ОД у больных 3-й группы и Т во 2-й и 3-й группах, непостоянны и меняются при курсовой ЭСД.

По результатам проведенного исследования можно выделить следующие особенности реагирования сенсорных отделов ЦНС: относительно низкий порог, широкий диапазон и ступенчатость ответной реакции; отсутствие жесткой связи с работой ДЦ, ВЛС и бронхиальной проходимость; ВД является непрерывной функцией, меняющейся в прямо противоположных направлениях; невозможна волевая регуляция изменения уровня ВД. К особенностям

реакции центрального инспираторного механизма ДЦ можно отнести: различный порог реакций (у здоровых лиц он ниже, чем у больных с БОС); не-большой диапазон ответной реакции; ответная реакция по типу "все или ничего"; отсутствие жесткой связи с сенсорными отделами ЦНС, ВЛС и бронхиальной проходимость; является дискретной функцией, меняющейся в прямо противоположных направлениях; возможно волевое изменение частоты дыхания.

В табл. 4 приводятся суммарные данные информационного анализа по сложности принимаемых состояний (Нм) и уровню организации системы (R) ритмообразования в ДЦ.

В 1-й группе сеанс ЭСД не влиял на сложность организации ритмообразующей функции ДЦ. Во 2-й и 3-й группах сеанс ЭСД в начале курса лечения вызывал тенденцию к большему упрощению ритмообразования в ДЦ, а в конце курса сеанс ЭСД не влиял на сложность организации ритмообразующей функции ДЦ.

В 1-й группе на всех этапах обследования уровень организации ритмообразования ДЦ был вероятностно-детерминированным. Разовый сеанс ЭСД и ингаляции Беродуала в 1-й группе не изменяли уровня организации ритмообразования ДЦ, однако вызывали тенденции прямо противоположные таковым во 2-й и 3-й группах — ЭСД способствовала движению к вероятностному, а Беродуал — к детерминированному типу ритмообразования ДЦ. Во 2-й и 3-й группах уровень организации ритмообразования ДЦ в начале курса лечения был вероятностным. 1-й сеанс ЭСД во 2-й группе приводил к детерминированному, а в 3-й группе — к вероятностно-детерминированному уровню ритмообразования в ДЦ. Ингаляции Беродуала в обеих группах переводили уровень организации ритмообразования ДЦ в вероятностный диапазон. В конце курса сеанс ЭСД в 3-й группе смещал уровень организации ритмообразования ДЦ в вероятностно-детерминированный диапазон, а во 2-й группе — не изменял уровня организации, но вызывал лишь тенденцию движения к вероятностно-детерминированному диапазону организации ритмообразования в ДЦ. Ингаляции Беродуала в

Таблица 4
Сложность состояния (Нм) и уровень организации ритмообразования (R) дыхательного центра
у здоровых лиц (1-я группа), больных БА (2-я группа), ХОБ (3-я группа)
в начале и в конце курса ЭСД (средние значения)

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	Этап исследования*								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Hm	0,845	0,845	0,699	$\frac{0,699}{0,699}$	$\frac{0,477}{0,699}$	$\frac{0,699}{0,699}$	$\frac{0,602}{0,699}$	$\frac{0,477}{0,699}$	$\frac{0,699}{0,699}$
R	0,122	0,255	0,205	$\frac{0,332}{0,508}$	$\frac{0,095}{0,393}$	$\frac{0,389}{0,420}$	$\frac{0,410}{0,442}$	$\frac{0,170}{0,220}$	$\frac{0,445}{0,330}$

Примечание: * — этап исследования: 1-й — перед сеансом ЭСД, 2-й — после сеанса ЭСД, 3-й — после ингаляций Беродуала; в числителе — данные на начало, в знаменателе — на конец курса ЭСД.

обеих группах возвращали уровень организации ритмообразования ДЦ на вероятностный уровень.

Таким образом, ритмообразующая функция ДЦ во всех 3 группах на всех этапах исследования оставалась простой. У здоровых лиц наблюдается стойкий к воздействиям ЭСД и ингаляциям Беродуала вероятностно-детерминированный тип организации ритмообразования ДЦ, а у больных с БОС — вероятностный тип с лабильной реакцией ДЦ на афферентные периферические раздражители, что предполагает у больных с БОС склонность к развитию дыхательной аритмии и повышенную зависимость ритмообразования ДЦ от различных внешних факторов.

Выводы

1. ЭСД при курсовом применении у больных с БОС обладает адаптационным воздействием на сенсорные отделы ЦНС и работу дыхательного центра, механизм которого может быть связан с прямым действием ЭСД на сенсорные отделы ЦНС через рецепторное поле диафрагмы или / и со снижением интенсивности афферентного потока с дыхательной мускулатуры в ЦНС
2. Сенсорные отделы ЦНС и центральный инспираторный механизм дыхательного центра образуют различные значимые функциональные связи с аппаратом внешнего дыхания, обуславливающие формирование различных паттернов дыхания у здоровых лиц и больных с БОС.
3. Между деятельностью сенсорных отделов ЦНС и работой дыхательного центра отсутствует жесткая функциональная связь как у здоровых лиц, так и у больных с БОС.
4. Восприятие дыхания у здоровых лиц может меняться не только в сторону ухудшения, но и в сторону улучшения, что свидетельствует о том, что ВД у здоровых лиц является не максимальным значением функции наилучшего ВД, а балансом разнонаправленных процессов в сенсорных отделах ЦНС, которые могут смещать его в прямо противоположных направлениях.

Литература

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. Л.: Наука; 1984.
2. Гринпи М.А. Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: Бином; 1997.
3. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. М.; 1996.
4. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–34.
5. Легкие. Клиническая физиология и функциональные пробы: Пер. с англ. / Комро Д.Г., Форстер Р.Э., Дюбуа А.Б. и др. М.: Медгиз; 1961.
6. Абросимов В.Н. Нарушения регуляции дыхания. М.: Медицина; 1990.
7. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.: Медицина; 1989.
8. Шика Л.Л., Канаева Н.Н. (ред.). Руководство по клинической физиологии дыхания Л.: Медицина; 1980.
9. Лечение дыхательной недостаточности при туберкулезе и хронических воспалительных болезнях органов дыхания методом электростимуляции дыхания: Метод. рекомендации / Приймак А.А., Александров О.В., Бенцианов А.Д. и др. М.; 1983.
10. Манакова Е.Ю., Александров О.В., Бенцианов А.Д. Электростимуляция диафрагмы в лечении хронических неспецифических заболеваний легких. Клин. мед. 1986; 12: 19–25.
11. Карзилов А.И. Оценка влияния электростимуляции диафрагмы на восприятие дыхания у больных и здоровых. Пульмонология 1994; 1: 42–47.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд. М.: Высш. школа; 1990.
13. А.с. 1593627 СССР. Способ определения углекислого газа в альвеолярном воздухе / Бутейко К.П. Открытия и изобрет. 1990; 35: 11.
14. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. Л.: Наука; 1981.
15. Тетнев Ф.Ф. Биомеханика дыхания. Томск: Изд. ТГУ; 1981.
16. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы: Пер. с англ. М.: Мир, 1988.
17. Milic-Emili J., ed. Respiratory mechanics. Eur. Respir. Monogr. 1999; 8: 1–296.
18. Структура и функциональная организация дыхательного центра / Сергиевский М.В., Габдрахманов Р.Ш., Огородов А.М. и др. Новосибирск: Изд. НГУ, 1993.
19. Дубов А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. М.: Финансы и статистика; 1998.
20. Хутиев Т.В., Антомонов Ю.Г., Котова А.Б., Пустовойт О.Г. Управление физическим состоянием организма. Тренирующая терапия. М.: Медицина; 1991.

Поступила 18.10.04

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.233-007.272-085.23.032

Новые концепции применения комбинированных препаратов для терапии бронхиальной астмы. Исследование CONCEPT

ММА им. И.М.Сеченова

A.N.Tsoy, V.V.Arkipov

New conception of combined drugs administration in therapy of bronchial asthma. The CONCEPT trial

Summary

The article is devoted to the improvement in therapy of bronchial asthma, namely to achievement and maintenance of the control of the disease using combined drugs containing inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists. We used data of multi-center, randomised, double-blind, double-masking 1-year trial CONCEPT. We demonstrated advantages of therapy with fixed-dosed Seretid (fluticasone propionate / salmeterol) compared to flexible dosed Simbicort (budesonide / formoterol). As a result of this trial, the fixed-dosed Seretid was shown to provide more symptom-free days (medians, 73.8 % and 64.9 %, respectively, $p = 0.03$); days without emergency drug needed (94.5 % and 90.7 %, respectively, $p = 0.008$); better morning peak expiratory flow rate (the corrected mean, 9.5 L / min; 95%CI, 2.7–16.3, $p = 0.006$), approximately two-fold decrease in moderate to severe acute exacerbation rate compared to the flexible dosing of Simbicort (the corrected exacerbation rate per year, 0.18 and 0.33, $p = 0.008$). The total length of therapy with systemic steroids at the Seretid group was 46 % less than that at the Simbicort group (301 and 559 days, respectively, $p = 0.026$).

Резюме

Статья посвящена проблеме оптимизации терапии бронхиальной астмы, а именно способам достижения и поддержания контроля над заболеванием с помощью комбинированных препаратов, в состав которых входят ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты длительного действия. На материале многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, с двойной маскировкой, длительностью 1 год исследования CONCEPT показаны преимущества терапии Серетидом (флутиказона пропионат / сальметерол) в режиме фиксированного дозирования, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (будесонид / формотерол). В ходе этого исследования было показано, что Серетид в режиме стабильного дозирования обеспечивал большее число бессимптомных дней (медианы — 73,8 % и 64,9 % соответственно; $p = 0,030$), дней без использования препарата скорой помощи (медианы — 94,5 % и 90,7 % соответственно, $p = 0,008$), лучшие показатели утренней ПСВ (скорректированное среднее различие — 9,5 л / мин; 95%-ный доверительный интервал — 2,7–16,3; $p = 0,006$), снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений почти в 2 раза, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (скорректированная частота обострений в год — 0,18 и 0,33, $p = 0,008$). Общая продолжительность применения системных кортикостероидов в группе Серетиды была на 46 % меньше, чем в группе Симбикорта (301 и 559 дней соответственно; $p = 0,026$).

Комбинированные ингаляционные средства, включающие в себя β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) и глюкокортикостероиды (ГКС), являются наиболее современными и эффективными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) [1] и занимают все более значимое место в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2, 3].

На сегодняшний день для терапии больных доступно 2 комбинированных препарата:

- Серетид Мультидиск и ДАИ (дозурующий аэрозольный ингалятор), в состав которого входят флутиказона пропионат и сальметерол;
- Симбикорт Турбухалер, содержащий будесонид и формотерол.

Оба препарата являются сравнительно новыми продуктами ведущих фармацевтических компаний, выполнены в виде высокотехнологичных порошковых ингаляторов (Серетид выпускается также в виде

бесфреоновый ДАИ), что обеспечивает этим средствам примерно одинаковую эффективность при использовании в эквивалентных дозах.

Можно отметить, что Серетид, имеющий в своем составе флутиказон — высоколипофильный ГКС с высоким сродством к ГКС-рецепторам, более предпочтителен для терапии БА тяжелого течения. Большинству пациентов с тяжелой астмой для длительного лечения необходимо назначить Серетид в дозе 500 / 50 мкг (1 вдох — в случае Мультидиска, или 2 вдоха — в случае ДАИ) дважды в день, в то время как при использовании Симбикорта таким больным придется ежедневно назначать по 4–8 ингаляций, что менее удобно для больного.

Вероятно, к теме выбора между комбинированными средствами не пришлось бы обращаться повторно, если бы за последние несколько лет дискуссия вокруг применения этих средств не перемес-

тилась в другую область. Речь идет о стратегии терапии БА и целях лечения.

Оба рассматриваемые нами средства при назначении в эквивалентных дозах в качестве средств базисной терапии БА имеют примерно одинаковую эффективность и безопасность. Это означает, что оба средства примерно одинаково уменьшают выраженность симптомов и улучшают показатели спирометрии. Можно было бы сказать, что оба препарата не имеют тактических преимуществ друг перед другом, но отличия появляются, если иметь в виду различные стратегические цели терапии БА.

На сегодняшний день существуют несколько различных стратегий фармакотерапии астмы. Первая вытекает из классических взглядов на применение ГКС. Речь идет о выборе минимальной дозы ингаляционных ГКС (иГКС) для того, чтобы уменьшить выраженность симптомов заболевания или полностью исключить у больного любые симптомы БА (на практике достаточный, но не полный уровень контроля достигается лишь у 5 % больных [4]). Эту стратегию поддерживают многие современные руководства по терапии БА, в которых в качестве критериев достаточного контроля над астмой указываются такие неопределенные параметры, как "минимальное число симптомов", "нормальные или близкие к нормальным показатели спирометрии" [5].

На практике подобная стратегия оборачивается недостаточным контролем над БА. В то время как руководства предусматривают минимальную выраженность симптомов, в среднем, только 30 % больных в различных странах Европы и в США более или менее постоянно не отмечают приступов астмы в ночные часы, < 30 % больных не пропускают из-за обострений астмы работу или учебу и лишь 40–45 % имеют нормальный уровень физической активности [6]. Между тем отсутствие симптомов еще не означает исчезновения бронхиальной гиперреактивности и снижения риска обострений астмы [7].

В классическую стратегию применения средств базисной терапии стремятся внести изменения сторонники концепции гибкого дозирования [8]. Данная концепция предусматривает быстрое (недели или дни) изменение дозы Симбикорта в зависимости от состояния больного. При этом число доз препарата, которое больной принимает в течение дня, может варьироваться от 1 (при оптимальном состоянии) до 8 (при обострении) [9, 10]. При ухудшении состояния больные будут использовать ингалятор чаще и, следовательно, будут получать более высокие дозы иГКС, необходимые для стабилизации заболевания. Больные с хорошим контролем над БА будут применять препарат реже, благодаря чему будет снижаться риск нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз иГКС.

Какие положительные стороны использования гибкого дозирования были выявлены в ходе рандомизированных клинических исследований? Во-первых, снижение средних и курсовых доз, а следовательно,

стоимости лечения [11]. Во-вторых, более высокий уровень контроля над симптомами астмы, чем при назначении Симбикорта в фиксированной дозе [11]. И наконец, уменьшение риска обострений [9].

Следует оговориться, что на сегодняшний день в исследованиях, посвященных гибкому дозированию, участвовали не более 1 000 пациентов, а сроки наблюдения пока не превышали 5–6 мес. Имеются и другие моменты, требующие дополнительного уточнения:

- ни в одном из немногочисленных исследований, опубликованных в настоящее время, в качестве конечной точки исследования эффективности гибкого дозирования не применялись показатели активности воспаления дыхательных путей и уровень неспецифической гиперреактивности;
- у целого ряда больных (тяжелая астма, астма с лабильным течением, высокая степень колебаний пиковой скорости выдоха — ПСВ) быстрое снижение дозы при удовлетворительном самочувствии может быть потенциально опасным в плане появления тяжелых приступов и обострения БА;
- естественно предположить, что в реальных условиях значительная часть больных будет испытывать существенные трудности в принятии решений относительно самооценки состояния и выбора дозы;
- гибкое дозирование мало применимо у пожилых больных и лиц со снижением памяти и интеллекта;
- экономические выгоды, связанные с использованием меньших доз Симбикорта, возможно, окажутся незначительными, если принять во внимание расходы на обучение больных и увеличение обращений за консультациями к лечащему врачу.

Теперь следует рассмотреть альтернативную стратегию терапии БА. Речь пойдет о стратегии достижения полного контроля над астмой. Цель достижения полного контроля над БА (т. е. когда полностью отсутствуют любые симптомы астмы, ночные пробуждения, обострения, потребность в препаратах "скорой помощи", обращения за неотложной помощью, побочные эффекты терапии, требующие ее коррекции, а утренние значения ПСВ > 80 % долж., причем все эти критерии сохраняются в течение 7 из 8 последовательных недель) при использовании Серетиды впервые была поставлена в исследовании *GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study)* [12, 5]. В это исследование были включены больные с различной тяжестью течения БА. В ходе исследования продолжительностью 1 год доза Серетиды увеличивалась до тех пор, пока не был достигнут полный контроль над астмой или максимальная доза препарата (1 000 / 100 мкг / сут.). При отсутствии полного контроля через 52 нед. лечение дополняли ГКС внутрь (преднизолон по 0,5 мг / кг / сут.) в течение 10 дней.

Главным выводом из этого исследования является то, что полный контроль над астмой в принципе достижим для большого числа больных. Так, среди пациентов, которые до исследования получали

средние дозы ИГКС, полный контроль был достигнут в 29 % случаев, у больных, получавших до исследования низкие дозы ГКС, — в 44 % случаев, а среди пациентов, которые ранее не получали ГКС, — в 50 % случаев (в реальной клинической практике даже менее высокий уровень контроля, определенный руководством GINA, достигается лишь у 5 % больных [4]). Причем половина этих больных достигла полного контроля уже через 21 нед. лечения.

Сравнивать данные исследования GOAL с результатами лечения Симбикортом невозможно, так как последний никогда не применялся для достижения полного контроля и вряд ли пригоден для этой цели, по крайней мере при тяжелом течении БА: максимальная отмеренная доза будесонида в Симбикорте — 200 мкг (что соответствует доставленной дозе 160 мкг), в то время как Серетид содержит 500 мкг отмеренной дозы флутиказона пропионата.

Как следует из сказанного, в последнее время Симбикорт и Серетид использовали в рамках противоположных стратегий терапии БА. Причем в своей нише каждый из этих препаратов отлично зарекомендовал себя, что отнюдь не облегчает для практического врача задачу выбора между 2 альтернативными стратегиями лечения и 2 комбинированными препаратами. Однако именно в последнее время появились 2 исследования, в которых эти стратегии и препараты сравнивались непосредственно.

В 1-м небольшом (658 больных) исследовании (SUND) R.Aalbers et al. сравнили терапию Симбикортом в режиме гибкого дозирования с терапией Серетидом и Симбикортом в фиксированных дозах [13]. SUND было многоцентровым рандомизированным сравнительным исследованием общей продолжительностью 28 нед., из которых 4 нед. составлял двойной слепой период с двойной маскировкой и 24 нед. — открытая фаза. В этом исследовании 224 больных получали Серетид Мультидиск — 250 / 50 мкг дважды в день. 2-й группе (215 больных) был назначен Симбикорт Турбухалер 200 / 6 мкг — по 2 вдоха 2 раза в день. В этих 2 группах пациенты получали исследуемые препараты в указанных (фиксированных) дозах на протяжении всех 28 нед. лечебного периода. Наконец, в 3-й группе (219 человек) пациенты в течение 4 нед. слепой фазы получали Симбикорт в фиксированной дозе — 200 / 6 мкг по 2 вдоха 2 раза в день, а затем — в течение 24 нед. открытой фазы — в режиме гибкого дозирования (от 2 до 8 инг. / сут.).

Исследование показало, что по главному критерию эффективности — процент недель с хорошо контролируемой астмой — достоверных различий между всеми 3 группами пациентов не было (Серетид — 46 %, Симбикорт фиксированное дозирование — 40 %, Симбикорт гибкое дозирование — 46 %). Вместе с тем улучшение показателя ОФВ₁ за период исследования оказалось более выраженным у больных, получавших Симбикорт (по сравнению с Серетидом). У больных, получавших Симбикорт в режиме гибкого дозирования, обострения БА, требующие

назначения пероральных ГКС, отмечались на 40 % реже, чем при приеме Серетид (достоверность различий $p = 0,018$). Кроме того, потребность в приеме β_2 -агонистов в качестве средств скорой помощи у больных, получавших Симбикорт, оказалась на 27 % ниже, чем в группе, получавшей лечение Серетидом.

2-е исследование — CONCEPT [14] — многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной маскировкой исследование продолжительностью 1 год, в котором сравнивались Серетид Мультидиск в стабильной дозе и Симбикорт Турбухалер в режиме гибкого дозирования. В исследование были включены амбулаторные пациенты, получавшие до этого комбинированную терапию ГКС (200–500 мкг / сут. в пересчете на беклометазона дипропионат) в сочетании с БАДД или монотерапию ГКС (в дозах свыше 500 до 1 000 мкг / сут.). После 2-недельного вводного периода больные, имеющие выраженность симптомов БА > 2 баллов (по балльной шкале — от 0 до 5) в течение > 4 дней из 7 последних дней вводного периода были рандомизированы в 2 группы, после чего продолжили участие в лечебном периоде исследования.

В отличие от исследования SUND, весь лечебный период (52 нед.) в исследовании CONCEPT являлся слепым и был разделен на 2 фазы (рис. 1). В течение первых 4 нед. все пациенты, независимо от группы, получали препараты в постоянной дозе: Серетид 250 / 50 мкг по 1 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Мультидиск и плацебо по 2 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Турбухалер; Симбикорт 200 / 6 мкг — по 2 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Турбухалер и плацебо по 1-й ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Мультидиск. В качестве препарата скорой помощи больные на протяжении всего исследования использовались сальбутамол в режиме "по требованию".

После первых 4 нед. лечебного периода пациенты могли продолжить участие в исследовании только в случае, если на протяжении последних 7 дней перед визитом 3 (с 3-й по 4-ю нед. исследования) они не имели ночных пробуждений из-за симптомов астмы

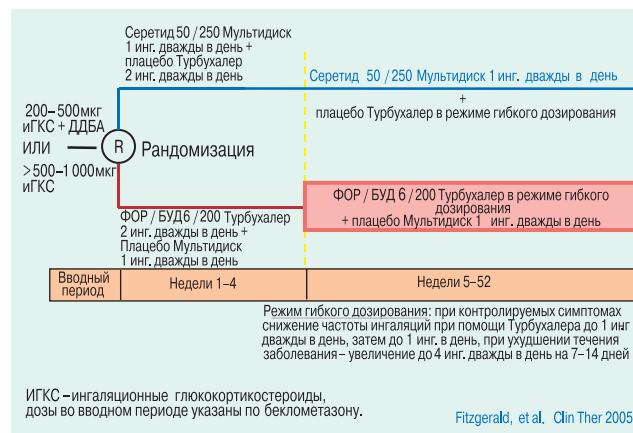


Рис. 1. Дизайн исследования CONCEPT

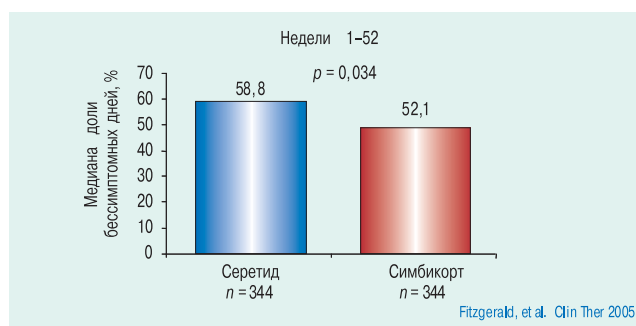


Рис. 2. Доля дней (%) без симптомов астмы за весь лечебный период

и не использовали сальбутамол для облегчения симптомов в течение > 2 дней, что оценивалось врачом-исследователем на основании дневника наблюдения, заполняемого пациентом. В противном случае пациенты исключались из исследования.

Для пациентов, продолжавших участие в исследовании в 1-й группе — начиная с 5-й недели и до 52-й — доза Серетиды оставалась неизменной (500 / 100 мкг / сут.), а у больных 2-й группы доза Симбикорта гибко изменялась в зависимости от течения астмы (от 1 до 8 доз по 200 / 6 мкг / сут.).

Всего в исследование были включены 905 больных, а рандомизированы 706 пациентов. В целом между пациентами, получавшими Серетид и Симбикорт, не было значимых различий в демографических данных и исходных показателях тяжести течения астмы.

Исследование показало, что количество дней без симптомов астмы (главный критерий эффективности) в течение 52 нед. лечебного периода было значительно больше в группе, получавшей Серетид в режиме стабильного дозирования, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (медианы — 58,8 % и 52,1 % соответственно; $p = 0,034$) (рис. 2).

В течение первых 4 нед. лечебного периода, когда пациенты обеих групп получали исследуемые препараты в режиме стабильного дозирования, доля бессимптомных дней в группах не различалась (медиана составила 25 % в обеих группах). Однако в период с

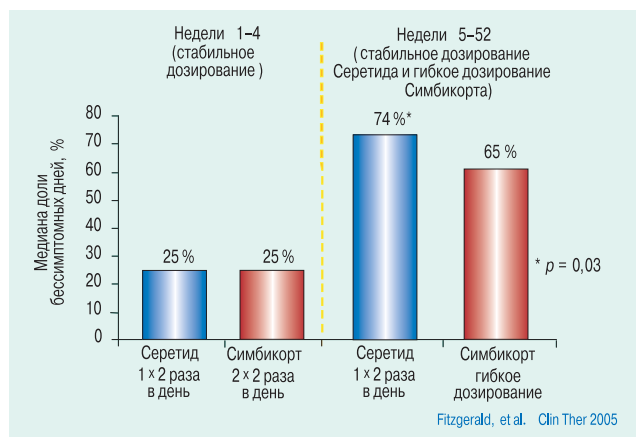


Рис. 3. Доля дней (%) без симптомов астмы в различные фазы исследования

5-й по 52-ю нед. лечебного периода доля бессимптомных дней оказалась существенно выше у пациентов, использовавших Серетид (медианы — 73,8 % и 64,9 % соответственно; $p = 0,030$) (рис. 3). Разница между фармакотерапевтическими режимами в течение 52 нед. лечебного периода соответствует в среднем 24 дополнительным дням без симптомов в течение года, а различие, обнаруженное в период с 5-й по 52-ю нед. исследования, — дополнительным 32 дням без симптомов в течение года [14].

Дополнительный анализ, проведенный в группе пациентов, получавших терапию в соответствии с протоколом исследования, за 52 нед. лечебного периода, подтвердил статистически значимое различие между стабильным дозированием Серетиды и гибким дозированием Симбикорта по показателю количества бессимптомных дней (медианы — 68,5 % и 51,8 % соответственно; $p = 0,009$), что указывает на преимущество стабильного дозирования Серетиды даже в популяции, где все пациенты строго следовали рекомендациям по гибкому дозированию Симбикорта.

У 39 пациентов (11,3 %) из группы, получавшей стабильную дозу Серетиды, и у 61 пациента (17,7 %), использовавшего Симбикорт в режиме гибкого дозирования, были зарегистрированы обострения астмы. В целом при использовании стабильного дозирования Серетиды было зарегистрировано на 48 % меньше обострений, в сравнении с гибким дозированием Симбикорта (50 и 96 обострений соответственно) (рис. 4). Количество обострений, потребовавших назначения пероральных ГКС, а также госпитализации или обращения за неотложной помощью, было также меньше в группе стабильного дозирования Серетиды (рис. 5). Общая продолжительность применения системных кортикостероидов в группе Серетиды была на 46 % меньше, чем в группе Симбикорта (301 и 559 дней соответственно; $p = 0,026$).

У больных, получавших Серетид, также была выше доля (%) дней, в течение которых они не использовали сальбутамол как средство скорой помощи (с

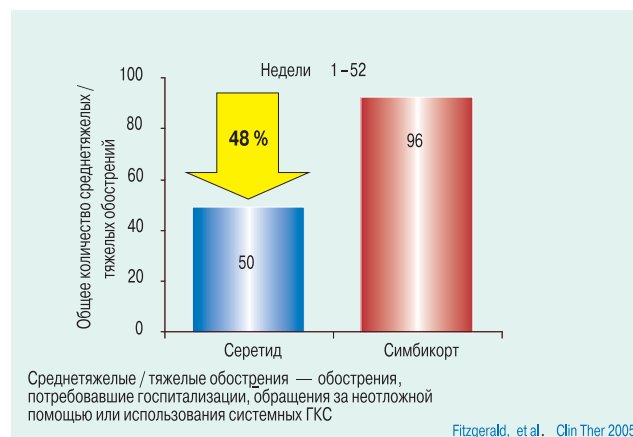


Рис. 4. Общее количество среднетяжелых / тяжелых обострений за весь лечебный период

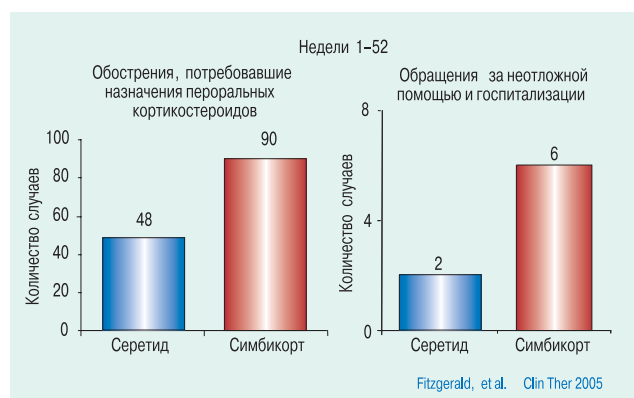


Рис. 5. Количество случаев использования пероральных ГКС, госпитализаций и обращений за неотложной помощью за весь лечебный период

1-й по 52-ю нед. исследования: медианы — 90,5 % и 85,6 % соответственно, $p = 0,008$; с 5-й по 52-ю нед. исследования — медианы 94,5 % и 90,7 % соответственно, $p = 0,008$). Соответственно, среднее количество случаев использования салбутамола в день в течение 52 нед. лечебного периода, в группе стабильного дозирования Серетид было достоверно ниже (рис. 6). Средняя утренняя ПСВ в течение 52 нед. лечебного периода была выше в группе Серетид (скорректированные средние: 400,1 л / мин — для Серетид, и 390,6 л / мин — для Симбикорта; скорректированное среднее различие — 9,5 л / мин; 95%-ный доверительный интервал — 2,7–16,3; $p = 0,006$).

В течение 52 нед. лечебного периода доля недель хорошего контроля над астмой составила в группе Серетид 82,7 % (медиана) и 71,2 % (медиана) — в группе Симбикорта. Количество пациентов со стабильным контролем над астмой (7 и более недель хорошего контроля из 8), начиная с 5-й нед. исследования, было больше в группе Серетид (5–12-я нед. — 59,3 % и 55,9 % соответственно; 17–24-я нед. — 68,2 % и 55,0 % соответственно, 45–52-я нед. — 70,6 % и 62,7 % соответственно).

С 5-й по 52-ю нед. лечебного периода 24,1 % пациентов в группе Серетид и 41,6 % пациентов в группе Симбикорта увеличивали количество ингаляций при помощи Турбухалера до 4 дважды в день,

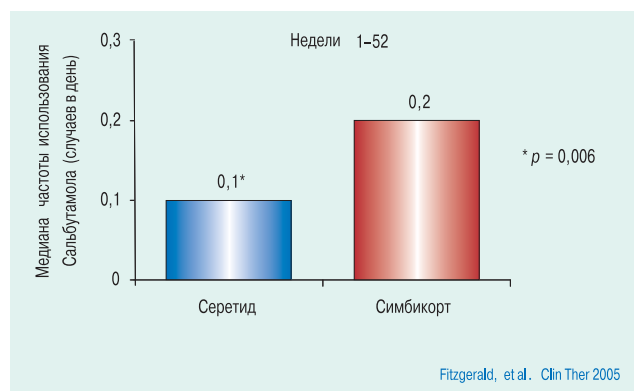


Рис. 6. Частота использования салбутамола (случаев в день) за весь лечебный период

по меньшей мере, 1 раз. Средняя продолжительность времени, в течение которого пациенты использовали Турбухалер по 4 ингаляции дважды в день в 1-й и 2-й группах, составила 5,1 дня ($\sigma = 13,6$) и 10,9 дней ($\sigma = 18,6$) соответственно. В течение всех 52 нед. лечебного периода средняя доза иГКС составила 463 мкг / сут. ($\sigma = 81$) в группе Серетид и 480 мкг / сут. ($\sigma = 238$) в группе Симбикорта. Согласно дневникам наблюдения в период времени с 5-й по 52-ю нед. пациенты, получавшие Симбикорт в режиме гибкого дозирования, использовали в среднем 1,8 ингаляций в день при помощи Турбухалера, что эквивалентно 360 мкг / сут. будесонида.

Количество нежелательных явлений было одинаковым в обеих группах, при этом частота ожидаемых нежелательных явлений, связанных с изучаемыми препаратами, составила $< 3\%$.

На сегодняшний день исследование *CONCEPT* является первым двойным слепым, с двойной маской исследованием, длительностью 1 год, в котором проведено сравнение эффективности стабильного дозирования Серетид и гибкого дозирования Симбикорта. В ходе этого исследования было показано, что Серетид в режиме стабильного дозирования обеспечивал большее число бессимптомных дней ($p = 0,034$), дней без использования препарата скорой помощи ($p = 0,008$) и лучшие показатели утренней ПСВ ($p = 0,006$). Что Более важно следующее: несмотря на то, что пациенты, использовавшие Симбикорт, имели возможность увеличить количество ингаляций в случае ухудшения течения астмы, применение стабильной дозы Серетид обеспечивало снижение частоты обострений почти в 2 раза.

С другой стороны, следует отметить, что больные в группе Симбикорта получали, в среднем, более низкие дозы ГКС, но при этом отмечали улучшение практически всех показателей течения БА, правда, не такое выраженное, как при лечении Серетидом. Однако, пациенты, получавшие Симбикорт в режиме гибкого дозирования, имели значительно больше обострений в сравнении с пациентами, использовавшими стабильную дозу Серетид, что свидетельствует о том, что для эффективного контроля заболевания и снижения риска развития обострений может потребоваться больший объем базисной терапии, чем тот, который получали пациенты группы Симбикорта.

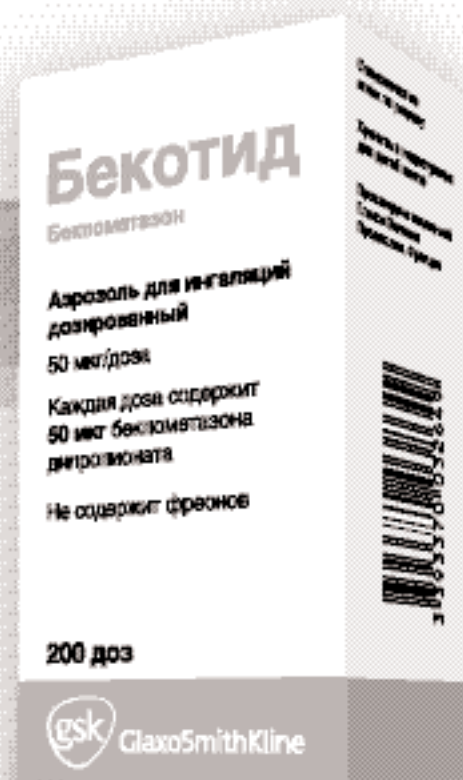
Подводя предварительные итоги, можно сказать, что эволюция в улучшении лечения БА привела к появлению новых стратегий терапии, которые в настоящее время проходят апробацию в клинике. На сегодняшний день позиции стратегии ступенчатого увеличения дозы представляются более прочными, благодаря результатам таких блестящих исследований, как *GOAL* и *CONCEPT*. Вместе с тем концепция гибкого дозирования также имеет много сторонников и отвечает потребностям тех больных, которые хотели бы использовать минимальные дозы иГКС, и / или пациентов, более ориентированных на прием противоастматических средств по потребности.

ВОЗВРАЩЕНИЕ СТАРОГО ДРУГА

Уважаемые коллеги!

Компания GlaxoSmithKline рада проинформировать Вас о том, что в сентябре в Россию возвращается БЕКОТИД — первый ингаляционный кортикостероид, выпущенный компанией в 1972 году, но теперь не содержащий фреона!

PS. Препарат включен в список льготного обеспечения



БЕКОТИД (BECOTIDE)

Торговое название препарата: Бекотид. Международное непатентованное название: беклометазон. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг/доза. Состав. Действующее вещество: беклометазона дигидрофосфат 50 мкг/доза. Вспомогательные вещества: глицерин, этанол безводный, пропант HFA-134a (фторфурф). Не содержит фреона. Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей старше 4 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Назначение препарата во время беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода. Назначение БДП кормящим матерям требует оценки ожидаемого терапевтического эффекта относительно потенциального риска для матери и ребенка. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Бекотид, предназначен только для ингаляционного введения. Больным должны знать о профилактической направленности действия БДП и необходимости его регулярного приема даже в отсутствие симптомов бронхиальной астмы. Дозы БДП должны быть подобраны индивидуально. Если больные считают, что бронходилататоры короткого действия стали менее эффективными, или больным требуется большее число ингаляций, чем обычно, они должны обратиться к врачу. Если больные считают, что им трудно координировать нажатие на беконик дозированного ингалятора со вдохом, можно ингалировать Бекотид через спейсер. Взрослым и детям старше 12 лет. Больным должна назначаться стартовая доза БДП, соответствующая тяжести их состояния: бронхиальная астма легкого течения — 200–400 мкг/сутки в несколько приемов; бронхиальная астма среднетяжелого течения — 400–1000 мкг/сутки в несколько приемов; бронхиальная астма тяжелого течения — 1000–2000 мкг/сутки в несколько приемов. В зависимости

от индивидуального ответа пациента дозу препарата можно уменьшать или увеличивать до получения оптимального эффекта. Дети 4 лет и старше. Детям должна назначаться стартовая доза БДП, соответствующая тяжести их состояния: до 400 мкг в сутки в несколько приемов. В зависимости от индивидуального ответа пациента дозу препарата можно уменьшать или увеличивать до получения оптимального эффекта. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 500 мкг. Особые группы пациентов. Нет необходимости корректировать дозу у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. **ПОВОРОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Каждый прием препарата рта и глотки (определенную пользу в профилактике может оказать полоскание рта водой после каждого использования ингалятора), сыпь, крапивница, зуд, эритема, отек лица, носа, губ, полости рта, ангина, синдром Кушинга, увеличение массы тела, гипертония, остеопороз, задержка роста у детей и взрослых, снижение минеральной плотности костной ткани, склонность к переломам, раздражение слизистой полости рта, парадоксальный бронхоспазм, катаракта, глаукома. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Повышение потребности в приеме короткодействующих β_2 -агонистов для контроля симптомов свидетельствует об ухудшении состояния. В таком случае план лечения больного должен быть пересмотрен. Интенсивное и прогрессирующее ухудшение симптомов астмы является потенциально угрожающим жизни состоянием и требует повышения дозы глюкокортикостероида. БДП не является средством купирования острых приступов астмы, а применяется для регулярного длительного лечения. Не рекомендуется резкое отмена БДП. Как и при назначении других ингаляционных ГКС, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с активной или неактивной формой туберкулеза легких. Препарат содержит небольшие количества этанола и глицерина. В диапазоне терапевтических доз содержание этих веществ чрезвычайно мало и не представляет опасности для пациентов.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61
Тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901



GlaxoSmithKline

Вероятно, стратегия ступенчатого увеличения дозы Серетида до достижения более высокого уровня контроля БА с последующим длительным периодом стабильного дозирования препарата найдет своих сторонников среди тех врачей и пациентов, кто имеет желание и возможности стремиться к достижению и поддержанию полного контроля над заболеванием. Те же, кто предпочитает использовать минимальную дозу иГКС, но при этом готов мириться с сохранением минимальных проявлений БА и необходимостью, в случае их нарастания, кратковременного увеличения дозы в 2–4 раза с последующим снижением, отдадут свое предпочтение гибкому дозированию Симбикорта.

Литература

1. NHLBI / WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No. 02–3659. February 2002. 1–177.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 2701. March 2001. 1–100.
3. Цой А.Н., Архипов В.В., Кепанова Е.Б. Клиническая эффективность Серетида у больных ХОБЛ. По материалам исследования TRISTAN. Пульмонология 2003; 4: 122–124.
4. Rabe K. et al. Eur Respir J 2000;16: 802–807.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. Пульмонология 2004; 3: 92–104.
6. Данные представлены на сайтах www.asthmaineurope.com и www.asthmainamerica.com
7. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur. Respir. J. 2000; 16: 226–235.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препарата. Журнал Consilium Medicum 2004; 6 (10): 751–754.
9. FitzGerald J.M., Sears M.R., Boulet L.P. et al. Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (8): 427–434.
10. Leuppi J.D., Salzberg M., Meyer L. et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. Swiss. Med. Wkly 2003; 133 (21–22): 302–309.
11. Serrier P., Roche N., Pello J.Y. et al. [Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination. Results of the ALISE study] [Article in French]. Presse Med. 2003 22; 32 (11): 493–497.
12. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
13. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. Allergy Clin. Immunol. Int. — J. Wld Allergy Org. 2003; 15 (suppl. 1): 50.
14. FitzGerald J.M., Boulet L.-P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.

Поступила 03.06.05
© Цой А.Н., Архипов В.В., 2005
УДК 616.248-085.234

Михаил Израилевич Перельман

К 80-летию со дня рождения

By the 80-th anniversary of M.I.Perelman



Когда кому-нибудь из знакомых, которые мне дороги, исполняется 80 лет, мне всегда бывает грустно. Ведь в этом возрасте нормальному человеку становится труднее жить и работать, быстрее устают спина и ноги, к концу тяжелого рабочего дня сложнее собрать мысли, чтобы написать статью или несколько страниц новой монографии. А когда в один и тот же день одному человеку нужно несколько часов отстоять за операционным столом, провести обход в клинике и консультации десятка больных из разных лечебных учреждений, выступить на ученом совете, председательствовать на заседании научного общества и к тому же выполнить массу очень и не очень важных текущих обязанностей директора крупного института — и этому человеку уже за 80, — то становится за него страшно. Тем более, когда этот человек столь уникален и неповторим, как Михаил Израилевич Перельман. Да, Михаилу Израилевичу в декабре прошлого года исполнилось уже 80, но глядя на него, в это трудно поверить: быстрая походка, ясные, умные глаза, четкие и краткие слова, светлейшая голова. Лично мне, когда я встречаюсь и здороваюсь с Михаилом Израилевичем, слушаю его выступления на заседаниях хирургического общества или на конгрессах, всегда кажется, что это все тот же Перельман, которого я впервые увидел 40 лет тому назад, в середине шестидесятых годов теперь уже прошлого века.

Тогда, будучи ассистентом у профессора С.Я.Долецкого на кафедре детской хирургии ЦИУ врачей и обучаясь детской легочной хирургии, я впервые услышал от нашей сотрудницы Евы Витальевны Климанской об удивительных операциях на трахее и бронхах, которые проводил в Институте Петровского (как мы тогда называли Всесоюзный научный центр хирургии) профессор М.И.Перельман. Мне очень захотелось посмотреть эти операции, и я написал письмо от имени своего шефа на имя профессора Перельмана с просьбой принять меня в его отделение хирургии легких и средостения ВНЦХ, руководителем которого он был избран за три года до этого.

И вот я — в отделении у профессора Перельмана. Ему было тогда чуть-чуть за сорок, а мне — чуть-чуть не доставало до тридцати, и он мне казался очень взрослым. Но ко мне, неизвестному ему мальчишке, еще не хирургу, а "хирургоиду" (как называла нас одна из наших умудренных хирургическим опытом заведующих отделениями), Михаил Израилевич отнесся с непривычным для меня уважением, почти как к равному. Это ощущение на всю жизнь осталось для меня самым важным и ценным в наших многолетних отношениях с этим замечательным человеком.

А потом я увидел его в операционной. Мне было с кем его сравнивать: ведь я к тому времени уже несколько лет проработал у профессора С.Я.Долецкого — блестящего хирурга, может быть лучшего детского хирурга у нас в стране. Но то, что я увидел в исполнении Михаила Израилевича, ошеломило меня. Как помню, это была циркулярная резекция трахеи по поводу какой-то опухоли, скорее всего карциноида или цилиндромы. Ни одной капли крови, ни одного лишнего движения, все потрясающе четко и удивительно легко. Выделение трахеи, мобилизация главных бронхов, иссечение участка с опухолью, шунт-дыхание, много ниток-держалок, и ничего не перепутано, идеальное сопоставление краев трахеи и точнейшие швы на ее стенке. Позднее, работая в качестве бронхоскописта под руководством М.И.Перельмана в Центральной клинической больнице № 4 ГУ МЗ СССР, я неоднократно стоял у него операциях за его спиной и каждый раз поражался аккуратности и легкости его работы. Внешне казалось, что он никуда не спешил, и движения его были не столь молниеносны, как у Долецкого, но все происходило настолько быстро и точно, что даже самые сложные

операции в его исполнении казались очень легкими и простыми.

Конечно, у М.И.Перельмана была отличная школа. Закончив с отличием Ярославский медицинский институт в 1945 г., он начал работать ассистентом кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, а затем — ассистентом кафедры госпитальной хирургии этого же института под руководством своего отца, известного хирурга профессора И.М.Перельмана. Через три года (в возрасте 23 лет), после защиты кандидатской диссертации, в 1951 г. он был назначен главным хирургом г. Рыбинска Ярославской обл., где оперировал все, что попадало под его скальпель в течение трех лет. В 1954 г. он стал ассистентом кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии 1-го ММИ у профессора В.В.Кованова, а в 1954 г. был избран доцентом по курсу легочной хирургии ЦИУ врачей. В 1958 г. М.И.Перельман по приглашению Е.Н.Мешалкина переезжает в Новосибирск, где становится руководителем легочного хирургического отделения Института экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР и в 1961 г. защищает докторскую диссертацию. В 1963 г. его избирают заведующим отделением хирургии легких и средостения Всесоюзного НИИ экспериментальной и клинической хирургии (позднее ВНЦХ). Но, чтобы стать большим хирургом, одной школы мало. Бесспорно, нужны способности, которых молодому хирургу Мише Перельману было не занимать, но нужны и постоянный тяжкий труд, и огромная сила воли. Все это совпало в одном человеке. То, что профессор М.И.Перельман является лучшим торакальным хирургом в нашей стране, ни у кого не вызывает сомнений. Все хирурги в этом абсолютно единодушны, а хирурги — народ очень сложный и самолюбивый. Михаил Израилевич хорошо известен и в других странах, его имя служит пропуском в любую хирургическую клинику старого и нового света, в чем мне приходилось не раз убеждаться. Его приглашали на высокие должности во многие известные хирургические клиники США и Канады, но нам повезло: в те годы уехать из СССР на работу в другую страну можно было, только потеряв советское гражданство. А этого Михаил Израилевич не захотел. И поэтому он остался с нами. За что мы ему очень благодарны.

Михаил Израилевич чрезвычайно организованный человек с удивительно четким, логичным умом. Мне всегда доставляет огромное удовольствие слушать его лекции, доклады и особенно заключения по выступлениям других. Часто бывает, что после какого-нибудь доклада появляется желание с чем-то поспорить, что-то добавить, но не всегда решаешься выступить без подготовки, экспромтом. Боишься затянуть мысль, запутаться в словах, свидетелями чего мы нередко становимся. Но когда слушаешь заключение М.И.Перельмана, всегда поражаешься, как коротко и четко, в свойственной ему манере делать акцент на наиболее важном, умеет экспромтом гово-

рить этот человек. У меня никогда не возникало внутреннего несогласия с ним, как это часто бывает при выступлениях других специалистов.

В жизни Михаил Израилевич удивительно интересный человек и потрясающий рассказчик с великолепной памятью. Мне посчастливилось много раз слушать его рассказы, как правило, после совместных консилиумов или когда мы оказывались вместе в неформальной обстановке, о разных известных людях и интересных происшествиях. И всегда поражала его демократичность. Он никогда никому (во всяком случае, при мне) не давал понять, что он — академик Перельман, и в то же время все это прекрасно понимали. Я никогда не видел хотя бы малейшего оттенка панибратства со стороны кого-нибудь по отношению к Михаилу Израилевичу. Его уважают все — и коллеги, и самые высокопоставленные пациенты.

Однако я далек от желания сделать из Перельмана идола. Это абсолютно живой человек: достаточно услышать, как Михаил Израилевич разговаривает с молодыми и красивыми женщинами-коллегами, увидеть как блестят его глаза и как он оживляется в своих рассказах, когда среди его слушателей есть интересные дамы. Однажды он просто сразил меня, когда во время выборов Президента решался вопрос — Ельцин или Зюганов. Мы были тогда вместе на съезде пульмонологов в Новосибирске и были вынуждены взять в Москве открепительные талоны для голосования. Руководство съезда организовало для нас голосование сразу же после заседания, и открепительных талонов у нас не потребовали. Проголосовав за Ельцина, мы вышли на улицу, и Михаил Израилевич вдруг говорит: "Леша, надо сходить проголосовать еще раз на другом участке по нашим открепительным талонам. Лишних два голоса против коммунистов могут оказаться очень важными". Это было и моим скрытым желанием. И мы еще раз проголосовали за Ельцина (к сожалению, тогда в Новосибирске все же победил Зюганов).

Михаил Израилевич никогда не отказывал и не отказывает в консультации и операции сложных больных. В последние годы, зная его занятость, мне стало неудобно эксплуатировать эту его безотказность, и я стараюсь пореже обращаться к нему за помощью, но если речь идет о коллегах, я знаю наверняка: как бы занят и как бы ни устал Михаил Израилевич, он найдет время и силы и посмотрит пациента-врача. И откажется от какой-либо материальной благодарности, кроме слова "спасибо". И консультации эти всегда будут верхом внимательности, клиничности и профессионализма. Со своей стороны я считаю великой честью, когда профессор М.И.Перельман направляет ко мне больных для бронхоскопии. А самой большой моральной наградой, после которой мне не нужны ни звания, ни ордена, стало выполнение бронхофиброскопии самому Михаилу Израилевичу много лет тому назад, когда у него в легком появилась какая-то тень, и он

позвонил мне. К счастью, ничего серьезного у него не оказалось.

Академик М.И.Перельман встретил свое 80-летие, работая директором НИИ фтизиопульмонологии, заведя кафедрой фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, оставаясь научным консультантом отделения хирургии легких и средостения РНЦХ РАМН и консультантом медицинского центра УД Президента РФ. Выполнять всю эту работу было бы не под силу и более молодому человеку, но М.И.Пе-

рельман — удивительный человек, у него на все хватает сил и энергии.

От имени редакционной коллегии журнала "Пульмонология" я желаю, дорогой Михаил Израилевич, здоровья Вам и Вашим близким. Остальное — все при Вас. И большое спасибо, что Вы дали нам возможность много лет видеть Вас, слушать Вас и учиться у Вас.

Профессор А.А.Овчинников

Алексей Николаевич Кокосов К 75-летию со дня рождения

By the 75-th anniversary of A.N.Kokosov



В июле 2005 г. заслуженному деятелю науки Российской Федерации профессору Алексею Николаевичу Кокосову — главному научному сотруднику лаборатории хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова исполняется 75 лет.

В далеком 1948 г. он поступил на лечебный факультет Свердловского государственного медицин-

ского института, а в 1952 г. был переведен на военноморской факультет при 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П.Павлова, по окончании которого проходил службу в качестве врача-терапевта на одной из баз Черноморского флота. Демобилизовавшись в конце 1956 г., А.Н.Кокосов поступил в аспирантуру на кафедру факультетской терапии Свердловского медицинского института. Оставшись после защиты кандидатской диссертации на кафедре, работал ассистентом, а позднее — доцентом. В 1968 г. он защитил докторскую диссертацию, которая легла в основу монографии "Стенокардии и их дифференцированная терапия" (М.: Медицина, 1971), написанной совместно с его учителем в области кардиологии — заслуженным деятелем науки проф. Б.П.Кушелевским.

В мае 1969 г. по приглашению своего учителя на Военно-морском факультете — заслуженного деятеля науки РФ проф. П.К.Булатова и акад. Ф.Г.Углова, Алексей Николаевич перешел на работу в организованный за два года до этого Всесоюзный НИИ пульмонологии МЗ СССР в качестве руководителя терапевтического отделения. С этого времени уже на протяжении 35 лет его научно-практическая работа неразрывно связана с институтом — ныне НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. А.Н.Кокосов — один из тех, кто стоял у истоков формирования терапевтической пульмонологии в нашей стране. В 1975 г. под его редакцией были изданы "Основы пульмонологии" (М., Медицина), явившиеся первым отечественным руководством для врачей в этой области. В дальнейшем он также принимал активное участие в изданиях руководств по пульмонологии для врачей.

Широк круг научных интересов А.Н.Кокосова: клинико-функциональные и клинико-эпидемиологические исследования, клинические испытания новых лекарственных средств и методов лечения, немедикаментозные методы лечения, пути и методы медицинской реабилитации больных хроническими болезнями бронхов и легких, возможности превентивной реабилитации. Эти исследования показали, что важны не только новые лекарственные препараты, но и новые пути их введения. Разработанные в клинике варианты эндобронхиальной санации при лечении затяжного воспалительного процесса в бронхах и легких нашли отражение в кандидатских и докторских диссертациях и в настоящее время повсеместно включены в практику лечебной работы врачей-пульмонологов.

По заданию МЗ СССР А.Н.Кокосов с коллективом сотрудников изучили возможности применения метода разгрузочно-диетической терапии (РДТ) при бронхиальной астме и другой патологии внутренних органов. Методические рекомендации для врачей-пульмонологов по этой теме в дальнейшем легли в основу рекомендаций для более широкого применения РДТ при патологии внутренних органов, утвержденных для практического здравоохранения МЗ СССР. Эта работа была отмечена медалью ВДНХ. В настоящее время метод РДТ используется органами здравоохранения Республики Бурятия. На праздновании 10-летия применения этого метода в республике (октябрь 2004 г.) А.Н.Кокосов был награжден почетными грамотами Минздрава Бурятии. По его инициативе в г. Улан-Удэ каждые 2 года проходят Байкальские чтения с обсуждением вопросов РДТ и традиционной медицины.

А.Н.Кокосов и его сотрудники внесли существенный вклад в разработку концепции специализированной пульмонологической помощи населению в условиях крупного промышленного города. В рамках этой работы впервые были организованы специализированное отделение реабилитации в загородной курортной зоне и специализированная бригада скорой помощи.

Изучение вопроса диссеминированной очаговой патологии в легких вылилось в перспективное научное направление по исследованию интерстициальной патологии легких. Итоги этой работы были обобщены в монотематических сборниках и коллективной монографии "Диссеминированные процессы в легких" (М.: Медицина, 1984), в составлении которой приняли участие немецкие коллеги. В настоящее время это направление в институте успешно развивается под руководством проф. М.М.Ильковича.

В современной пульмонологии основное внимание уделяется патологии бронхов. Эта патология в отделении изучалась многие годы. Ее итоги отражены в монотематических сборниках. А.Н.Кокосову принадлежит идея концепции об этапном развитии хронического бронхита, которая открывает перспективы для профилактики этой патологии на ранних этапах ее формирования. Результаты работы изложены в коллективных монографиях: "Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких" (СПб., 2002) и "Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей" (руководство для врачей, СПб., 2004) под редакцией А.Н.Кокосова.

Новым импульсом явилось изучение этой патологии с позиций клинической генетики: составлен фенотипический портрет больного с хроническим бронхитом, выявлена возможность прогнозирования риска развития в семьях больных на раннем доклиническом этапе болезни. Реален выход на первичную профилактику этой социально значимой патологии. Эти весьма перспективные научно-практические исследования проводятся группой сотрудников во главе с доктором мед. наук Т.В.Ивчик.

Более 20 лет А.Н.Кокосов возглавляет городскую дифференциально-диагностическую комиссию при консилиуме специалистов (пульмонолог, фтизиатр, рентгенолог, торакальный хирург-онколог). Подобные организационные мероприятия получили распространение и в других городах страны.

А.Н.Кокосов является автором более 300 научных работ, 16 монографий. Под его руководством защищены 24 докторские и 42 кандидатские диссертации. Его ученики возглавляют кафедры, лаборатории, отделения больниц во многих городах России и стран СНГ. На протяжении 13 лет он был главным пульмонологом Ленинграда, является членом редколлегий журнала "Пульмонология", членом правления Всероссийского научного общества пульмонологов, членом правления общества терапевтов Санкт-Петербурга, более 30 лет руководит пульмонологической секцией этого общества. В 1995 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии естествознания.

Многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют учителя с юбилеем и от всей души желают только доброго, счастья, здоровья, дальнейших творческих успехов.

Редколлегия журнала "Пульмонология" и сотрудники НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова искренне поздравляют А.Н.Кокосова с юбилеем, желают ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

Евгений Иванович Шмелев К 60-летию со дня рождения

By the 60-th anniversary of E.I.Shmelev



В феврале 2005 г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору, руководителю отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН Евгению Ивановичу Шмелеву.

Евгений Иванович родился в Москве 11 февраля 1945 г. Отец — военнослужащий, мать — врач. В 1968 г. закончил лечебный факультет Смоленского медицинского института. С 1968 по 1970 гг. работал врачом-пульмонологом во 2-й городской больнице Смоленска. В это же время начал заниматься научно-исследовательской работой под руководством проф. А.И.Борохова — зав. кафедрой госпитальной терапии Смоленского медицинского института. Основной темой его исследований были сенсibilизация и аллергия к антибиотикам у больных пневмониями, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. Для овладения лабораторными методиками, необходимыми в работе, в 1968 г. прошел 3-х месячную стажировку в 57-й городской больнице Москвы на кафедре, возглавляемой акад. П.Н.Юрениным. Это был мощнейший по своему интеллектуальному потенциалу коллектив врачей и ученых, общение с которыми существенно повлияло

на дальнейший научный рост молодого врача-исследователя. С 1970 по 1973 гг. проходил обучение в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии Смоленского медицинского института, ведя при этом преподавание госпитальной терапии студентам 5 курса. В 1972 г. Е.И.Шмелев участвовал в работе Тбилисского пленума терапевтов, на котором принималась модифицированная классификация хронической пневмонии (в тот период большинство хронических болезней легких были объединены понятием "хроническая пневмония"). В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию "Сенсибилизация и аллергия к антибиотикам у больных острыми и хроническими пневмониями". В результате этого исследования установлены определенные закономерности: сенсибилизация и аллергия к антибиотикам более выражена у лиц с бронхиальной обструкцией. При этом установлена прямая зависимость между выраженностью бронхиальной обструкции и лекарственной сенсибилизацией и аллергией. При сравнении разных путей введения антибиотика (пероральный, парентеральный и интратрахеальный) наиболее выражено сенсибилизирующее действие интратрахеального пути. Наиболее частой формой аллергии к антибиотикам у больных бронхообструктивным синдромом является усугубление бронхиальной обструкции. После защиты кандидатской диссертации Е.И.Шмелев был зачислен на должность ассистента кафедры факультетской терапии и в течение 4 лет вел преподавательскую и научно-исследовательскую работу. Тогда же сформирована гипотеза о роли иммунной недостаточности в патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких. Изучению этой проблемы были посвящены следующие 10 лет работы Е.И.Шмелева. В 1977 г. он проходит по конкурсу на должность старшего научного сотрудника Центрального НИИ гематологии и переливания крови в гемотерапевтическую клинику. Цикл работ этих лет посвящен изучению иммунной реактивности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и методам ее лечебной коррекции. Помимо изучения лечебного потенциала известных в то время иммунологически активных препаратов (левамизол, бактериальные вакцины, липополисахариды), автором разработаны и внедрены в практику методы лечебного гемафереза при разных формах ХНЗЛ (плазмаферез, лимфоцитаферез, эритроцита-

ферез). В 1983 г. им защищена докторская диссертация "Иммунокорригирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких. В этот период Е.И.Шмелев активно сотрудничал с научным коллективом, возглавляемым академиком А.Г.Чучалиным, принимая участие во Всесоюзной программе НИР по болезням органов дыхания. В 1987 г. им организовано пульмонологическое отделение в Центральном НИИ туберкулеза РАМН, а в 1990 г. отделение преобразовано в отдел гранулематозных болезней легких, состоящий из 3 клинических отделений (150 коек) и лабораторного сектора. Е.И.Шмелев является руководителем пульмонологической службы 11-й городской клинической больницы, включающей в себя пульмонологический стационар и пульмонологическую поликлинику. С этого времени Евгений Иванович возглавляет этот отдел. Основные направления научных исследований, проводимых под руководством проф. Е.И.Шмелева: интерстициальные болезни легких, ХОБЛ, бронхиальная астма, сочетание туберкулеза легких с неспецифическими болезнями легких, клиническая иммунология, организация пульмонологической службы. Он автор более 300 научных работ, 12 монографий. Под его руководством выполнены 28 кандидатских и 4 докторских диссертации, а в настоящее время на разных этапах ведется работа над 3 докторскими и 5 кандидатскими диссертациями. Основными научными достижениями коллектива, руководимого Е.И.Шмелевым, является разработка программ лечения интерстициальных болезней легких с применением экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез, лимфоцитаферез, эритроцитаферез, экстракорпоральная оксигенация крови, экстракорпоральная модификация лимфоцитов кортикостероидами и цитостатиками), установление закономерностей возникновения и методов лечения микотического поражения легких у больных финальными стадиями фиброзирующего альвеолита, оценка эффективности вакцинации и противовоспалительной терапии больных ХОБЛ, разработка программ бронходилатирующей терапии для больных туберкулезом легких, совершенствование методов коррекции легочной гипертензии у больных ХОБЛ. Лечебная работа проф. Е.И.Шмелева состоит

в систематическом проведении обходов в клинических отделениях отдела, консультациях в пульмонологической поликлинике и клинических разборах. Им ведется педагогическая работа: на базе отдела проходит постоянное обучение 2–3 клинических ординаторов и аспирантов, организован постоянно действующий семинар по ХОБЛ, проводимый для врачей Москвы и Московской области. Он систематически выезжает в областные центры России для чтения лекций по актуальным вопросам пульмонологии. Деятельность Е.И.Шмелева не ограничивается только рамками ЦНИИТ РАМН. С 1990 г. он постоянно участвует в формировании научных программ Национальных Конгрессов по болезням органов дыхания, а в 2001 г. стал президентом 11-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Под руководством председателя правления Российского общества пульмологов акад. А.Г.Чучалина Е.И.Шмелев участвует в формировании национальных стандартов и федеральных программ по ХОБЛ, интерстициальным болезням легких. С 1990 г. он постоянно участвует в ежегодных Конгрессах Европейского респираторного общества, представляя работы, выполняемые под его руководством. Е.И.Шмелев — член редколлегии 4 научных журналов.

Помимо традиционных направлений исследований, проводимых в отделе, возглавляемом Е.И.Шмелевым, в настоящее время ведутся работы по оптимизации применения инвазивных методов в диагностике легочных диссеминаций и лимфаденопатий, хирургического лечения ХОБЛ, лечения термических поражений дыхательных путей, изучению особенностей течения неспецифических заболеваний легких, протекающих в сочетании с туберкулезом.

Коллектив, созданный и руководимый проф. Е.И.Шмелевым, представлен современными пульмонологами, способными решать любые лечебно-диагностические и научные задачи в области пульмонологии.

Редколлегия журнала "Пульмонология" и сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН сердечно поздравляют юбиляра и желают ему счастья, здоровья и дальнейших творческих успехов.

О.А.Цветкова, О.О.Воронкова

Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких

Кафедра госпитальной терапии №1 ММА им. И.М.Сеченова, Москва

О.А.Tsevkova, O.O.Voronkova

System of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих проблем здравоохранения, в первую очередь из-за широкого распространения среди трудоспособного населения, постоянного, неуклонного прогрессирования, частого сочетания этой патологии с другими заболеваниями легких. Ведущим фактором риска возникновения заболевания на текущий момент признано курение. Оценку прогрессирования ХОБЛ необходимо проводить путем сравнения клинических показателей состояния пациента с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) и с биомаркерами воспаления — как специфическими, так и неспецифическими, т. к. прогрессирование заболевания у данной группы больных обусловлено особенностями процессов ремоделирования стенок бронхов. Для оценки возможности медикаментозной терапии влиять на замедление степени прогрессирования заболевания важно изучить динамику уровня провоспалительных цитокинов.

Обострение ХОБЛ чаще всего связано с респираторной вирусной инфекцией, которая клинически приводит к прогрессированию одышки, а функционально сопровождается снижением скоростных показателей функции дыхания.

На сегодняшний день известно, что полем воспаления при ХОБЛ являются мелкие бронхи, бронхиолы и ацинусы, где в результате воспаления слизистой и подслизистого окружения развивается гипертрофия гладких мышц этих структур, утолщение стенок бронхиол и вовлечение в процесс воспаления микроокружения бронхиол, что потенцирует развитие порочного круга воспаления, разрушение межальвеолярных мембран. Способствует персистированию воспаления привлечение к месту первичного повреждения фагоцитарно активных клеток — нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления. Баланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет

степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую обструкцию, и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ.

Цитокины — это гормоноподобные белки, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, мастоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами и другими клетками), обладающие широким спектром биологической активности, осуществляющие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, иммунном и воспалительном ответах, межсистемных взаимодействиях.

Цитокины традиционно делят на интерлейкины (IL-1–IL-15), факторы некроза опухоли (TNF- α и β), фактор, ингибирующий миграцию, интерфероны, хемотаксические факторы, ростовые факторы (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста — ТФР- β , эпителиальные и эндотелиальные факторы роста и т. д.).

По основной направленности действия цитокины делят на провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , ИНФ- α , ФИМ), противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-13, ТФР) и регулирующие иммунный ответ.

Цитокины принято делить по источнику их образования на лимфокины и монокины, однако это подразделение условно, поскольку один и тот же цитокин может синтезироваться клетками нескольких типов.

CD95 (APO-1, Fas-1) — один из специфических поверхностных рецепторов гибели клетки. Экспрессия CD95 (APO-1, Fas-1) на мембране клеток индуцируется рядом провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, интерферонами, TNF- α и т. д. А также цитокины стимулируют увеличение молекул Fas-лиганда на лимфоцитах. Рецепторы "гибели" CD95 существуют в мембраноассоциированной и растворимой формах.

Лиганды CD95 (CD95L, FasL, Apo-1L) экспрессируются в большом количестве активированными Т-клетками, таким образом, одни и те же клетки, которые продуцируют факторы жизни клеток, могут также продуцировать факторы их гибели. CD 95L / CD 95 — молекулярные взаимодействия могут служить

для ограничения экспансии иммунокомпетентных клеток независимо от гемопоэза в местах воспаления.

Ведущая роль в развитии патогенеза воспаления при ХОБЛ отведена нейтрофилам.

Как показывают уже существующие данные, крайне важно соблюдение баланса в регуляции апоптоза нейтрофилов между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, который обеспечивает своевременное устранение "излишних" гранулоцитов после исполнения их функции в очаге воспаления. Если же происходит торможение апоптоза нейтрофилов, то появляется риск развития персистенции воспаления окружающих тканей, т. к. нейтрофилы крайне агрессивно вырабатывают цитокины воспаления, что наблюдается у больных с гнойно-септическими заболеваниями при исследованиях различных маркеров апоптоза в бронхо-альвеолярном лаваже, при биопсии в слизистой бронхов и в крови.

Нейтрофилы и макрофаги — это доминирующие клетки, обнаруживаемые у больных ХОБЛ, в тканях бронхов и паренхимы легких, бронхоальвеолярном лаваже и мокроте. Хотя эти клетки играют важную роль в противомикробной защите, они также могут оказывать значительное воздействие, повреждая стенки бронхов и приводя к ремоделированию посредством секреции протеаз.

Непосредственное влияние на функции моноцитов/макрофагов оказывают различные цитокины посредством стимулирования или ингибирования активности клеток. Среди основных механизмов действия цитокинов следует отметить активацию генов синтеза собственно цитокинов и их рецепторов, продукцию хемотаксических факторов и молекул адгезии (хемокины, интегрины, селектины), экспрессию поверхностных маркеров, обеспечение цитотоксичности (противоопухолевой, противовирусной, антипаразитарной и антибактериальной), активацию молекул главного комплекса гистосовместимости для представления антигена цитотоксическим лимфоцитам. Необходимо учитывать при рассмотрении механизмов воспаления наличие аутокринной и паракринной регуляции функции макрофагов, поскольку большинство цитокинов как продуцируются собственно макрофагами, так и оказывают на них влияние, и к тому же возможен синтез подобных цитокинов другими клетками, но влияние они будут оказывать в первую очередь на макрофаги / моноциты. Еще одно важное свойство цитокинов — это плеiotропность и полифункциональность — одни и те же цитокины могут выполнять разные функции и оказывать влияние на множество других различных клеток. Такие свойства цитокинов обусловлены высокой степенью гомологии в строении разных цитокинов, использование при активации одних и тех же рецепторов или рецепторных субъединиц, использование одинаковых каналов передачи в клетку стимула, различием во вре-

мени между активацией генов цитокинов и их процессингом [1].

Запрограммированная клеточная гибель — естественный процесс, который находится под контролем генетической регуляции. Нейтрофилы имеют самый высокий индекс чувствительности к апоптозу (Bax / Bcl-2), по сравнению с другими иммунокомпетентными клетками, что объясняет их короткий жизненный цикл. При этом нейтрофилы обладают высоким агрессивным потенциалом, направленным в первую очередь на уничтожение бактерий, вирусов, грибов, иммунных комплексов, неопластических клеток, который, однако, в условиях патологии может становиться значимым повреждающим фактором. Апоптоз ограничивает токсический потенциал нейтрофилов, способствуя завершению острого воспалительного процесса.

В развитии и функционировании нейтрофилов можно выделить 3 стадии, когда наблюдаются наиболее существенные различия по готовности клеток к реализации процесса апоптоза: 1) созревание в костном мозге; 2) пребывание в циркуляции; 3) нахождение в тканях, в т. ч. сюда необходимо отнести и экссудативные нейтрофилы (саливарные, перитонеальные, раневые, интраназальные, вагинальные, бронхоальвеолярные) [2].

Установлено, что нейтрофилы костного мозга менее подвержены спонтанному апоптозу *in vitro*, чем циркулирующие нейтрофилы. При исследовании процесса созревания нейтрофилов в костном мозге было обнаружено, что вовремя конечной дифференцировки в зрелые нейтрофилы в клетках значительно уменьшается количество антиапоптотических протеинов Bcl-2 и Bcl-xl и окончательно прекращается экспрессия их мРНК, тогда как уровень проапоптотического гомолога Bcl-2-Bax сохраняется. Исчезновение антиапоптотических гомологов объясняет раннюю смерть зрелых НГ, которые имеют самый высокий индекс чувствительности к апоптозу (Bax / Bcl-2), по сравнению с другими лейкоцитами [3].

Апоптоз нейтрофилов ускоряется взаимодействием Fas-рецептора (Fas / APO-1 / CD95) с Fas-лигандом (FasL), которые непосредственно связаны с индукцией апоптоза в различных клетках [4].

При исследовании нейтрофилов у больных с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями обнаружен интересный факт — наличие высокого процента нейтрофилов (по сравнению со здоровыми людьми) с выраженной экспрессией CD 95 (APO-1, Fas) на мембранах клеток, что означало высокую готовность клеток к реализации апоптоза. Однако при этом обнаружено торможение гибели нейтрофилов по времени (по сравнению с нейтрофилами, CD95-экспрессированными у здоровых людей), что означает наличие несостоятельности иммунитета у больных с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями в связи с дисбалансом между проапоптотическими и антиапоптотическими цитокинами [5].

Установлено, что, помимо индукции апоптоза, растворимый FasL стимулирует хемотаксис нейтрофилов без усиления секреторной активности. Эти факты указывают на новую роль FasL и подвергают сомнению устоявшийся постулат о том, что апоптоз не вызывает воспаления.

Функции Fas-антигена в норме и при патологических процессах в настоящее время являются предметом исследований.

Также важно оценить влияние лекарственной терапии на дисбаланс проапоптотических и антиапоптотических механизмов [6].

Например, давно известно, что при бронхиальной астме основной лечебный эффект глюкокортикоидов заключается в ускорении апоптоза таких гранулоцитов как эозинофилы и тучные клетки. Однако обнаружено обратное влияние глюкокортикоидов на нейтрофилы — замедление процессов апоптоза. Это вероятно, может объяснять не всегда достаточный эффект при лечении глюкокортикоидами тяжелых форм ХОБЛ, что требует дополнительного исследования [7].

Тонкость баланса проапоптотических и антиапоптотических механизмов также подтверждает факт обнаружения противоположных влияний TNF- α на нейтрофилы: с одной стороны, индукция апоптоза через стимуляцию рецепторов гибели на нейтрофилах (TNF R1 — "домен смерти" (p55), TNF R2 (p75); CD95(APO-1, Fas)); а с другой — торможение развития апоптоза через сфингомиелиновый сигнальный путь с экспрессией транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B), регулирующего продукцию антиапоптотических белков [5, 6].

Наряду с проапоптотическим эффектом, TNF- α обладает антиапоптотическим действием на нейтрофилы. Например, инкубация нейтрофилов с TNF- α приводит к снижению их жизнеспособности в ранний период (2–6 ч). Однако добавление TNF- α к нейтрофилам, культивировавшимся до этого более 6 ч, не вызывает ускорения апоптоза, а длительная совместная инкубация (12–24 ч) оказывает антиапоптотическое действие.

Большинство нейтрофилов самостоятельно экспрессируют Fas и FasL и являются наиболее чувствительными среди фагоцитов к быстрому апоптозу *in vitro* после связывания Fas с FasL или моноклональными антителами (МКАТ) анти-Fas. Fas-индуцированный апоптоз нейтрофилов супрессируется глюкокортикоидами, колониестимулирующими факторами (Г-КСФ, ГМ-КСФ), интерфероном- γ (ИФН- γ), TNF- α , бактериальным липополисахаридом (ЛПС) [8].

ГМ-КСФ (гранулоцитарно-моноцитарный — колониестимулирующий фактор) ингибирует TNF- α -индуцированную активацию каспаз и, соответственно, препятствует развитию апоптоза. ГМ-КСФ супрессирует спонтанный и TNF- α -индуцированный апоптоз нейтрофилов. Антиапоптотическое действие ГМ-КСФ не ослабляется с возрастом (в отли-

чие от IL-2 и ЛПС). Предварительная обработка нейтрофилов ГМ-КСФ защищает их от ускоренного апоптоза, вызванного ультрафиолетовым (УФ) облучением. Кроме протективного действия, ГМ-КСФ способен остановить развитие апоптотических изменений в нейтрофилах и вернуть их к нормальному функционированию, будучи добавленным спустя 90 мин после УФ-экспозиции.

Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), ингибируя спонтанный апоптоз зрелых нейтрофилов, одновременно поддерживает их высокую функциональную активность: усиливает хемотаксис, мобилизацию цитозольного кальция, стимулирует фагоцитоз и бактерицидные функции.

Несколько различаются эффекты Г-КСФ и ГМ-КСФ на Fas-индуцированный апоптоз. ГМ-КСФ обладает более выраженным ингибирующим эффектом на Fas-индуцированный апоптоз, чем Г-КСФ, при этом нейтрофилы сохраняют свою функциональную активность. В присутствии же Г-КСФ функции нейтрофилов супрессируются пропорционально степени Fas-апоптоза [9].

IL-8 способен ингибировать спонтанный, Fas- и TNF- α -индуцированный апоптоз нейтрофилов. Влияние IL-8 на спонтанный апоптоз *in vitro* дозозависимо: при низких концентрациях (1–50 пг / мл) супрессирует, при высоких (100–5 000 пг / мл) — не обладает значительным эффектом. Ингибирование Fas-индуцированного апоптоза IL-8 осуществляет через супрессию связывания Fas с FasL.

Показано супрессирующее влияние IL-4 на апоптоз промиелоидных клеток, позволяющее им впоследствии дифференцироваться в нейтрофилы. IL-4 способен также дозозависимо ингибировать апоптоз зрелых нейтрофилов, одновременно активируя в них синтез *de novo* РНК, белков (актина) и стимулируя перестройку цитоскелета клетки.

IL-15 ингибирует апоптоз так же сильно, как и ГМ-КСФ.

IL-10, не влияя на спонтанный апоптоз нейтрофилов, отменяет антиапоптотический эффект ЛПС, действуя как эндогенный ингибитор тирозинкиназ.

Гибель тимоцитов и некоторых других клеток организма под действием глюкокортикоидов является классической моделью апоптоза. Однако в нейтрофилах глюкокортикоиды подавляют апоптоз и поддерживают жизнеспособность клеток до 4 суток. Эффекты глюкокортикоидов специфичны и опосредуются через глюкокортикоидные рецепторы. Предполагают, что их действие основано на способности стимулировать синтез антиапоптотических белков в нейтрофилах [7].

Известно, что уровень некоторых циркулирующих в крови цитокинов воспаления и острофазных белков у пациентов ХОБЛ выше нормы. Пока не исследовалось, как базисная терапия ХОБЛ влияет на их динамику. Задачей исследования *O. Malo et al.* [10] было описать изменения, происходящие в системе взаимодействия некоторых провоспалительных

цитокинов, циркулирующих в крови, во время обострения заболевания у больных ХОБЛ и оценить потенциальный эффект проводимой кортикостероидной терапии. Для этого определяли уровень TNF- α , IL-6 и IL-8 сыворотки крови и СРБ у 10 больных с ХОБЛ тяжелого течения в первые 24 ч госпитализации по поводу внезапно нараставшей дыхательной недостаточности, затем исследование крови проводили повторно при выписке больного и спустя 2 мес. А также была набрана контрольная группа из 8 здоровых человек того же возраста. В результате пациенты с диагнозом ХОБЛ имели значительно выше показатели уровня сывороточного IL-6, по сравнению с группой контроля, и при этом значения концентрации уровня IL-8 в сыворотке крови здоровой группы контроля и у больных ХОБЛ были похожими. Не было статистически значимого изменения ни во время улучшения, несмотря на кортикостероидную терапию, ни спустя 2 мес. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что, во-первых, имеется доказательство наличия системного воспаления во время обострения ХОБЛ, а во-вторых, такое системное воспаление практически значимо не изменилось даже под действием в/в кортикостероидной терапии.

Интересно исследование, проведенное группой испанских ученых (*M. Miravittles et al.*) [11], целью которого было определение роли повышенного уровня сывороточного IL-6 или его растворимого рецептора (sRII-6) в активации системы воспаления у больных с дефицитом α -1-антитрипсина. Обследованы 7 человек с дефицитом α -1-антитрипсина и 23 человека с диагнозом ХОБЛ, но с таким же объемом обструкции по данным ФВД (ОФВ₁ 35,5–38,3 %) и примерно одного возраста (51–63 года), и сравнены показатели сывороточного IL-6 и его растворимого рецептора в этих 2 группах. Оказалось, что у больных с дефицитом α -1-антитрипсина уровень IL-6 сыворотки в среднем составлял 4,7 pg / ml, при этом уровень растворимого рецептора IL-6 — в среднем 129,1 ng / ml, а у больных ХОБЛ с нормальным значением α -1-антитрипсина уровень IL-6 — 4,1 pg / ml, а sRII-6 — 140,8 ng / ml в среднем. И только у одного больного с дефицитом α -1-антитрипсина уровень IL-6 был выше нормы. Таким образом, были обнаружены статистически не значимые различия значений уровня IL-6 и рецептора IL-6 сыворотки крови в обеих группах пациентов, что означает отсутствие разницы между этими показателями. Однако динамическое исследование этих цитокинов на фоне терапии не проводилось.

Повышение уровня IL-8 и онкогена- α регуляции роста (GRO- α), продуцируемых легочным эпителием, фибробластами и альвеолярными макрофагами, может быть спровоцировано воздействием сигаретного дыма, эндотоксином или TNF- α [4]. Некоторые исследования *in vivo* и *in vitro* подтверждают значительную медиаторную роль IL-8 и онкогена- α (GRO) посредством активации хемокинов (CXCR1 и

CXCR2) в индукции нейтрофильного хемотаксиса, эндотелиальной адгезии и дегрануляции [1].

Интересно исследование, проведенное *A. Bhowmik et al.*, где обнаружена положительная корреляция между уровнями IL-6 и IL-8 в мокроте и частотой обострения ХОБЛ и стажем курения [12]. Причем повышение уровня IL-6, и IL-8 в мокроте наблюдалось и в зависимости от стажа курения, и от факта наличия привычки курить на момент исследования, однако не наблюдалось положительной корреляции повышения уровня этих цитокинов в мокроте с показателями исходной функции легких, как было доказано в проведенных ранее исследованиях [13]. Известно, что IL-6 продуцируется бронхиальными макрофагами и, возможно, бронхиальным эпителием, IL-8 нейтрофилами и макрофагами. Однако в этом исследовании наблюдалось отсутствие повышения количества нейтрофилов и макрофагов в мокроте у больных с частым обострением ХОБЛ и при этом обнаруживалось повышение уровней IL-6 и IL-8 в мокроте, что еще раз подтверждает возможность продуцирования этих цитокинов эпителиальными клетками бронхов. Тем не менее исследователи не исключают также помимо факта курения и наличие бактериальной инфекции, которая, возможно, также играет роль в обострении ХОБЛ.

Потеря массы тела — это характерная черта прогрессирования ХОБЛ, связанного с более восприимчивым состоянием к обострению респираторных симптомов, и является независимым предиктором исхода заболевания. Потеря массы тела может происходить за счет различных тканевых компонентов, но потеря мышечной массы скелетной мускулатуры может быть особенно важной из-за страдания дыхательной мускулатуры с потерей ее силы и выносливости. Клинически не выявленная или практически асимптомная потеря массы скелетной мускулатуры может достигать до 25 % у пациентов с нормальной массой тела.

Широко известно, что потеря массы — результат отрицательного энергетического баланса. Гиперметаболическое состояние (некатаболическое) рассматривается как основной механизм, который развивается из-за избытка энергетического расхода, вторично приводящему к повышению потребления кислорода при дыхании ("кислородная цена"), из-за механического препятствия — бронхиальной обструкции. Сниженное потребление энергии — возможно, еще один фактор, влияющий на потерю массы тела. Хотя исследования этого не подтверждают, энергетическое потребление может быть сниженным по метаболическим требованиям. Следовательно, маловероятно, что потеря массы тела при ХОБЛ — это простое снижение питания, адаптация к дефициту потребления энергии.

Легочное воспаление или тканевая гипоксия могут влиять на потерю общей массы тела как непосредственно через медиаторы воспаления, так и опосредованно — катаболически на метаболизм. Эту

возможность подтверждает наличие различных медиаторов воспаления в бронхиальном секрете и наличие инфильтрации воспалительных клеток. Связь между воспалительным статусом и весом остается недоказанной, хотя TNF- α вовлечен как фактор потери веса.

Очень важно понимание механизма потери веса при ХОБЛ, потому что это связано с плохим прогнозом и потому что это является причиной кахексии при тяжелых неонкологических заболеваниях органов дыхания. Кроме того, механизмы, лежащие в основе этого явления, могут быть общими для других воспалительных заболеваний.

В исследовании *A.Abdullah et al.* была выдвинута гипотеза, что потеря мышечной массы может быть связана с доказанным воспалением, катаболическим ответом и тяжестью легочного заболевания. В исследовании определяли мышечную массу и ее взаимосвязь с легочной функцией, уровнем циркулирующих IL-6, TNF- α и их растворимыми рецепторами у пациентов с ХОБЛ [14]. Из 68 пациентов, у которых проводился анализ крови на маркеры воспаления, 29 человек имели дефицит мышечной массы и 39 человек имели нормальную мышечную массу. Значение уровня СРБ было одинаковым у обеих групп и со сниженной мышечной массой, и с нормальной мышечной массой и достоверно ниже, чем у здоровой группы людей. Концентрации IL-6, растворимого рецептора IL-6 и TNF- α и растворимого рецептора TNF- α (I и II типов) были достоверно выше в группе с дефицитом мышечной массы, по сравнению с группой с нормальной мышечной массой. У пациентов с нормальной массой тела и со снижением индекса мышечной массы имели достоверное повышение уровня IL-6, TNF- α и их рецепторов. Концентрации циркулирующих IL-6, TNF- α и их рецепторов у пациентов с нормальной массой тела и со снижением индекса мышечной массы и у пациентов со снижением и массы тела, и мышечной массы не имели достоверных различий.

Данные результаты подтверждают, что наблюдаемое снижение массы тела и мышечной массы связано с воспалительным ответом в организме. Это взаимоотношение было подтверждено обнаружением повышенной циркуляции уровня IL-6, TNF- α и их рецепторов у людей со снижением мышечной массы при нормальном значении индекса массы тела.

Большое значение имеет изучение динамики провоспалительных цитокинов на фоне традицион-

ной базисной бронхолитической терапии, т. к. только в этом случае мы могли бы оценить возможность замедлить прогрессирование воспаления, что является одной из ведущих целей терапии.

Литература

1. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология 1995; 3: 30–44.
2. Симбицев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3 (2): 16–22.
3. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург; 2001.
4. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Клиническая оценка функции лейкоцитов у больных с синдромом бронхиальной обструкции. Астма 2001; 2 (1): 128–129.
5. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов. Аллергол. и иммунол. 2001; 2 (1): 53–67.
6. Stockley R.A. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: s49–s52.
7. de Boer W.I. Cytokines and therapy in COPD. Chest 2002; 121 (5): 431–436.
8. Hsieh S.C., Huang M.N., Tsai C.Y. et al. The expression of genes modulating programmed cell death in normal human polymorphonuclear neutrophils. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 233 (3): 700–706.
9. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС; 2002.
10. Malo O., Saulea J., Busquets X. et al. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55: 114–120.
11. Miravittles M., Campos F., de la Roza C. et al. Importance of serum interleukin-6 as a mediator of systemic inflammation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (5): 1608–1613.
12. Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax 2000; 55: 114–120.
13. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumour necrosis factor in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 530–534.
14. Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (8): 1414–1418.

Поступила 11.10.04
© Цветкова О.А., Воронкова О.О., 2005
УДК 616.24-036.12-092

Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия ИЗ и СР РФ, Екатеринбург

Leshchenko I.V., Esaulova N.A.

Summary of international clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease

В докладах рабочей группы экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального института сердца, легких и крови "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких" (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) [1, 2], опубликованных в 2001 и 2003 гг., и практического руководства для врачей Российского респираторного общества "Хроническая обструктивная болезнь легких" [3] указано, что отличительная особенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — прогрессирующее течение заболевания с частично обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов риска, главным из которых является курение, протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. "Золотым стандартом" в диагностике ХОБЛ признается спирографическое исследование, ведущая роль в котором принадлежит отношению объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) [1–3]. Авторы многочисленных международных и отечественных публикаций справедливо считают бронходилататоры препаратами 1-й линии для лечения больных ХОБЛ [1–4]. Во время ремиссии ХОБЛ предпочтение отдается пролонгированным бронхолитикам, которые назначаются больным начиная со II стадии заболевания (среднетяжелое течение). При обострении ХОБЛ рекомендуется применение бронходилататоров короткого действия независимо от стадии болезни. Что же касается применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у больных ХОБЛ, то до настоящего времени на страницах различных клинических рекомендаций, посвященных ХОБЛ, нет единого мнения по поводу показаний к назначению иГКС и оценки их эффективности [1–4].

В 2004 г. опубликованы руководство Британского торакального общества по ХОБЛ [4] и совместные

рекомендации Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) под названием "Стандарты для диагностики и лечения ХОБЛ" [5, 6].

Вопросы эпидемиологии ХОБЛ

В основу рекомендаций легли исследования *NHANES 3*, которые проводились в США с 1988–1994 гг. среди пациентов в возрасте от 25 до 75 лет [7]. В данном исследовании установлена прямая связь с курением: среди заболевших ХОБЛ 14,2 % составляли курильщики, 6,9 % — бывшие курильщики, 3,3 % — никогда не курившие. Среди женщин курящие составляли 13,6 %, бывшие курильщицы — 6,8 % и никогда не курившие — 3,1 % [7]. У мужчин и женщин установлена одинаковая связь ХОБЛ с курением. Менее чем у 50 % обследованных ХОБЛ диагностирована после проведенной спирографии [8]. Распространенность ХОБЛ среди мужчин значительно выше, чем среди женщин, и связана с возрастом. Показано, что этим заболеванием страдают 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1]. Риск развития ХОБЛ связан с социально-экономическими причинами и низким уровнем жизни [9]. В будущем ожидается увеличения распространенности заболевания, не только из-за увеличения курящего населения, но и из-за роста популяции [10].

Уровень смертности при ХОБЛ очень низкий у людей младше 45 лет и существенно увеличивается с возрастом. Смертность при ХОБЛ занимает 4-е место в мире, к 2020 г. ожидается, что она будет находиться на 3-м месте [11]. Существенные изменения произошли в уровне смертности за последние 20 лет среди женщин: смертность увеличилась с 20,1 на 100 тыс. населения в 1980 г. до 56,7 на 100 тыс. в 2000 г. За эти же годы уровень смертности среди мужчин увеличился с 73,0 до 82,6 на 100 тыс. населения [8]. В экономически развитых странах матери-

альные расходы на ХОБЛ превышают затраты на бронхиальную астму (БА), 75 % из которых приходится на расходы, связанные с госпитализацией при обострении ХОБЛ [12].

Диагностика и классификация ХОБЛ

Клинико-анамнестическими признаками ХОБЛ являются следующие симптомы:

- кашель с отделением мокроты;
- одышка;
- факторы риска (курение, профессиональные вредности, поллютанты, редко наследуемый дефицит α_1 -антитрипсина).

Наиболее важным диагностическим признаком ХОБЛ является не полностью обратимое ограничение воздушного потока. У больных старше 35 лет с вышеперечисленными симптомами необходимо проведение спирографии с бронхолитическим тестом, где отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ после применения бронхолитика короткого действия свидетельствует о наличии у больного ХОБЛ [6–8]. Эксперты рекомендаций *ERS / ATS* приводят спирометрическую классификацию ХОБЛ [5], которая дает четкие понятия о тяжести болезни. Авторы цитируемого документа полагают, что в дополнение к контролю показателя $ОФВ_1$ необходимо контролировать индекс массы тела (ИМТ) и выраженность одышки. ИМТ рассчитывается делением массы тела (в кг) на рост (в $м^2$). $ИМТ < 21 \text{ кг}/м^2$ повышает риск смертности.

В табл. 1 приведена классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии. Обращает на себя внимание факт, что эксперты рекомендаций *ERS / ATS* по ХОБЛ справедливо считают характерным для ХОБЛ только постбронходилатационное снижение соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$.

Шкала одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) [13]:

0 — одышка возникает только при чрезмерных физических нагрузках;

1 — отмечаются короткие эпизоды одышки при подъеме на гору или при быстрой ходьбе;

2 — одышка заставляет идти медленнее других людей одного возраста или заставляет делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности;

3 — одышка заставляет остановиться при ходьбе на 100 м или через несколько минут подъема;

4 — одышка возникает при одевании и раздевании и делает невозможным выход из дома.

Наиболее важным вопросом дифференциальной диагностики у больных ХОБЛ является дифференциальная диагностика ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), которые подробно освещались в руководствах по ХОБЛ [1–6]. Одним из ведущих дифференциально-диагностических признаков ХОБЛ и БА является обратимость бронхиальной обструкции. Известно, что у больных ХОБЛ после приема бронхолитика прирост $ОФВ_1$ составляет $< 12 \%$ и ≤ 200 мл от исходного, а у пациентов с БА он, как правило, $> 15 \%$ и > 200 мл [1–3]. Помощь в сомнительных случаях диагностики ХОБЛ и БА могут оказать следующие признаки, идентифицирующие БА [4]:

- увеличение $ОФВ_1$ больше чем на 400 мл в ответ на ингаляцию бронходилататором короткого действия или
- увеличение $ОФВ_1$ больше чем на 400 мл через 2 нед. лечения преднизолоном 30 мг в сутки в течение 2 нед.

У больных с ХОБЛ показатели $ОФВ_1$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ в результате лечения не достигают нормальных величин.

Лечение больных ХОБЛ вне обострения

В рекомендациях экспертов *ERS / ATS* подчеркивается, что развитие ХОБЛ можно предупредить, что это заболевание, которое необходимо лечить, и в результате лечения возможно добиться снижения темпов его прогрессирования [5, 6].

Бронхолитические средства

В декларативных документах по ХОБЛ подтверждается ведущее значение бронхорасширяющих препаратов в лечении ХОБЛ, назначаемых по потребности или регулярно, для профилактики или уменьшения симптомов заболевания. Эксперты рекомендаций *ERS / ATS* подчеркивают, что, несмотря на различия в механизме действия бронходилататоров, самым важным является их способность вызывать расслабление мускулатуры бронхов и способствовать прохождению воздуха в легкие [5, 6]. Увеличение значения $ОФВ_1$ может быть незначительным, но это сопровождается увеличением объема легких с уменьшением остаточного объема легких, что приводит к отсутствию развития приступа во время физической нагрузки. Разница в значениях ЖЕЛ может существенно влиять на повышение переносимости физических нагрузок [14, 15]. Этот эффект наблюдается, когда спирометрические показатели больше средних значений.

Таблица 1
Классификация степени тяжести ХОБЛ по данным спирометрии

Степень тяжести	Постбронходилатационное соотношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$	$ОФВ_1$
В группе риска находятся те пациенты, которые курят или когда-то курили, с кашлевым синдромом, отделяемой мокротой и наличием одышки или семейного анамнеза		
	$> 0,7$	$\geq 80 \%$
Легкая степень тяжести	$\leq 0,7$	$\geq 80 \%$
Средняя степень тяжести	$\leq 0,7$	50–80 %
Тяжелая	$\leq 0,7$	30–50 %
Крайне тяжелая	$\leq 0,7$	$< 30 \%$

Во всех опубликованных руководствах, посвященных ХОБЛ, антихолинергические препараты (АХП) признаны средствами выбора для лечения данного заболевания [1–5], т. к. единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является холинергический тонус. Напомним, что в норме бронхи находятся под влиянием определенного парасимпатического тонуса, что выражается в их небольшом сужении, при этом проходимость бронхов не нарушается. При ХОБЛ бронхи изначально анатомически сужены, поэтому за счет изменения геометрии дыхательных путей холинергический тонус имеет большое значение для их проходимости. У больных ХОБЛ холинергический тонус увеличивает обструкцию изначально суженных бронхов, поэтому назначение АХП оказывает более выраженное воздействие на анатомически измененные бронхи, чем на нормальные. Ингаляционные АХП: ипратропиум бромид (ИБ) и тиотропиум бромид (ТБ), воздействуя на 3 типа мускариновых рецепторов, вызывают блокаду M_1 - и M_3 -рецепторов и бронходилатацию; напротив же, блокада M_2 -рецепторов, сопровождающаяся усилением высвобождения ацетилхолина, вызывает противоположный эффект. Неодинаковые периоды полудиссоциации (время, за которое половина препарата отделяется от рецептора) ТБ и ИБ от различных типов мускариновых рецепторов свидетельствуют о кинетической селективности тиотропия [16]. Авторами показано, что ТБ примерно в 100 раз медленнее отделяется от M_1 - и M_3 -рецепторов, чем ИБ [16, 17]. Отделение как ТБ, так и ИБ от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_1 - и M_3 -рецепторов. Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом: $M_3 > M_1 > M_2$. Более длительное действие ТБ, по сравнению с ИБ, связано с его более медленным отделением от M_3 -рецепторов. Благодаря этому ТБ обладает бронхорасширяющим действием до 36 ч, что делает его идеальным препаратом для применения 1 раз в сутки [18]. Мускариновые рецепторы могут быть вовлечены в воспалительный ответ ХОБЛ. АХП предотвращают влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В₄ и могут уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ [19]. Преимущественное влияние ТБ на M_3 -рецепторы, возможно, обеспечивает его дополнительное небронхорасширяющее действие и является одним из механизмов снижения числа обострений ХОБЛ при длительном его применении. Доказано, что длительное и регулярное лечение ТБ помимо бронхолитического действия у больных ХОБЛ приводит к стабильному сокращению феномена легочной гиперинфляции и поэтому к уменьшению одышки и повышению физической работоспособности [20, 21]. Исследования последних лет, посвященные изучению ТБ при ХОБЛ, позволили установить ряд новых свойств препарата, обеспечивающих его дополнительные преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами, применяю-

щимися для лечения больных ХОБЛ. Показано, что длительная терапия ТБ приводит к достоверно большему уменьшению числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, по сравнению с длительной терапией иГКС, и позволяет продлить время до 1-го обострения. Сокращение числа, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, лечившихся ТБ, приводит к достоверному уменьшению потребности в антибиотиках (АБ) и системных глюкокортикостероидах (сГКС), по сравнению с группой пациентов ХОБЛ, пользующихся ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [22, 23].

ИБ и ТБ обладают незначительной оральной биодоступностью и минимальным системным и побочными эффектами. Они не вызывают кардиотоксического действия и при повторном применении тахифилаксии.

Говоря о побочных эффектах АХП, следует отметить, что АХП могут увеличивать риск развития прокатита и глаукомы.

К другим незначительным побочным эффектам относятся:

- сухость во рту;
- металлический вкус во рту;
- закрытоугольная глаукома (очень редкое осложнение, которое может возникать при применении больших доз препарата);

Парадоксальная бронхоконстрикция может возникнуть у больных с БА, но не у больных с ХОБЛ.

Известно четыре 1-годичных и два 6-месячных двойных слепых контролируемых исследования. ТБ 18 мкг 1 раз в день (через сухой порошковый капсульный ингалятор ХандиХалер®) сравнивали с плацебо [17] (обычное лечение, кроме других холинолитиков), ИБ 40 мкг 4 раза в день [24] и сальметеролом 50 мкг 2 раза в день [25, 26]. В ходе этих исследований, которые цитировались ранее в отечественной литературе [27, 28], доказано превосходство ТБ, по сравнению с плацебо, ИБ и сальметеролом, во влиянии на клинические симптомы, показатели спирометрии и качества жизни у больных ХОБЛ. Обращается внимание, что АХП могут улучшать дыхательную функцию в течение 3-месячного периода, по сравнению с плацебо [29].

Ценность ТБ для лечения больных ХОБЛ, особенно с тяжелым течением заболевания, увеличивается и за счет порошковой формы доставки лекарственного средства ХандиХалера®. В клинических исследованиях показано, что ХандиХалером® могут пользоваться больные со значениями ОФВ₁ до 16 %_{долж.} [30]. Научить больного пользоваться ХандиХалером® несложно, причем знания сохраняются длительное время после обучения. Доказано, что пользоваться ХандиХалером® легче, чем дозированным аэрозолем [31].

Таким образом, в рекомендациях ERS / ATS не без оснований сказано, что ТБ улучшает качество жизни, уменьшает количество обострений и госпитализаций по сравнению с плацебо [5].

Таблица 2
Эффективность бронхолитической терапии и иГКС при ХОБЛ

Показатель	ОФВ ₁	ЖЕЛ	Одышка	Качество жизни	Обострение	Способность выполнять физическую нагрузку	Прогрессирующее снижение ОФВ ₁	Смертность	Побочные эффекты
β_2 -агонисты к. д.	Да (A*)	Да (B*)	Да (A)	Данных нет	Данных нет	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Иногда
ИБ	Да (A)	Да (B)	Да (A)	Нет (B)	Да (B)	Да (B)	Нет	Данных нет	Иногда
β_2 -агонисты д. д.	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (B)	Нет	Данных нет	Редко
ТБ	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (A)	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Редко
иГКС	Да (A)	Данных нет	Да (B)	Да (A)	Да (A)	Данных нет	Нет	Данных нет	Иногда
Т	Да (A)	Да (B)	Да (A)	Да (B)	Данных нет	Да (B)	Данных нет	Данных нет	Выражены

Примечание: * — уровни доказательности, разработанные National Heart, Lung and Blood Institute (США).

В табл. 2 представлены данные об эффективности бронхолитической лекарственной терапии и иГКС при ХОБЛ: β_2 -агонистов короткого действия (β_2 -агонистов к. д.), ИБ, β_2 -агонистов длительного действия (β_2 -агонистов д. д.), ТБ, теофиллинов (Т). Эффективность оценивалась по уровням доказательности (по GOLD): A, B, C, D [1]. Из табл. 2 следует, что у больных ХОБЛ бронходилататоры длительного действия, по сравнению с бронходилататорами короткого действия и иГКС, оказывают более доказанное позитивное влияние на одышку и ЖЕЛ, что подчеркивает исключительно важное значение пролонгированных бронхолитиков как препаратов 1-й линии для лечения больных со стабильным течением ХОБЛ.

Преимущество ТБ над β_2 -агонистами д.д. (сальметеролом и формотеролом) у больных ХОБЛ установлено в нескольких исследованиях [25, 26]. В случаях недостаточного контроля над течением болезни рекомендуется комбинированное лечение бронхолитиками, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести (II стадия) [1–6]. Обосновано, что комбинация β_2 -агонистов д.д. и ИБ ведет к уменьшению количества обострений, по сравнению с монотерапией [32]. Наиболее оптимальной представляется комбинация ТБ и формотерола. В настоящее время пока имеются единичные исследования, которые свидетельствуют о преимуществе комбинированного применения ТБ и формотерола, по сравнению монотерапией каждым из этих препаратов [33]. В работе *Zuwallack R.L. et al.* [34] установлено, что комбинация β_2 -агонистов д.д. и теофиллина приводит к значительным позитивным изменениям в спирографии, по сравнению с каждым из них в отдельности. Добавление бронходилататоров длительного действия с одним механизмом действия к регулярной терапии бронходилататором длительного действия с другим механизмом действия способствует улучшению течения ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия через небулайзер на дому проводится при необходимости назначения высоких доз бронхолитиков (тяжелое состояние больного), при отсутствии необходимого сотрудничества с больным, невозможности применения дозированных аэрозолей, при субъективном предпо-

чтении больным небулайзера. При стабильном состоянии больного не доказано преимущества между бронхолитической терапией небулизированными растворами и дозированными аэрозолями. Для уточнения необходимости ингаляционной небулайзерной терапии необходим мониторинг пикфлоуметрии в течение 2 нед. с продолжением небулайзерной терапии при наличии значительного улучшения показателей [35].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Как правило, показанием для назначения иГКС является необходимость вызвать регресс клинических симптомов и улучшить самочувствие у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. Однако в 3-летнем исследовании было доказано, что иГКС существенно не влияют на изменение показателей ОФВ₁ при любой тяжести заболевания и практически не действуют на реактивность бронхов при стабильном течении ХОБЛ. Темп прогрессирующего ухудшения бронхиальной проходимости при этом не замедлялся [36–37]. В то же время, в исследовании *ISOLDE* отмечено увеличение ОФВ₁ в первые 3 мес. лечения флутиказоном в дозе 500 мкг 2 раза / сут. [36]. При длительном применении иГКС происходит статистически достоверное увеличение числа нейтрофилов и уменьшение числа тучных клеток в биоптатах слизистой дыхательных путей, что может явиться причиной обострения ХОБЛ инфекционного генеза. В этих работах было представлено, что чаще всего используют высокие дозы иГКС. Определено, что длительный прием иГКС больными ХОБЛ сопровождается уменьшением частоты и тяжести обострений, улучшением качества жизни [36–39].

По мнению экспертов документа *ERS / ATS*, ингаляционная терапия ГКС рассматривается в качестве дополнения к применяемым регулярно бронхолитическим препаратам длительного действия и показана больным с ОФВ₁ < 50 %_{долж.} (тяжелое / крайне тяжелое течение ХОБЛ), повторными обострениями заболевания, требующими приема хотя бы 1 раз в год АБ и оральных ГКС, и проявляющимся ухудшением самочувствия [39]. При назначении иГКС необходимо убедиться, что пациент способен правильно пользоваться ингаляторами. По возмож-

Таблица 3

Медикаментозные схемы лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания [5, 6] с дополнениями

Степень тяжести	Лекарственные средства
Легкая	β_2 -агонист к. д. или ИБ, или комбинация β_2 -агониста к. д. и ИБ (по требованию)
Среднетяжелая	ТБ + β_2 -агонист к. д. (по требованию) или β_2 -агонист д. д. + ИБ, или комбинация β_2 -агониста к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ + β_2 -агониста д. д. + комбинация β_2 -агониста к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ + β_2 -агонист д. д. + Т + комбинация β_2 -агонист к. д. и ИБ (по требованию)
Тяжелая	ТБ + β_2 -агонист д. д. ± Т + ИГКС + комбинация β_2 -агонист к. д. и ИБ (по требованию) или ТБ ± Т + комбинация ИГКС и β_2 -агонист д. д. + комбинация β_2 -агониста к. д. + ИБ (по требованию)

ности необходимо рекомендовать комбинированную ингаляционную терапию.

Эффективность комбинированной терапии ИГКС и бронходилататорами длительного действия установлена неоднократно в виде уменьшения симптомов заболевания и улучшения функции легких. Наилучший эффект развивался у больных с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$, поэтому были сделаны выводы, что комбинированная терапия в данном случае — оптимальный способ лечения (по сравнению с монотерапией) [40–43].

В табл. 3 дана медикаментозная схема лечения больных ХОБЛ вне обострения заболевания.

При комментировании схем лекарственной терапии ХОБЛ обращает на себя внимание, что ингаляционные длительно действующие бронхолитики, в частности ТБ, составляют основу лечения больных ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением. Среди короткодействующих бронхолитиков, рекомендуемых к применению "по требованию", фиксированная комбинация β_2 -агониста к.д. и ИБ (Беродуал), обладая потенцирующим бронхолитическим действием, может применяться чаще других ситуационных бронхолитиков. Высокая клиническая и фармакоэкономическая эффективность применения комбинации β_2 -агониста к.д. и ИБ доказана ранее в собственных исследованиях, в работах отечественных и зарубежных авторов [44–48].

Оценка эффективности терапии и качества жизни пациента

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

На основании ответов пациентов ХОБЛ можно оценить эффективность лечения и состояние качества жизни пациента.

Некоторые другие лекарственные средства

Муколитическая / антиоксидантная терапия занимает более скромное место в лечении больных ХОБЛ, по сравнению с бронхолитическими и кортикостероидными препаратами. Регулярное использование этих препаратов существенно не влияет на легочную

функцию. В Кокрановской библиотеке имеется статья о роли данных лекарственных средств (ЛС) в уменьшении количества обострений ХОБЛ [49]. В большом проспективном исследовании установлено, что применение N-ацетилцистеина способствует снижению числа обострений ХОБЛ [50].

Вакцинация противогриппозной вакциной способна уменьшить тяжесть течения и смертность у больных ХОБЛ примерно на 50 % [51]. Пожилым больным ХОБЛ рекомендуется вакцинация, содержащая убитые или инактивированные вирусы [52]. Вакцинация антипневмококковой вакциной показана лицам с высоким риском развития пневмококковой инфекции [53].

Лечение больных с обострением ХОБЛ

Развитие обострений болезни является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ нарастает интенсивность симптоматики заболевания и ухудшается прогноз болезни.

Не существует общепринятой классификации обострения ХОБЛ. В рекомендациях экспертов *ERS/ATS* предлагается классификация обострения ХОБЛ, основанная на клинических проявлениях эпизодов обострения и их исходах [5, 6]:

- ступень (уровень) 1: лечение в домашних условиях;
- ступень (уровень) 2: госпитализация в стационар;
- ступень (уровень) 3: необходима респираторная поддержка.

Факторами риска развития обострения ХОБЛ [5, 6] являются:

- инфекция [54, 55]: вирусная (*Rhinovirus spp.*, *Influenza*), бактериальная (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas spp.*);
- вредные факторы окружающей среды;
- загрязненный воздух;
- длительная кислородотерапия;
- неэффективная легочная реанимация.

Рецидивы обострения ХОБЛ возникают в 21–40 % случаев.

Факторы риска рецидивирующих обострений ХОБЛ включают в себя следующее [56–61]:

- низкие показатели ОФВ_1 ,
- увеличение потребности в бронхолитиках и ИГКС,

- предыдущие обострения ХОБЛ (> 3 в течение последних 2 лет),
- ранее проводимая антибактериальная терапия (АБТ, преимущественно ампициллином),
- наличие сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, коронарная недостаточность, почечная или / и печеночная недостаточность).

При лечении больных с обострением ХОБЛ врачом обязательно должны быть оценены следующие обстоятельства: степень тяжести ХОБЛ, наличие сопутствующей патологии и тяжесть предыдущих обострений.

Диагностика обострения ХОБЛ основывается на определенных клинических и диагностических критериях (табл. 4).

Стандартная терапия обострения ХОБЛ включает в себя применение бронхолитиков, кортикостероидов, антибиотиков. Продолжительность лечения составляет 2–4 нед. Этот критерий используется для оценки эффективности лечения. Другие критерии эффективности лечения обострения ХОБЛ включают в себя оценку периодов ремиссии болезни и их длительность, количество госпитализаций, визитов к врачу, число дней нетрудоспособности, оценку качества жизни.

Лечение больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях (ступень 1) [1–6]

1. Образование больных. Необходимо проверить технику применения ингаляторов и спейсера.
2. Применение β_2 -агонистов к.д. и / или ИБ, и / или комбинации β_2 -агонистов к.д. и ИБ при помощи

спейсера — 2–4 дозы, или небулайзера — 2 мл — по требованию;

- если больной не получал ранее, обсудить вопрос о назначении β_2 -агонистов д.д. [62, 63].
3. Глюкокортикостероиды (доза может изменяться):
 - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
 - обсудить возможность назначения иГКС [66] (в зависимости от тяжести течения ХОБЛ — *прим. автора*).

4. АБ могут быть использованы у больных при появлении гнойной мокроты и / или увеличении ее количества [54, 56, 67, 68]. Выбор АБ может основываться на результатах локальных бактериологических исследований мокроты.

Применяются амоксициллин, ампициллин (парентерально — *прим. автора*), цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксима аксетил), доксициклин, макролиды [69, 70] (азитромицин, кларитромицин). При отсутствии эффекта от первоначально назначенной АБТ рекомендуется амоксициллин / клавуланат [70] (в частности при локальной распространенности β -лактамаз), респираторные фторхинолоны [71, 72] (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Лечение больных с обострением ХОБЛ в стационарных условиях

Существует всего несколько клинических исследований, в которых авторы пытались объективно оценить критерии госпитализации больных с обострением ХОБЛ. Основными показаниями к госпитализации являются тяжелая гипоксемия и гиперкап-

Таблица 4
Клинические признаки и объем диагностического обследования при обострении ХОБЛ [5, 6]

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3
Анамнез заболевания			
Сопутствующая патология*	+	+++	+++
Частые обострения	+	+++	+++
Степень тяжести	Легкая / средняя	Средняя / тяжелая	Тяжелая
Физикальные данные			
Гемодинамика	Стабильная	Стабильная	Стабильная/нестабильная
Участие дыхательной мускулатуры, тахипноэ	Нет	++	+++
Сохранение симптомов после проведения терапии	Нет	++	+++
Диагностические исследования			
Сатурация кислорода	Да	Да	Да
Газы крови	Нет	Да	Да
Рентгенография грудной клетки	Нет	Да	Да
Анализ крови**	Нет	Да	Да
Определение концентрации ЛС в сыворотке крови***	При необходимости	При необходимости	При необходимости
Окраска мокроты по Граму и бактериологическое исследование мокроты	Нет****	Да	Да
ЭКГ	Нет	Да	Да

Примечание: + — маловероятно; ++ — вероятно; +++ — очень вероятно; * — сопутствующие заболевания, которые утяжеляют обострение ХОБЛ (ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная или / и печеночная недостаточность); ** — анализы крови включают в себя клинический анализ, определение электролитов, почечные и печеночные пробы; *** — определяется, если больной принимает теофиллины, варфарин, карбамазепим, дигоксин; **** — определяется, если больной принимает АБ.

ния. К группе высокого риска для госпитализации относятся предыдущие вызовы СМП в течение 7 дней, количество доз небулизированных бронхолитиков, использование дома ингаляций кислорода, прием аминофиллина, ГКС, АБ [73, 74].

Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ [5, 6]:

- больные с высоким риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (пневмония, аритмия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и / или печеночная недостаточность);
- резистентность к ранее проводимой амбулаторной терапии;
- усиление одышки;
- нарушение сна из-за усиления симптомов;
- гипоксемия;
- гиперкапния;
- нарушение сознания;
- невозможность пациента обслуживать себя;
- неуточненный диагноз.

Лечение госпитализированных больных с обострением ХОБЛ (ступень 2) [1–6]

1. Бронходилататоры: β_2 -агонисты к.д. и / или ИБ, и / или комбинации β_2 -агонистов к.д. и ИБ при помощи спейсера — 2–4 дозы, или небулайзера — 2 мл — по требованию [62, 63].
2. Ингаляции кислорода, если насыщение крови кислородом (SatO_2) < 90 %.
3. Глюкокортикостероиды:
 - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
 - при невозможности приема ГКС внутрь назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;
 - возможно назначение иГКС через дозированный ингалятор или небулайзер [66].
4. АБ могут быть использованы у больных при появлении гнойной мокроты и / или увеличении ее количества [54, 56, 67, 68]. Рекомендуется выбор АБ основывать на результатах локальных бактериологических данных.

Применяются амоксициллина / клавуланат [70], респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [71, 72].

При подозрении на *Pseudomonas spp.* и / или другие *Enterobacteriaceae spp.*, рассматривается вопрос о назначении комбинированной АБТ с активностью против *Pseudomonas spp.* (ципрофлоксацин, цефтазидим и другие АБ с активностью против *Pseudomonas spp.*) [54].

Показания для лечения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–6]:

- угроза развития острой дыхательной недостаточности или ее наличие;
- полиорганная дисфункция (шок, почечная, печеночная недостаточность, нарушение сознания);

- гемодинамические нарушения;
- прогрессирующее снижение PaO_2 (< 55 мм рт. ст.), повышение PaCO_2 (> 45 мм рт.ст.), несмотря на оксигенотерапию.

Лечение пациентов с обострением ХОБЛ в условиях ОРИТ (ступень 3) [1–6]

1. Оксигенотерапия.
2. Вентиляционная поддержка (инвазивная или неинвазивная).
3. Бронходилататоры: β_2 -агонисты к.д. и / или ИБ, и / или комбинации β_2 -агонистов к.д. и ИБ при помощи спейсера — 2–4 дозы, или через небулайзер — 2 мл — каждые 2–4 ч.
4. Возможно применение β_2 -агонистов д.д.
5. Глюкокортикостероиды:
 - преднизолон 30–40 мг / сут. внутрь в течение 10–14 дней [64, 65];
 - при невозможности приема ГКС внутрь назначается эквивалентная доза ГКС внутривенно до 14 дней;
 - возможно назначение иГКС через дозированный ингалятор или небулайзер [66].
6. АБ. Рекомендуется выбор АБ основывать на результатах локальных бактериологических данных.

Применяются амоксициллина / клавуланат [70], респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [71, 72].

При подозрении на *Pseudomonas spp.* и / или другие *Enterobacteriaceae spp.* рассматривается вопрос о назначении комбинированной АБТ с активностью против *Pseudomonas spp.* (ципрофлоксацин, цефтазидим и другие АБ с активностью против *Pseudomonas spp.*) [54].

Обращает на себя внимание то, что, в отличие от Федеральной программы по ХОБЛ [3], в схемах АБТ больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар и в ОРИТ, отсутствуют цефалоспорины II–III генераций, за исключением цефалоспорины с антисинегнойной активностью [5, 6].

Вентиляционная поддержка

Несколько контролируемых исследований установили преимущество неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [75–77]. Данные выводы были сделаны на основе длительности пребывания в стационаре, смертности, частоты интубаций.

Показания для неинвазивной искусственной вентиляции легких [1–6]

1. Тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальным движением передней брюшной стенки.
2. Частота дыхания > 25 / мин.
3. Ацидоз (pH < 7,35) и гиперкапния (PaCO_2 > 45 мм рт. ст.).

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 № 013013/01-2001
Состав: 10 мл ингаляционной дозы содержит действующее вещество:
ипратропия бромид — 20 мкг, фенотерол гидробромид — 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:

119048, Москва, ул. Дonsкая 29/8, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 01
E-mail: info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Показаниями для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) являются [1–6]:

1. Неэффективность НВЛ или отказ больного от НИВЛ.
2. Остановка дыхания, нарушение сознания.
3. Тяжелая одышка с участием вспомогательных мышц и парадоксальным движением передней брюшной стенки.
4. Частота дыхания > 35 / мин.
5. Тяжелая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 40$ мм рт.ст.).
6. Тяжелый ацидоз ($\text{pH} < 7,25$).
7. Гипотония, нарушения сердечного ритма.
8. Наличие осложнений (тяжелая пневмония, обширный пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии).

Критерии выписки больных с ХОБЛ из стационара [1–6]:

- возвращение симптомов заболевания к исходным симптомам вне обострения (включая нормальный образ жизни);
- стабильные показатели гемодинамики;
- нормализация оксигенации крови;
- минимальная суточная потребность в короткодействующих бронхолитиках по требованию;
- способность пациентов долечиваться амбулаторно;
- пациенты способны спать и принимать пищу без одышки;
- прекращенная парентеральная терапия в течение 12–24 ч;
- пациент понимает и может самостоятельно продолжать лечение;
- у пациента имеются условия для дальнейшего наблюдения и лечения дома.

Больные, которые однажды побывали в ОРИТ, в т. ч. находившиеся на искусственной вентиляции легких, переводятся в группу риска неблагоприятного прогноза ХОБЛ. Эти пациенты нуждаются в наблюдении медицинским персоналом в течение последующих 4 нед. после выписки. Во время наблюдения за больными осуществляется следующие мероприятия:

- оценка изменения симптомов заболевания;
- оценка необходимости в кислородотерапии;
- дополнительное обследование, если в предыдущий раз были выявлены какие-то нарушения или отклонения;
- дополнительное разъяснение различных методов лечения.

Профилактика обострения ХОБЛ

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что отказ от курения, вакцинация против гриппа и оптимальная бронхолитическая терапия и ГКС в сочетании с β_2 -агонистами д.д. (при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ) обуславливают снижение частоты и степени тяжести обострений ХОБЛ.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: April 2001. NIH Publication No. 2701. 1–100.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: update 2003 (www.goldcopd.com).
3. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа.) Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: 2004.
4. NICE Guideline №12. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Thorax 2004; 59 (suppl. 1): 1–232.
5. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2004. www.thoracic.org/COPD.
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932–946.
7. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1683–1689.
8. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2002; 51: 1–16.
9. Vestbo J., Prescott E., Lange P., and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1530–1535.
10. Prescott E., Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 737–741.
11. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
12. Sullivan S.D., Ramsey S.D., Lee T.A. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117: 5S–9S.
13. Mahler D.A., Rosiello R.A., Harver A. et al. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements on respiratory sensation in obstructive airway disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 1229–1233.
14. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 542–549.
15. 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.
16. Disse B., Speck G., Rominger K. et al. Tiotropium (Spiriva™): Mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci. 1999; 64: 457–464.
17. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
18. *On L.S., Boonyongsunchai P., Webb S. et al.* Function of pulmonary neuronal m² muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1320–1325.
 19. *Profita M., Giorgi R., Sala A. et al.* Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients [abstract 264]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 20s.
 20. *Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S.* Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
 21. *O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
 22. *Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group.* Tiotropium reduces COPD exacerbations: the MISTRAL study [abstract 3203]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
 23. *Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group.* Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations [abstract 3204]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
 24. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
 25. *Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al.* Health outcomes following six months' treatment with once-daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
 26. *Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium and salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
 27. *Синопальников А.И.* Тиотропия бромид — новый антихолинэргический препарат длительного действия. *Рус. мед. журн.* 2003; 22 (194): 1256–1261.
 28. *Фисенко В.П.* Тиотропия бромид (Спирива) — новый М-холиноблокатор для лечения хронических обструктивных болезней легких. *Пульмонология* 2003; 4: 100–104.
 29. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
 30. *Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. et al.* Effective delivery of particles with the HandiHaler® dry powder inhalation system over a range of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *J. Aerosol Med.* 2001; 14 (3): 309–315.
 31. *Dahl R., Backer V., Ollgaard B. et al.* Assessment of patient performance of the HandiHaler® compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 1126–1133.
 32. *van Noord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A. et al.* Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 878–885.
 33. *van Noord J.A., Aumann J., Janssens E. et al.* Comparison of once-daily tiotropium, twice-daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A320.
 34. *Zuwallack R.L., Mahler D.A., Reilly D. et al.* Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661–1670.
 35. *Boy J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al.* European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.
 36. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
 37. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
 38. *The Lung Health Study Research Group.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
 39. *Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
 40. *Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
 41. *Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al.* Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: (8): 1084–1091.
 42. *Lyseng-Williamson K.A., Keating G.* Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1 (4): 273–283.
 43. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
 44. *Лещенко И.В., Лившиц В. Р., Романовских А.Г. и др.* Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита. *Тер. арх.* 2002; 3: 38–40.
 45. *Лещенко И.В.* Значение бронхорасширяющей терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* 2004; 6 (10): 738–742.
 46. *Шмелев Е.И., Хмелькова Н.Г., Абукириков А.Ф.* Применение небулайзера при лечении беродуалом больных с обострением хронического обструктивного бронхита. *Тер. арх.* 2000; 3: 26–28.
 47. *Cochrane G.M.* Compliance with nebulized therapy. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (51): 383–384.
 48. *Smaldone G.C.* Current performance of nebulizers. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (51): 380–382.
 49. *Poole P.J., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001287.
 50. *Poole P., Black P.* Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271.
 51. *Nichol K.L., Baken L., Nelson A.* Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.

52. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P. *et al.* Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 1999; 282: 137–144.
53. Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccinations of elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2437–2447.
54. Adams S.G., Anzueto A. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Sem. Respir. Infect.* 2000; 15: 234–247.
55. Fagon J.Y., Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients; the role of pulmonary infections. *Sem. Respir. Infect.* 1996; 11: 109–118.
56. Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. *et al.* EOLO study group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistics regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
57. Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.
58. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. for the DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
59. Aaron S.D., Vandermeheen K.L., Clinch J.J. *et al.* Measurement of short-term changes in dyspnea and disease specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688–696.
60. Janson D.I. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122: 1633–1637.
61. Grossman R., Mukherjee J., Vaughan D. *et al.* The Canadian Ciprofloxacin health economic study group. A 1-year community based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131–141.
62. Emerman C.L., Cydulka R.K. Effect of difficult albuterol dosing regimens in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive disease. *Ann. Emerg. Med.* 1997; 29: 474–478.
63. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S. *et al.* Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1736–1744.
64. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 456–460.
65. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. *et al.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407–412.
66. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. *et al.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
67. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. *et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
68. Saint S.K., Bent S., Vittinghoff E. *et al.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
69. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., De Salvo M.C. *et al.* Three-day azithromycin 500 mg q.i.d. vs 10-day clarithromycin 500 mg b.i.d. for acute exacerbation of chronic bronchitis in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A269.
70. Anzueto A., Fisher C.L., Busman T. *et al.* Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
71. Gotfried M.H., De Abate A., Fogarty C. *et al.* Comparison of 5-day, short course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 97–107.
72. Wilson R., Kubin R., Ballin I. *et al.* Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 501–513.
73. Kessler R., Faller M., Fourgaut G. *et al.* Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 158–164.
74. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R. *et al.* Risk factors for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002–1007.
75. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
76. BTS Guideline. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57: 192–211.
77. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliot M., Ram S.F. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J* 2003; 326: 185–189.

Поступила 15.06.05
© Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., 2005
УДК 616.24-036.12-07-08

Л.В.Капилевич, Е.Ю.Дьякова, Т.Н.Зайцева, А.Э.Сазонов, И.С.Лещева,
А.В.Носарев

Экспериментальные модели в изучении механизмов развития аллергического бронхоспазма

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

L.V.Kapilevich, E.Yu.Diakova, T.N.Zaitseva, A.E.Sazonov, I.S.Leshcheva, A.V.Nosarev

Experimental models for investigating mechanisms of allergic bronchospasm

Введение

Механизмы развития бронхоспастических состояний и пути их коррекции активно изучаются во всем мире, но проблема бронхиальной астмы (БА) остается далекой от разрешения. Несмотря на достигнутые успехи за последние 30 лет в России в 3 раза увеличился уровень заболеваемости БА, около 5 % взрослого населения и до 10 % детей страдают этим заболеванием [1, 2].

Изучение механизмов аллергического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, лежащих в основе БА, в эксперименте на животных позволяет глубже понять механизмы этих процессов у человека. Поэтому экспериментальные животные широко используются для изучения физиологии и патофизиологии дыхательных путей, включая исследование клеточного и гуморального ответа на введение аллергена.

В литературе описан целый ряд экспериментальных моделей БА у животных, которые используются для изучения различных аспектов патогенеза и апробации новых способов лечения. В то же время каждая модель имеет определенные особенности, которые ограничивают сферу ее использования.

На сегодняшний день актуальность такого рода работ вновь возрастает в связи с обнаружением новых маркеров БА — в т. ч. цитокинов, интерлейкина-5 (ИЛ-5) и т. д. — и, соответственно, новых направлений исследования патогенеза БА и поиска патогенетически обоснованных методов лечения.

Способы моделирования бронхоспастических состояний у экспериментальных животных

Еще в 1-й половине XX в. учеными было продемонстрировано, что у животных можно вызвать астмоподобные симптомы, применяя мускарин, пилокарпин [3]. Meltzer в 1910 г. [цит. по 15] отметил сходство проявлений анафилаксии у морских свинок и БА человека и предложил этих животных в качестве удобной модели для изучения БА. С тех пор над морской свинкой наиболее часто проводят опыты в экспериментальной ал-

лергологии [3], и в наше время большинство зарубежных и отечественных ученых предпочитают изучать именно это животное при моделировании БА. Кроме морских свинок, в качестве объекта исследования используют кроликов, мышей, крыс, кошек и обезьян. У всех этих животных шоковым органом при анафилаксии являются легкие.

Исследования проводятся 2 путями: когда эксперименты ставятся на сенсibilизированном животном, а изменения оценивают по состоянию крови (биохимические, иммунологические показатели), составу бронхоальвеолярного лаважа, или патоморфологически [4–8], или же эксперименты проводятся на отдельно взятом органе, клеточном конгломерате, культуре клеток, полученных от сенсibilизированных животных [9–13]. Исследования 1-го из названных направлений в литературе представлены гораздо шире. В качестве антигена используются овальбумин, лошадиная сыворотка, пневмоцитотоксическая сыворотка. Разработано несколько моделей с их использованием.

В 1937 г. Каллос и Пэйджл сенсibilизировали морских свинок чужеродным белком, а затем подвергали их действию аэрозоля из 10–20%-ного раствора того же белка [14].

Е.С.Разовская и Ф.Н.Штеренсон [14] 3-кратно сенсibilизировали морских свинок весом 200–400 г подкожными инъекциями 0,2–0,4 мл 25%-ной взвеси яичного белка в физиологическом растворе (промежутки между инъекциями — 3–4 дня). Через 14–21 день животные помещались в камеру и подвергались действию аэрозоля из этой же взвеси. Спустя несколько минут после начала ингаляции у морских свинок появляется экспираторная одышка. Затруднение дыхания нарастает в течение ближайших минут, и, если контакт с антигеном не прекращается, животное гибнет в асфиксических судорогах. Повторная ингаляция на выживших морских свинок влияния не оказывает. При вскрытии наблюдается

сильная эмфизема с участками ателектаза, густой, вязкий секрет с фибриноидными свертками в просвете бронхов. При гистологическом исследовании обнаруживается массивная инфильтрация эозинофилами перибронхиальной ткани, межальвеолярных перегородок и подслизистой бронхов.

В модели БА, по *P.Andersson* (1980 г.) [цит. по 11], группу белых крыс-самцов весом 180–200 г 2 дня подряд надо sensibilizировать подкожным введением 10 мкг овальбумина, разведенного в 0,5 мл раствора, содержащего 100 мг Al (ОН₃). Спустя 3 нед. ингалировать разрешающую дозу 0,03%-ного овальбумина в концентрации 0,8–1 мл / мин до появления признаков бронхоспазма.

Существуют различные модификации метода *Andersson*, например на мышах. Мыши активно иммунизируются в 1-й и 14-й дни внутрибрюшинными инъекциями 100 мкл физиологического раствора, содержащего 20 мкг овальбумина и 2 мг алюминия. На 24, 25 и 26-й дни мыши подвергаются действию аэрозоля — 1%-ного овальбумина в физиологическом растворе, в течение 20 мин [15, 16].

В других исследованиях предлагается иная схема моделирования: в 1-й день мышам внутрибрюшинно sensibilizируют инъекциями раствора с 10 мкг овальбумина и 1 мг гидроксида алюминия. С 14-го по 21-й дни ежедневно проводят ингалиции овальбумином [17].

По методу *В.В.Желтвая* в модификации *В.И.Бабича* [18], в качестве антигена используется нормальная лошадиная сыворотка. Морские свинки sensibilizируются 0,1 мл нормальной лошадиной сыворотки внутрибрюшинно. Затем 0,1 мл лошадиной сыворотки с убитой вакциной БЦЖ вводится трижды подкожно с интервалом в 24 ч. Следующие 14 дней морские свинки подвергаются ингалиции лошадиной сывороткой в течение 30 мин в камере (1,0 мл сыворотки на каждое животное). По истечении этого срока на 21-й и 28-й дни sensibilizации опять проводятся ингалиции.

Кроме лошадиной сыворотки, применяли также свиную сыворотку. Ее вводили кроликам трехкратно 1 раз в неделю под кожу в дозе 1 мл / кг. Через 7 дней та же доза антигена, вводимая внутривенно, вызвала аллергическую реакцию [19].

Нормальная сыворотка может быть использована как антиген для sensibilizации кошек. Подопытным животным 3 дня подряд подкожно вводят нормальную сыворотку по 0,1 мл на 1 кг массы тела. Аллергический бронхоспазм можно получить введением разрешающей дозы антигена (1 мл / кг) на 12-й день от начала иммунизации [20].

На кроликах разработана модель БА с использованием пневмоцитотоксической сыворотки. Донорами сыворотки являются крысы, их иммунизируют экстрактом легких кролика. Получают сыворотку, титр которой в реакции связывания комплемента: ++++ в разведении 1 : 80. Полученную сыворотку вводят 6 раз внутривенно и дважды в виде ингалиции

аэрозолем с интервалом в 3 дня в дозе 0,3 мл на 1 кг веса животного. При гистологическом исследовании легких: мелкие бронхи спазмированы, многие просветы альвеол эмфизематозы, в некоторых участках ткань находится в состоянии гиповентиляции или ателектаза. В некоторых ателектических участках — очаговые кровоизлияния и скопление лейкоцитов, преимущественно эозинофилов. Межальвеолярные перегородки утолщены и инфильтрированы гистиоцитами и эозинофилами, стенки многих артерий утолщены [21].

В экспериментах на обезьянах в качестве антигена применяли экстракт *Ascaris suum*. Ингаляция животных этим экстрактом вызывала типичную IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности, с дегрануляцией тучных клеток и бронхоконстрикцией [22].

Некоторые исследователи для sensibilizации животных использовали разведенный в изотоническом растворе хлорида натрия с равным количеством вазелинового масла белок куриного яйца (1 : 5). Этот раствор вводили подкожно по 0,5 мл крысам-самцам массой 0,18–0,22 кг [23].

Исследования, выполненные на экспериментальных моделях, позволили получить целый ряд новых данных о патогенезе БА, о вовлечении отдельных звеньев иммунной системы, морфофункциональных параллелей и метаболических расстройствах при данном заболевании. В таблице представлена сравнительная характеристика основных экспериментальных моделей бронхоспастических состояний.

Патоморфология легких при моделировании бронхоспастических состояний у животных

Наибольшее число работ, выполненных на экспериментальных моделях БА, посвящены изучению морфологических изменений, происходящих при развитии этого патологического состояния.

На моделях БА на морских свинках и кроликах с использованием в качестве антигена овальбумина и пневмоцитотоксической сыворотки было выявлено увеличение эозинофилов, лимфоцитов в крови, в бронхоальвеолярной жидкости и в ткани легкого. Средняя толщина стенки трахеи, тоже определяемая микрометрическим методом, также была увеличена [8, 24]. На гистологических препаратах ткани легких морских свинок с БА соотношение реснитчатых клеток к бокаловидным составляло 1 : 3. Среди эпителиальных клеток отмечено преобладание эпителиоцитов с признаками дистрофии (отсутствие ресничек на апикальной стороне, грубая зернистость в цитоплазме, глыбчатость хроматина, пикноз ядра). Базальная мембрана извита и местами утолщена. В собственной пластинке слизистой оболочки — мощный отек, скопление отечной жидкости наблюдается под базальной мембраной и периваскулярно. Полнокровие сосудов отмечается на всем протяжении собственной пластинки слизистой оболочки, эндотелиальные клетки в капиллярах набухшие,

Сравнительная характеристика экспериментальных моделей бронхоспастических состояний

Объект (животное)	Аллерген	Способ введения аллергена	Источник информации
Морские свинки	Яичный белок	Подкожные инъекции и последующая единичная провокационная ингаляция	Саркисов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М., 1960. — 780 с.
Морские свинки	Нормальная лошадиная сыворотка с убитой вакциной БЦЖ	Внутрибрюшинные инъекции, подкожные инъекции и ингаляции	Ющик Л.В. Активность некоторых ферментов ткани легких морских свинок при модельном процессе бронхиальной астмы // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — Львов, 1986. С. 26–27.
Крысы	Овальбумин	Подкожные инъекции и последующая единичная провокационная ингаляция	Елисеева Е.В. Реакция нитроксидсинтазы и тучных клеток органов дыхания при действии адренэргических веществ при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1997. — 26 с.
Крысы	Белок куриного яйца, разведенный в изотоническом растворе хлорида натрия с равным количеством вазелинового масла	Подкожные инъекции	Бурый А.А. Содержание глутатиона в ткани легких в кинетике сенсибилизации // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — Львов, 1986. С. 10–11.
Мыши	Раствор овальбумина	Внутрибрюшинные инъекции и ингаляции	CD23 exhibits negative regulatory effects on allergic sensitization and airway hyperresponsiveness / Haczk A., Takeda K., Hamelmann E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. Vol. 161, № 3. P. 952-960.
Мыши	Раствор овальбумина с алюминием	Внутрибрюшинные инъекции и последующие ингаляции	Cytokine manipulation in animal models of asthma / Romain A., Pauwels, Guy J., et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. Vol. 156, № 4. P. 78–81.
Кролики	Свиная сыворотка	Подкожные инъекции и провокационное внутривенное введение	Базанов Г.А., Смирнов В.В., Табакова Т.Д. Некоторые показатели крови кроликов при сенсибилизации // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — Львов, 1986. С. 17–18.
Кролики	Пневмоцитотоксическая сыворотка	Внутривенное введение и провокационная ингаляция	Брусиловский Е.С. Экспериментальное воспроизведение бронхиальной астмы с применением пневмоцитотоксической сыворотки // Цитотоксины в современной медицине. — Киев, 1966. С. 155–162.
Коты	Нормальная лошадиная сыворотка	Подкожные инъекции	Воробьева Т.В. Исследование бронхоспазмолитической эффективности препарата Витурид в условиях аллергического бронхоспазма // Астма. — 2003. Т. 4, № 1. С. 68.
Обезьяны	Экстракт <i>Ascaris suum</i>	Ингаляции	Microarray profile of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma / Jun Zou, 1 Simon Young, 1 Feng Zhu et al. // BioMed Central Ltd Genome Biol. — 2002. № 3. P. 1–13.

отмечается стаз полиморфоядерных лейкоцитов внутри сосудов. Зоны локализации клеточного инфильтрата сочетаются с эксфолиацией бронхиального эпителия в просвете бронха. Мышечные волокна собственной пластинки слизистой оболочки гипертрофированы [25].

Описанные изменения характерны для воспалительного процесса, который сопровождает развитие БА в легких экспериментальных животных и к тому же характеризуется интенсивной инфильтрацией эозинофилов, особенно в фазу поздней реакции астматического ответа [26]. Эозинофильная инфильтрация продолжается до 48 ч после провокационной ингаляции антигеном, при этом обнаруживается временное увеличение ряда апоптотических клеток и ядерного антигена в альвеолах [8].

Также при гистологическом изучении легких зафиксировано увеличение уровня гиалина в плазме, в бронхоальвеолярной жидкости и в легочной ткани [8, 27].

В модельных исследованиях *in vitro* было показано, что очищенные продукты эозинофилов и стимулированные эозинофилы повреждают респираторный эпителий [24, 28]. Большой основной протеин,

к примеру, вызывает отслоение эпителиальных клеток и нарушает движение ресничек, обнажая базальную мембрану. Исследование бронхиальной ткани методом иммунофлуоресценции выявляет депозиты большого основного протеина в местах повреждения эпителия. Повреждение эпителия, вызываемое продуктами эозинофилов, может приводить к повышению проницаемости слизистой и нарушению ее осмолярности. При этом за счет воздействия на афферентные чувствительные окончания нервов может увеличиваться высвобождение нейропептидов, таких как субстанция П, которые обладают потенциальной бронхоконстрикторной активностью [29]. Десквамация и деструкция клеток дыхательного эпителия могут также приводить к потере продуцируемого эпителием релаксирующего фактора, вызывающие гиперчувствительность гладких мышц бронхов [22, 24].

В биоптатах кожи морских свинок с БА были обнаружены электронномикроскопические изменения. В условиях сенсибилизации в дерме морских свинок отмечена дезорганизация ее составных элементов, проявляющаяся незначительным расслоением ультраструктур на электронносветлые и электронноплотные компоненты, с повышенной

насыщенностью лейкоцитами, Т-лимфоцитами, тучными клетками. Наблюдается разволокнение коллагеновых фибрилл, в отдельных случаях выявляется лизис коллагеновых волокон. В стенке капилляров отмечены нарушения контактов между эндотелиоцитами и разрушения базальной мембраны. В просвете капилляров обнаруживаются явления гиперагрегации и гемолиза эритроцитов, выявляются "тени" эритроцитов и хлопьевидные массы белков. Во время приступа в дерме животных происходит резкое расслоение ультраструктур, в капиллярном русле выявляются сдвиги эритроцитов, многие эритроциты имеют неправильную форму и содержат разрыхленные и распадающиеся мембраны. Плазма крови представлена избытком электронноплотного хлопьевидного материала, обрывками цитоплазмы и разрушенными ядрами клеток [30].

Yang Z.W. et al. [31] предложили для оценки морфологических изменений у морских свинок с БА использовать измерение *star volume* стереометрическим методом, у сенсibilизированных свинок этот объем был втрое выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, проведено большое количество исследований, посвященных гистопатологическим и морфологическим изменениям при экспериментальной БА. Надо отметить, что обнаруженные исследователями изменения в значительной степени сходны с патоморфологической картиной у больных БА.

Иммунологическая характеристика экспериментальной БА

Иммунологическим аспектам БА уделяется большое внимание в модельных исследованиях на животных, однако в этом вопросе остается еще много неясного.

Некоторые исследователи отмечают увеличение ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИФγ в бронхоальвеолярной жидкости и в ткани легкого морских свинок, крыс с экспериментальной БА [17, 32]. Доказано, что при воздействии ИЛ-13 и ИЛ-8 у животных с моделью БА повышает гиперреактивность дыхательных путей на воздействие гистамина и их воспаление [35, 49]. У овальбумин-сенсibilизированных мышей отмечается повышение уровня IgE, IgG1. Применение антител CD23 у CD23-избыточных мышей позволило снизить уровень IgE и IgG1, эозинофилии, нормализовать гиперреактивность бронхов. Эти изменения сопровождались повышением ИФγ и снижением ИЛ-4 [15].

Schuster M. et al. [35] изучали миграцию лимфоцитов в легочную ткань у овальбумин-сенсibilизированных кроликов. Они обнаружили увеличение количества CD4, CD8, ИЛ-2, натуральных киллеров методом РИА в бронхоальвеолярной жидкости и в ткани легкого.

Поскольку у человека в клетках бронхиального эпителия NO повышает продукцию ИЛ-8, исследователями была сделана попытка изучить участие эн-

догенного оксида азота в воспалении и гиперреактивности воздухоносных путей в эксперименте и вовлечение в этот процесс ИЛ-8 у морских свинок. При воздействии озоном в бронхоальвеолярной жидкости повышалось содержание нейтрофилов и ИЛ-8, а ингибитор NO-синтазы предотвращал эти изменения [34].

Проведенные исследования с использованием моноклональных антител к ИЛ-5 и рецептору ИЛ-5 показали, что анти-ИЛ-5 терапия, помимо редукции эозинофильного воспаления, может приводить к снижению гиперреактивности дыхательных путей при астме и улучшать функцию легких. Однако в исследованиях на морских свинках с экспериментальной БА было замечено, что для блокирования гиперреактивности дыхательных путей необходимы более высокие дозы препаратов моноклональных антител к ИЛ-5, чем для блокирования эозинофильного воспаления [11, 36].

Для выявления принципиальной возможности гладких мышц (ГМ) бронхов экспрессировать рецепторный комплекс к ИЛ-5 в препаратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был проведен анализ мРНК α-цепи рецептора ИЛ-5. Оказалось, что в ГМ бронхов как сенсibilизированных, так и не сенсibilизированных животных присутствует экспрессия мРНК рецептора ИЛ-5 (α-цепи). Экспрессия мРНК в ГМ бронхов животных, оцениваемая в процентах по отношению к экспрессии мРНК глицерид-3-фосфат дегидрогеназы, составила $36 \pm 12\%$; $p < 0,05$ [9]. Более того, было показано, что для развития бронхиальной гиперчувствительности критичными являются ИЛ-5 и ИЛ-4, но не эозинофилы или IgE [9, 37], т. е. ИЛ-5 лиганд-рецепторное взаимодействие на гладких мышцах дыхательных путей может вызывать гиперчувствительность независимо от эозинофил-индуцированного повреждения тканей.

C.D.Wegner et al. [38] проводили исследование влияния адгезивных молекул на воспаление при БА. В эксперименте на обезьянах использовались моноклональные антитела к рецепторам адгезивных молекул. Было показано, что у животных уменьшается количество эозинофилов в бронхиальном дереве в ответ на ингаляцию аллергена. Также отмечалось достоверное ограничение повышения бронхиальной гиперчувствительности после аллергенного провоцирования. Это позволило предположить, что цитокины оказывают сильное влияние на адгезивные молекулы.

Электрическое стимулирование блуждающего нерва экспериментальных морских свинок вызывало как бронхоконстрикцию, так и брадикардию. У контрольных животных пилокарпин уменьшал вагус-зависимую бронхоконстрикцию, стимулируя нейрональные мускариновые рецепторы М, а галламин потенцировал бронхоконстрикцию, блокируя эти рецепторы. У сенсibilизированных животных, которые не получали моноклональных антител к

ИЛ-5 (МА-5), эти эффекты были заметно снижены, подтверждая дисфункцию рецептора M_2 . У морских свинок с экспериментальной БА на фоне введения МА-5 эффекты, как пилокарпина, так и галламина, были такими же, как и у контрольных животных, демонстрируя нормальную функцию рецепторов M_2 . Введение МА-5 селективно тормозило миграцию эозинофилов в легкие, оцениваемую по составу бронхоальвеолярного лаважа [39].

На пассивно иммунизированных морских свинках было показано, что фактор активации тромбоцитов (ФАТ) — самый сильный хемотаксический фактор и в реакциях *in vivo* увеличивает количество эозинофилов при аллергических реакциях. А назначение антагонистов ФАТ предотвращает эозинофильную инфильтрацию в легкие свинок, вызванную антигеном [40].

Метаболические расстройства при моделировании БА в эксперименте

На морских свинках исследовались показатели функционального состояния кожи. Измерения проводились на предварительно депилированной коже живота животных в межприступный период, во время приступа и после приступа через 24 ч [41]. Перед измерением кожа протиралась ватой, смоченной дистиллированной водой. Контролем служили интактные животные. Во время приступа БА наблюдается сдвиг рН кожи в щелочную сторону ($7,09 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), в контроле — $6,63 \pm 0,07$), уменьшение величины окислительно-восстановительных потенциалов ($17,25 \pm 7,77$ мВ ($p < 0,05$), в контроле — $50,38 \pm 6,69$ мВ) и удлинение времени обесцвечивания раствора щелочи ($56,61 \pm 5,81$ с ($p < 0,05$), в контроле — $31,16 \pm 1,54$ с). Через 24 ч после приступа наблюдается дальнейшее изменение показателей. Эти данные свидетельствуют о нарушении трофических процессов в коже животных и снижении ее защитных свойств при модельном процессе БА.

Также в опытах на свинках изучалась активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), α -гидроксibuтиратдегидрогеназы (α -ГБДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГлТ) ткани легких при модельном процессе БА. Активность ферментов измерялась в единицах на 1 г белка. На высоте приступа активность ЛДГ оставалась на уровне внеприступного периода — $315,6 \pm 17,8$, активность γ -ГлТ была ниже контрольного уровня — $2,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) (контроль — $4,6 \pm 0,3$). Наблюдалось снижение и других исследуемых ферментов: α -ГБДГ — $183,7 \pm 6,6$ ($p < 0,05$) (контроль $225,9 \pm 8,9$); КФК — $201,1 \pm 5,1$ ($p < 0,05$) (контроль — $391,7 \pm 17,7$); ЩФ — $63,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) (контроль — $85,2 \pm 3,7$); АлТ — $3,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) (контроль — $5,6 \pm 0,5$); АсТ — $98,4 \pm 4,9$ ($p < 0,05$) (контроль — $126,8 \pm 5,8$). Выявленные изменения активности ферментов под-

тверждают представления об анаэробизации обмена веществ при аллергии [18].

Активность тех же ферментов изучались в коже морских свинок. Во внеприступный период наблюдалось уменьшение активности ферментов, во время приступа БА активность ферментов в коже увеличивалась [42].

Этими же авторами исследовалась активность ферментов сыворотки крови, ткани гипоталамуса и надпочечников морской свинки при БА. Было выявлено, что во внеприступный период активность α -ГБДГ и γ -ГлТ сыворотки крови возрастала, активность КФК снижалась, во время приступа активность α -ГБДГ, γ -ГлТ, АлТ и АсТ снижалась, а ЩФ и КФК — повышалась. В ткани гипоталамуса во внеприступный период активность всех исследуемых ферментов (ЛДГ, КФК, ЩФ, АлТ, АсТ, γ -ГлТ) снижалась, во время приступа активность всех ферментов повышалась. В ткани надпочечников во внеприступном периоде наблюдалось снижение активности ЩФ, АлТ и γ -ГлТ, активность же КФК повышалась, во время приступа БА наблюдалось снижение активности ЛДГ, КФК, активность α -ГБДГ и γ -ГлТ повышалась [6, 43].

На свинках с БА, моделируемой по методу Желтая—Бабица, было показано, что уровень основного обмена у экспериментальных животных (оценивался по методу С.Н. Голубевой, 1959 [цит. по 13], по потреблению кислорода на 1 кг массы тела в сутки) повышен — $1\,324,1 \pm 30,4$ л / кг ($p < 0,01$) (контроль — $872,9 \pm 15,4$ л / кг), при проведении терапии церулоплазмином отмечено снижение до $1\,020,2 \pm 24,5$ л / кг [5]. Одним из механизмов эффективности влияния церулоплазмينا при БА является стимуляция окислительных процессов и повышение тем самым основного обмена. При экспериментальной БА в крови понижается концентрация адреналина — $0,23 \pm 0,02$ мкг / л ($p < 0,001$) (контроль — $0,43 \pm 0,02$ мкг / л) и норадреналина — $0,80 \pm 0,02$ мкг / л ($p < 0,05$) (контроль — $1,12 \pm 0,03$ мкг / л), эти показатели также нормализуются при терапии церулоплазмином [44].

На сенсибилизированных крысах-самцах было выявлено уменьшение содержания в легочной ткани общего глутатиона с $0,34 \pm 0,018$ мМ / г до $0,11 \pm 0,08$ мМ / г ($p < 0,05$) на 3-й день сенсибилизации и возврат показателя к 21-му дню к норме ($0,39 \pm 0,002$ мМ / г) [23].

Было определено, что развитие сенсибилизации у морских свинок сопровождается увеличением содержания общих липидов в сыворотке крови с максимальной выраженностью на 3-и сут. сенсибилизации — до $13,2 \pm 0,6$ мМ / л, при контроле — $4,8 \pm 0,3$ мМ / л ($p < 0,001$). На 3-и сут. сенсибилизации содержание общих липидов в большинстве исследованных тканей (мозга, миокарда, легких, печени, тонкого кишечника, селезенки, почек) было увеличено, причем наиболее существенно — в ткани мозга (с $24,6 \pm 0,8$ до $36,7 \pm 1,9$ мкМ / г ткани, $p < 0,001$) [4]. При этом содержание фосфолипидов в сыворотке

крови уменьшается на 3-и сут. на 28,1 % от величины контроля, на 12-е сут. — на 63,9 % ($p < 0,001$). В тканях динамика содержания фосфолипидов была различной: на 3-и сут. в миокарде оно увеличивалось на 34 %, в печени — на 17,7 %, в почках — на 39,2 %, а в мозге, легких и селезенке, напротив, уменьшалось. На 12-е сут. содержание фосфолипидов уменьшается во всех тканях, за исключением почек [45].

При изучении содержания в крови фосфорсодержащих соединений у сенсibilизированных кроликов было выявлено уменьшение в процессе сенсibilизации неорганических фосфорсодержащих соединений: до сенсibilизации — $6,0 \pm 1,0$ мМ / л, через 3 нед. — $3,8 \pm 0,1$ мМ / л ($p < 0,05$). Количество органических фосфорсвязанных соединений, составляющих в норме $6,39 \pm 1,1$ мМ / л, в 1-ю нед. увеличивалось до $10,6 \pm 0,5$ мМ / л ($p < 0,05$), затем уменьшалось до $2,6 \pm 0,5$ мМ / л ($p < 0,05$) перед разрешающей инъекцией антигена. Содержание общего числа фосфорсвязанных соединений уменьшалось вдвое: от $12,3 \pm 1,4$ мМ / л — до эксперимента, до $6,5 \pm 0,5$ мМ / л ($p < 0,05$) — на 3-ю нед. после сенсibilизации [19].

При моделировании состояния гиперреактивности дыхательных путей у крыс-самцов с помощью ингаляционного введения аллергена (овальбумина) было обнаружено дозозависимое увеличение продукции окиси азота эпителиоцитами бронхов. С нарастанием степени повреждения эпителиального пласта увеличивается ферментативная активность его клеток [46].

Оценка бронхоконстрикторных и бронхолитических эффектов фармакопрепаратов на экспериментальных моделях

У сенсibilизированных морских свинок отмечается развитие гиперреактивности гладких мышц воздухоносных путей на воздействие гистамина, что проявляется в значительном снижении пороговых концентраций и увеличении максимальной амплитуды сокращения. Реакции на холинергические и β_2 -адренергические воздействия при этом практически не меняются [25]. При инкубации изолированных сегментов сенсibilизированных морских свинок с ИЛ-5 наблюдается повышение реактивности сегментов на гистамин [10]. Некоторые исследователи считают, что усиление гистаминергических реакций ГМ бронхов связано с тонусом блуждающего нерва и основным большим протеином эозинофилов. В экспериментах на сенсibilизированных морских свинках выявлялось снижение гиперреактивности дыхательных путей на действие гистамина при ваготомии, блокировании притока эозинофилов и нейтрализации основного большого протеина эозинофилов [47].

На морских свинках также было изучено влияние ограничения питания на антиген-индуцированную бронхоконстрикцию, количество воспалительных

клеток и уровни кортизола и катехоламинов в плазме крови. У голодающих животных были повышены уровни эпинефрина (на 30 %) и кортизола (на 33 %), но понижен уровень норэпинефрина, наблюдалось значительное понижение (на 60 %) максимального бронхоконстрикторного ответа. У сытых и голодающих животных, которым вводили полиэтиленгликоль-400, наблюдалось снижение антиген-индуцированной бронхоконстрикции и эозинофилии [7].

Для изучения изменений электрических свойств гладкомышечных клеток (ГМК) у овальбумин-сенсibilизированных морских свинок были использованы стеклянные микроэлектроды [48]. Мембранный потенциал покоя (МПП) ГМК интактных животных составлял $-40,4 \pm 0,5$ мВ. 27 % всех клеток показали регулярную спонтанную электрическую активность (амплитуда — 2–20 мВ). 44 % клеток показали нерегулярные флуктуации МПП, а остальные клетки не показали электрической активности. Сенсibilизация животных вызывала небольшое, но значимое ($p < 0,001$) повышение МПП до $-43,1 \pm 0,9$ мВ. Ежедневное ингалирование сенсibilизированных животных аэрозолем овальбумина в течение 2 нед. вызывало значительное уменьшение МПП до $-27,8 \pm 0,8$ мВ ($p < 0,001$). Повторяющиеся ингаляции в течение 5 нед. вызывали дальнейшее уменьшение МПП ГМК воздухоносных путей до $-22,6 \pm 0,7$ мВ ($p < 0,001$). Ответы на гистамин (0,1 мМ) и изопреналин (5 мкМ) сопровождалось изменением МПП и были более выражены в воздухоносных путях сенсibilизированных свинок. Эти исследования подтверждают, что изменения электрической активности гладкомышечных клеток при БА может играть важную роль в патогенезе заболевания.

Распределение β -адренергических рецепторов в легких интактных морских свинок и свинок с экспериментальной БА было исследовано с помощью аутордиографического метода [49]. У свинок с БА плотность β -адренорецепторов в легочной ткани была понижена, по сравнению с контролем: на 23,73 % — в гладких мышцах бронхиол, на 18,65 % — в гладких мышцах бронхов, на 23,53 % — в эпителии бронхиол, на 14,23 % — в эпителии бронхов и на 17,16 % — в альвеолярном эпителии. Снижение плотности адренорецепторов, хотя и не признается большинством авторов в качестве патогенетического механизма БА, может служить фактором, обуславливающим снижение чувствительности бронхов к катехоламинам.

T. Takizawa [50] показал, что новый антиаллергический препарат, 7-[3-[4-(2-хинолинилметил)-1-пиперазинил]-пропокси]-2,3-дигидро-4Н-1,4-бензоцианил-3-один (VUF-K-8788) ингибирует гиперплазию эпителиальных клеток воздухоносных путей, периваскулярный отек и эозинофильную инфильтрацию паренхимы легких овальбумин-сенсibilизированных морских свинок, а кроме того — адгезию эозинофилов на эндотелиальных клетках пупочной вены человека. Таким образом, ингибиторный эффект VUF-K-8788 на адгезию эозинофи-

лов может способствовать предотвращению поздней фазы астматического периода и инфильтрации эозинофилами в экспериментальной модели БА на морских свинках.

На сенсибилизированных нормальной сывороткой кошках изучалось влияние препарата Витурид [20]. В условиях β -адренергического дисбаланса, вызванного пропранололом, значительно повышается реакция на специфический антиген. При этом Витурид устраняет гиперреактивность бронхиальных мышц, наблюдается и выраженный бронхолитический эффект препарата, по сравнению с условиями ненарушенной β -адренергической иннервации. В основе такого действия Витурида лежит его способность повышать содержание циклического аденозинмонофосфата.

Циклоспорин А при его ингаляционном введении сенсибилизированным морским свинкам в концентрации 10–20 г/л снижал реактивность воздухоносных путей на воздействие гистамина и ацетилхолина, при этом уменьшалось количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и при гистологическом исследовании обнаруживалось уменьшение эозинофильной инфильтрации эпителия, окружающей соединительной ткани бронхов и бронхиол [51].

Заключение

В литературе описан целый ряд экспериментальных моделей БА у животных — морских свинок, крыс и кроликов. В качестве сенсибилизирующего агента используются натуральная лошадиная сыворотка, раствор овальбумина, цитотоксическая сыворотка и т. д. Модели применяются для изучения различных аспектов патогенеза и апробации новых способов лечения. Критериями оценки чаще всего служат активность тканевых и сывороточных ферментов, гормональный и иммунный статус, морфологические изменения тканей (таблица).

Основной проблемой остается оценка реактивности воздухоносных путей у экспериментальных животных, исследование показателей функции внешнего дыхания. В зарубежных исследованиях встречаются отдельные попытки измерения дыхательных объемов в эксперименте, но имеющиеся методы не обеспечивают необходимой точности исследований. Перспективным в данном направлении является способ косвенной оценки реактивности воздухоносных путей по показателям сократительной и электрической активности изолированных гладкомышечных сегментов трахеи и бронхов.

Литература

1. Волхонская Т.Б., Колпаков М.А. Выбор метода эффективной терапии в лечении больных бронхиальной астмой. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2000; 2: 45–48.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмалеподобные состояния. Рус. мед. журн. 2002; 10 [5 (149)]: 232–235.
3. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма. Томск; 1996.
4. Баишаков Ю.К., Головацкий И.В. Показатели обмена общих липидов при сенсибилизации. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 14–15.
5. Митина Т.В., Регада М.С. Показатели основного обмена при модели бронхиальной астмы и ее терапии церулоплазмином. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 35–36.
6. Ющик Л.В. Ферментативная активность сыворотки крови морских свинок при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 30–31.
7. Underwood D.C., Matthews J.K., Osborn R.R. et al. Food restriction-mediated adrenal influences on antigen-induced bronchoconstriction and airway eosinophil influx in the guinea pig. Int. Arch. Allergy Immunol. 1998; 61: 52–59.
8. Sato Y., Kishi T., Umemura T. Histopathological and immunohistochemical studies on experimental asthmatic model induced by aerosolized ovalbumin inhalation in guinea pigs. J. Toxicol. Sci. 1998; 1: 69–75.
9. Лещева И.С., Дьякова Е.Ю., Копьева А.П. и др. Влияние интерлейкина-5 на сократительную активность гладкомышечных препаратов бронхов морских свинок. В кн.: Науки о человеке. Томск; 2003. 161–162.
10. Дьякова Е.Ю., Носарев А.В., Высоких Е.В. Регуляция сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей при модельной бронхиальной астме. В кн.: Науки о человеке. Томск; 2003. 151–152.
11. Oosterhout A.J., Lodenius A.R., Savelkoul H.F. et al. Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea pig. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 548–552.
12. Ozaki H., Hori M., Takeo J. et al. Mechanisms responsible for the in vitro relaxation of a novel dibenzothiepine derivative (NSU-242) on tracheal and vascular smooth muscles. Eur. J. Pharmacol. 2004; 19: 191–199.
13. Moffatt J.D., Cocks T.M., Page C.P. Role of the epithelium and acetylcholine in mediating the contraction to 5-hydroxytryptamine in the mouse isolated trachea. Br. J. Pharmacol. 2004; 89 (7): 1159–1166.
14. Саркисов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.; 1960.
15. Haczku A., Takeda K., Hamelmann E. et al. CD23 exhibits negative regulatory effects on allergic sensitization and airway hyperresponsiveness. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (3): 952–960.
16. Jeffrey R.C., Cieslewicz G., Borchers M. et al. Early phase bronchoconstriction in the mouse requires allergen-specific IgG. J. Immunol. 2002; 168: 4050–4054.
17. Romain A. et al. Cytokine manipulation in animal models of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (4): 78–81.
18. Ющик Л.В. Активность некоторых ферментов ткани легких морских свинок при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 26–27.
19. Базанов Г.А., Смирнов В.В., Табакова Т.Д. Некоторые показатели крови кроликов при сенсибилизации. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 17–18.
20. Воробьева Т.В. Исследование бронхоспазмолитической эффективности препарата Витурид в условиях аллергического бронхоспазма. Астма 2003; 4 (1): 68.

21. Брусиловский Е.С. Экспериментальное воспроизведение бронхиальной астмы с применением пневмоцитотоксической сыворотки. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев; 1966. 155–162.
22. Jun Zou, Simon Young, Feng Zhu et al. Microarray profile of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma. *BioMed. Central Ltd Genome Biol.* 2002; 3: 1–13.
23. Бурый А.А. Содержание глутатиона в ткани легких в кинетике сенсибилизации. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 10–11.
24. Busse W.W., Sedgwick J.B. Eosinophils in asthma. *Ann. Allergy* 1992; 97: 286–290.
25. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Сазонов А.Э. и др. Сократительные реакции гладких мышц воздухоносных путей при бронхиальной астме в эксперименте. *Бюл. сиб. мед.* 2003; 2 (1): 35–38.
26. Nabe T., Shinoda N., Yamashita K., et al. Leucocyte kinesis in blood, bronchoalveoli and nasal cavities during late asthmatic responses in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1998; 79 (3): 636–642.
27. Foster P.S., Hogan S.P., Ramsay A.J. et al. IL-5 deficiency abolishes eosinophilia, airway hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 195–201.
28. Corrigan C.J., Kay A.B. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol. Today* 1992; 42: 501–507.
29. Brottman G.M., Regelman W.E., Slungaard A. et al. Effect of eosinophil peroxidase on airway epithelial permeability in the guinea pig. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 120 (3): 159–166.
30. Ковалишин В.И., Иванцов В.А., Ющик Л.В. Электронно-микроскопическое исследование кожи при модели бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 28–29.
31. Yang Z.W., Qin Y.H., Su S.R. Use of star volume to measure the size of the alveolar space in the asthmatic guinea-pig lung. *Respirology.* 2002; 7: 117–121.
32. Gulbenkian A.R., Egan R.W., Fernander X. et al. IL-5 mediates eosinophil accumulation in allergic guinea-pig lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 263–266.
33. Morse B., Sypek J.P., Donaldson D.D. et al. Effects of IL-13 on airway responses in the guinea pig. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 282 (1): 44–49.
34. Qi H., Lu K., Wang W. The relationship between interleukin-8 and airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1999; 112 (11): 985–987.
35. Schuster M., Tschernig T., Krug N. et al. Lymphocytes migrate from the blood into the bronchoalveolar lavage and lung parenchyma in the asthma model of the brown Norway rat. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2): 558–566.
36. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperactivity. *Arzneimittelforschung* 1999; 45: 85–90.
37. Bi Y., Yang Z., Wang C. Correlation of eosinophil apoptosis with interleukin 5 mRNA expression in lung tissues of asthmatic guinea pigs. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1999; 4: 228–230.
38. Wegner C.D., Gundel R.M., Reilly P. et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 142: 456–459.
39. Elbon C.L., Jacoby D.B., Fryer A.D. Pretreatment with an antibody to interleukin-5 prevents loss of pulmonary M₂ muscarinic receptor function in antigen-challenged guinea pigs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 320–328.
40. Lin C.C., Lin C.Y. Bronchoconstriction and eosinophil recruitment in guinea pig lungs after platelet activating factor administration. *J. Asthma.* 1997; 58 (2): 153–160.
41. Ющик Л.В. Некоторые показатели функционального состояния кожи при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 25–26.
42. Ющик Л.В. Активность некоторых ферментов кожи морских свинок при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 27–28.
43. Ющик Л.В., Иванцов В.А., Холин С.Е. Активность ферментов в ткани гипоталамуса и надпочечников при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 31–32.
44. Регада М.С. Влияние церулоплазмينا на содержание в крови катехоламинов при модельном процессе бронхиальной астмы. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 36.
45. Башмаков Ю.К. Общее содержание фосфолипидов в тканях и крови при сенсибилизации. В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов; 1986. 15–16.
46. Елисеева Е.В. Реакция нитроксидсинтазы и тучных клеток органов дыхания при действии адренэргических веществ при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1997.
47. Richard W.C., Christopher M.E., Bethany L.Y. et al. Antigen-induced hyperreactivity to histamine: role of the vagus nerves and eosinophils. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1999; 276 (5): 709–714.
48. McCaig D.J., Souhrada J.F. Alteration of electrophysiological properties of airway smooth muscle from sensitized guinea pigs. *Respir. Physiol.* 1980; 55: 49–60.
49. Mu J.Y., Bi S. The distribution of β -adrenergic receptors in guinea pig lungs and their changes in experimental allergic asthma. *Sci. China B.* 1989; 63 (10): 1208–1214.
50. Takizawa T., Watanabe C., Saiki I. et al. Effects of a new antiallergic drug, VUF-K-8788, on infiltration of lung parenchyma by eosinophils in guinea pigs and eosinophil-adhesion to human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 38 (10): 1127–1132.
51. Xie Q.M., Chen J.Q., Shen W.H. et al. Effects of cyclosporin A by aerosol on airway hyperresponsiveness and inflammation in guinea pigs. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002; 23 (3): 243–247.

Поступила 03.03.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.233-009.12-056.3-092

Е.В.Шилова, Л.В.Корольченко, Л.Н.Сернов, С.Я.Скачилова, А.Г.Чучалин

Перспективные направления исследований по созданию противоастматических лекарственных средств

ОАО "Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ", НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

E.V.Shilova, L.V.Korolchenko, L.N.Sernov, S.Ya.Skachilova, A.G.Chuchalin

Future research directions for development of antiasthmatic drugs

В течение последних 10 лет в области создания антиастматических лекарственных препаратов на базе экспериментальной и молекулярной биологии и фармакологии сформировались принципиально новые направления поиска веществ природного и синтетического происхождения, селективно действующих на ключевые молекулы аллергического воспаления.

В связи с этим можно сформулировать перспективные исследования по созданию новых лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА):

- синтез новых структур, обеспечивающих высокую эффективность, малую токсичность и безопасность;
- пролонгирование действия;
- совершенствование эффективности доставки ингаляционных препаратов на носителях: растворимые формы, липосомы, наночастицы и др.; новые эффективные ингаляционные устройства для доставки лекарственных средств;
- поиск оптимальных комбинированных сочетаний известных препаратов.

Среди применяемых в настоящее время основных групп противоастматических препаратов наибольший интерес для фармакотерапии БА представляют противовоспалительные, антиаллергические препараты и препараты с комбинированным механизмом действия [1–3]. Следует отметить, что бронходилататоры по-прежнему находят широкое применение для купирования приступа БА [4–6].

Среди препаратов с бронходилатирующей активностью в большей степени проводятся исследования по созданию новых лекарственных форм, а при поиске противовоспалительных средств в значительной степени — создание новых структур.

Вполне закономерной является разработка крупнейшими фармацевтическими фирмами лекарственных препаратов, блокирующих синтез цитокинов (интерлейкины: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), либо являющихся антагонистами этих цитокинов, которые относят к биологическим мишеням астмы [7, 8].

В обзоре обсуждаются только те соединения, которые находятся на стадии клинических исследований.

Фармацевтической фирмой "Glaxo SmithKline" разработан препарат SB 240.563 для лечения тяжелой БА — селективный ингибитор интерлейкинов IL-4, IL-5. 1-я фаза клинических испытаний свидетельствует о его перспективности [9].

Фирмой "Welfide Corporation" разработан синтетический антагонист рецепторов интерлейкинов — препарат Израпафонт. Этот препарат проявляет двойное антагонистическое действие в отношении IL-5 и фактора активации тромбоцитов.

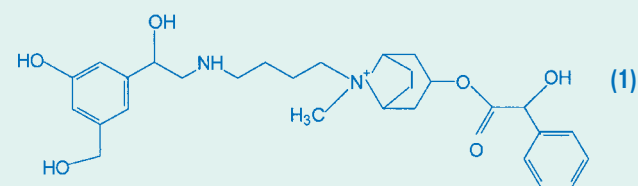
В условиях клинических испытаний в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 13 пациентов с БА средней степени тяжести перорально вводимый Израпафонт в дозе 20 мг в день 2 раза предотвращал, в отличие от плацебо, на 20 % падение FEV₁ (по данным метахोलинового теста).

Препарат Суплатаст (фирма "Taiho") обладает комбинированным механизмом действия: ингибирование синтеза IL-5 и высвобождение гистамина. Кроме противоастматической активности обладает и противовоспалительным действием.

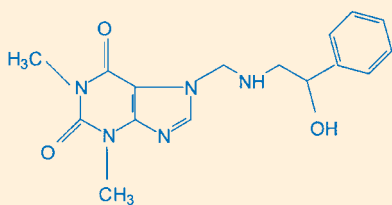
Фирмой "Structural Bionformatics" представлены антагонисты IL-5, предназначенные также для лечения астмы.

В ВНЦ БАВ проводится исследование по поиску лекарственных препаратов для лечения БА, проведен компьютерный прогноз новых структур с комбинированным механизмом действия [10].

Агонист β_2 -адренорецепторов с антихолинергическим действием

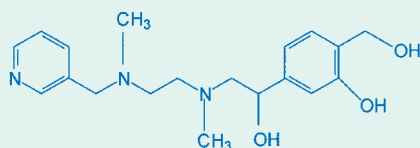


Агонист β_2 -адренорецепторов и метилксантин



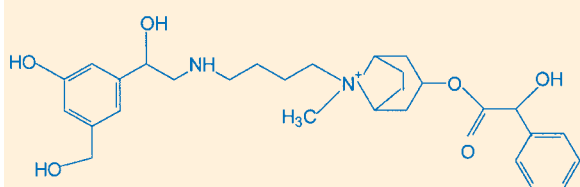
(2)

Агонист β_2 -адренорецепторов и PAF-антагонист



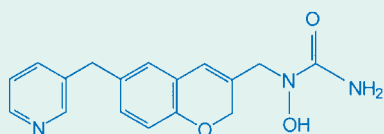
(3)

Агонист β_2 -адренорецепторов с антиаллергическим действием



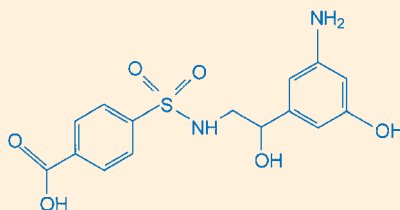
(4)

Ингибитор липоксигеназы и антагонист тромбоксана



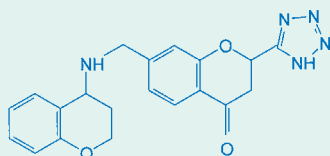
(5)

Агонист β_2 -адренорецепторов и антагонист тромбоксана



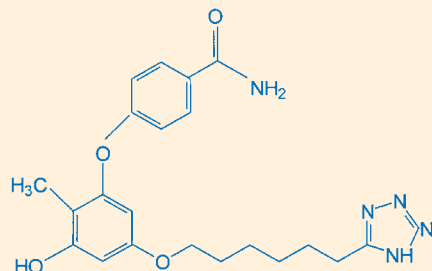
(6)

Агонист K^+ -каналов и антагонист лейкотриенов



(7)

Ингибитор ФДЭ и антагонист лейкотриенов



(8)

Соединения 4 и 5, по данным зарубежных авторов, обладают противоастматической активностью с комбинированным механизмом действия в соответствии с нашими прогнозами [11].

В последние годы для лечения БА все чаще стали применять комбинированные препараты. В табл. 1 представлены такие известные препараты, как Серетид, Симбикорт, а также зарегистрированный в 2003 г. отечественный препарат Биастен, содержащий сальбутамол гемисукцинат и будесонид. Препарат является совместной разработкой ВНИИ БАН и НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, выпускается отечественной компанией "Пульмомед". Кроме того, появились сообщения о клинических испытаниях новых комбинированных препаратов, эффективных в педиатрии. Это препарат, содержащий будесонид и монтелукаст, а также препарат, содержащий сальметерол, монтелукаст и флутиказон.

В медицинской практике применяются и проходят клинические испытания целый ряд комбинированных препаратов для лечения БА на основе различных классов (табл. 2). Интересным является применение таких комбинированных форм, как препараты класса β_2 -агонистов (сальбутамол и антигистаминных), а также кетотифена и магния сульфата. В нашей стране проводились исследования по применению магния сульфата — в Санкт-Петербургском медицинском университете [15].

Для доставки противоастматических препаратов применяют самые разнообразные лекарственные формы [17].

- Ингаляционные лекарственные формы:
 - аэрозоли (новое поколение пропеллентов, фреонов);
 - сухие порошки;
 - растворы для небулайзерной терапии.
- Пероральные лекарственные формы:
 - таблетки короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол)
 - таблетки пролонгированного действия (сальтос, вольмакс).
- Инъекционные лекарственные формы (сальбутамол, партусистен, гексопреналин, сальгим и др.).

Наибольший интерес для купирования острых приступов представляют ингаляционные лекарственные формы, которые представлены в виде аэрозолей, сухих порошков, суспензий и растворов для небулайзерной терапии. Многочисленными исследованиями установлено, что наиболее эффективна доставка лекарственного препарата к органу-мишени в растворенном состоянии, и, как известно, аэрозоли действуют более эффективно, чем сухие порошки. В этом плане перевод аэрозольных лекарственных форм от традиционных пропеллентов, содержащих хлор-, фторуглеводороды к пропеллентам без хлора (новое поколение пропеллентов), обеспечивает более эффективную доставку лекарственных веществ. И связано это в значительной степени с различными физико-химическими свойствами пропеллентов (растворяющая

Таблица 1
Комбинированные препараты для лечения БА, содержащие глюкокортикостероиды (ГКС)

Препарат	Дозы, мкг		Этап применения в медицинской практике
	β_2 -агонист и др.	ГКС	
Серетид			
сальметерол	50,0	500	Зарегистрирован в РФ в 2000 г.
флутиказон		250	
		100	
Симбикорт			
формотерол	9,0		Зарегистрирован в РФ в 2001 г.
будесонид		200	
Биастен			
сальбутамол гемисукцинат	100		Зарегистрирован в РФ в 2003 г.
будесонид		200	
Будесонид		200	Клинические испытания (эффективен у детей) [12, 13]
Монтелукаст	50		
Сальметерол	50		Клинические испытания [14]
Монтелукаст	10		
Флутиказон		250	

способность, вязкость). Так, фторсодержащие углеводороды являются более гидрофобными и олеофобными, обладают более низкой растворяющей способностью, чем хлорфторсодержащие углеводороды, в связи с этим в новые аэрозоли добавляют гликоли (этанол, пропиленгликоль и др.), что обеспечивает лучшую растворимость лекарственных веществ (особенно ГКС) и соответственно их более высокую эффективность.

Значительный интерес для эффективной доставки лекарственных препаратов представляют липосомы, которые по своим свойствам близки к биологическим клеточным мембранам. Так, английский ученый *G. Gregoriadis* (Центр изучения доставки лекарств Лондонского университета) считает, что проблемы, связанные с непосредственным использованием лекарств в фармакологии и медицине, могут быть разрешены путем использования липосом. В последние годы проявляется большое внимание к липосомным лекарственным формам [18–20].

Доставка лекарственных препаратов в виде липосомальных форм имеет определенные преимущества:

- увеличение концентрации в органе-мишени;
- повышение эффективности;
- снижение токсичности и побочных эффектов;
- пролонгирование действия;
- защита от биотрансформации;
- модуляция иммунной системы организма путем образования специфических противоллипидных иммуноглобулинов;
- восстановление и стабилизация состава и структуры биологических мембран.

Как за рубежом, так и в нашей стране проводятся исследования по изучению липосомального введения β_2 -агонистов:

- сальбутамол: изучено липосомальное введение в ткани дыхательных путей, животных, установлено, что инкапсулированный в липосомы сальбу-

тамол обладает противовоспалительными свойствами, практически исключаются побочные эффекты, по сравнению с аэрозольной формой сальбутамол [21];

- фенотерол: изучена в эксперименте липосомальная форма фенотерола при использовании фосфолипидов и холестерина (6 : 1,5, размер липосом около 250 нм) при ингаляционном введении с помощью ультразвукового ингалятора непосредственно в дыхательные пути, установлено: бронхолитическое действие достигается при снижении дозы фенотерола в 2–3 раза, эффект быстрый и более продолжительный, чем при ингаляции аэрозольной формы фенотерола [22];

Таблица 2
Комбинированные препараты для лечения БА, на основе различных классов препаратов

Препарат	Этап применения в медицинской практике
Фенотерол	Зарегистрирован в РФ
Кромогликат натрия (Дитэк)	
Сальбутамол	Зарегистрирован в РФ
Кромогликат натрия (Интал плюс)	
Фенотерол	Зарегистрирован в РФ
Ипратропиума бромид (Беродуал)	
Кромогликат натрия	Клинические испытания [16]
Монтелукаст (детская форма)	
Монтелукаст	Клинические испытания
Сальбутамол	
Сальбутамол	Экспериментальные исследования
Терфенадин	
Сальбутамол (сальметерол)	Клинические испытания
Кетотифен	
Сальбутамол	Клинические испытания
Магния сульфат	

- фенотерол: в эксперименте установлено, что инкапсулированный в липосомы фенотерол, в отличие от обычного, обладает противовоспалительными свойствами [23]. В исследованиях *in vitro* на органной культуре медиастинальной плевро крыс, сенсibilизированной яичным альбумином, и *in vivo* на крысах и кроликах с экспериментальной моделью БА изучали эффективность β_2 -адреномиметика гидробромида фенотерола, свободного и инкапсулированного в липосомы различного вида: из яичного фосфатидилохолина; суммарных фосфолипидов легких свиньи; суммарных фосфолипидов легких человека. Установлено, что свободный фенотерол уменьшал количество тучных клеток, но не обладал противовоспалительным действием. При введении липосомальной формы препарата противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие фенотерола усиливалось и было более выраженным у липосом, полученных из суммарных фракций фосфолипидов легких человека и свиньи. Авторы предполагают, что последнее может быть связано с родством состава липосом и цитоплазматической мембраны клеток-мишеней.

Проводится исследование по применению липосомальных лекарственных форм и других препаратов. Сравнительная оценка эффективности лечения больных легкой степенью тяжести БА липосомальным и водным раствором интала при ингаляционном способе введения показала, что курсовая доза липосомальной формы интала была в 3–4 раза меньше, чем при использовании водного раствора интала. По-видимому, полученные результаты обусловлены более высокими противовоспалительными свойствами интала и связаны с его внутриклеточной транспортировкой в органе-мишени и способностью восстанавливать и стабилизировать клеточные мембраны [24].

Показано, что эффективность интала в липосомальной форме существенно превосходит водный раствор интала. Имеются предварительные исследования по применению липосомальной лекарственной формы стероидных препаратов.

Проведено полное клинико-иммунологическое обследование 78 больных стероидозависимой БА с тяжелой формой болезни (возраст — от 18 до 63 лет). Лечение проводили липосомальной формой ацетата гидрокортизона, которую вводили интратрахеально. Установлено, что применение липосомальной формы гидрокортизона приводило к нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета, эффективному купированию воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве [25].

Проведены сравнительные экспериментальные исследования 2 форм будесонида:

- раствор будесонида в водном спирте;
 - раствор будесонида в воде, фиксированный на липосомах (лиофилизат фосфогилива);
- Показано, что будесонид, фиксированный на липосомах, обладает выраженным антианафилактическим эффектом, превосходящим эффект обычного будесонида [26].
- Проведенные доклинические исследования липосомальной лекарственной формы будесонида свидетельствуют, что будесонид, фиксированный на липосомах, обладает выраженным антианафилактическим эффектом, превосходящим эффект обычного будесонида.
- В последние годы значительный интерес представляют исследования по доставке лекарственных препаратов с помощью наночастиц — макромолекулярных матриц размером от 10 до 1 000 нм. Лекарственный препарат растворяется, инкапсулируется, ковалентно присоединяется или адсорбируется [27, 28]. Наночастицы уже применяют в различных областях медицины:
- носители для лучевой терапии (диагностика и др.);
 - доставка сердечно-сосудистых препаратов;
 - доставка препаратов для лечения бронхолегочных заболеваний (противотуберкулезные и др.).
- Таким образом, эффективная доставка лекарственных препаратов для ингаляции к органу-мишени в значительной степени может быть обеспечена применением растворимых форм препаратов, сухих порошков с использованием специальных высокоэффективных ингалирующих устройств. Это касается всех форм препаратов, в т. ч. комбинированных.

Литература

1. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В. (ред.). Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.; 2005, в. VI: 217–220, 227–255.
2. Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Геренг Е.А. и др. Эффективность фликсотид у больных атопической бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 73–77.
3. Чучалин А.Г., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. и др. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология 2000; 1: 81–85.
4. Lima J.J., Mohamed M.N., Self T.H. et al. Importance of beta(2)adrenergic receptor genotype, gender and race on albuterol-evoked bronchodilation in asthmatics. Pulmonol. Pharmacol. Ther. 2000; 13: 127–134.
5. Ревякина В.А., Аджимамудова. β_2 -Агонисты в терапии детей, страдающих бронхиальной астмой. Аллергология 2003; 4: 43–45.
6. Апульцина И.Д., Соколов А.С., Пашкова Т.Л. и др. Применение нового отечественного β_2 -агониста сальгима у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 2: 59–65.
7. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax 1999; 54: 825–857.
8. O'Garra A. Cytokines and allergy. Immunity 1998; 8 (3): 275–283.
9. Pharmaprojects database, v. 4, Richmond, Surrey, P.J.B. Publications, UK, 2002.

10. *Шилова Е.В.* Компьютерное конструирование молекул с антиастматическим действием на основе компьютерного анализа связи "структура—активность". Хим.-Фарм. журнал 2000; 34 (8): 25–29.
11. Prous Integrity Database.
12. *Kemenov S., Zivkovic M., Moskovljevic J.* Treatment of asthma. J. Allergy 2003; 3: 71–73.
13. *Kemenov S., Zivkovic M., Kemenov B.* Effect Montelukast with steroid budesonide for treatment asthma of children. J. Allergy 2003; 3: 92–94.
14. *Wayak J.* The success for treatment asthma. Asthma J. 2003; 2: 91–95.
15. *Емельянов А.В., Елизарова Т.Е.* Оценка эффективности и безопасности комбинированной ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 13 (1): 53–58.
16. *Panteli L., Feggu E., Christopoulos A. et al.* Combination treatment asthma with montelukast and chromoglicat sodium. Ann. Allergy 2003; 2: 82–86.
17. *Авдеев С.Н.* Устройства для доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии дыхательных путей. Рос. мед. журн. 2002; 10 (5).
18. *Redelmeler T.E., Kitson N.* Dermatological Applications of liposomes. Liposomes ed. By A.S. Sanoff New York-Bazel 1999: 283–307.
19. *Szebeni J., Baranyi L., Savay S. et al.* Liposome-induced pulmonary hypertension. Am. J. Physiol. Heart 2000; 279 (3): 1319–1328.
20. *Дуровская В.Ф., Кириллов Ю.А., Волчков В.А. и др.* Модификация патологии лёгких интратрахеальным введением липосом. Пульмонология 1998; 2: 74–78.
21. *Zhang W., Guo L., Nadel J.A. et al.* Inhibition of tracheal vascular extravasation by liposome-encapsulated albuterol in rats. Pharm. Res. 1998; 15 (3): 455–460.
22. *Архипенко И.В., Невзорова В.А., Гельцер Е.И.* Оценка бронхолитического эффекта липосомальной формы Беротека. Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 1995. 10.
23. *Невзорова В.А., Лукьянов П.А., Протопопова М.Ю. и др.* Ингаляционное введение липосом для транспортировки бронхолитических препаратов при бронхиальной астме. Вопр. курорт. физиотерапии 1996; 6: 12–14.
24. *Ландышев Ю.С., Соболева Г.А.* Новый метод эндобронхиального лечения бронхиальной астмы липосомами и водным раствором интала. Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 1995. 113.
25. *Прищепа И.В., Ландышев Ю.С.* Влияние липосомальной формы гидрокортизона у больных стероидзависимой бронхиальной астмой. Тер. арх. 1997; 69 (3): 39–42.
26. *Порядин Г.В., Салмаси Ж.М.* Тезисы Конгресса "Человек и лекарство". М.; 2002. 403.
27. *Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М. и др.* Липосомы и наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. Вопросы медицинской химии 1999; 45 (1): 3–12.
28. *Behtold F.* Наночастицы в медицине. Ж. Всероссийского химического общества 2000; 5: 53–61.

Поступила 15.06.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 615.234.07

Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени

Челябинская государственная медицинская академия

D.V.Garbuzenko

Porto-pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with hepatic cirrhosis

Серьезные нарушения кровообращения, сопровождающие цирроз печени (ЦП), лежат в основе не только портальной гипертензии и свойственных ей осложнений, таких как кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, энцефалопатия, но и расстройств циркуляции практически во всех органах, включая легкие, с развитием в них тяжелых патологических изменений. Главные причины этих аномалий гемодинамики описаны и заключаются в следующем [1]. Диффузный фиброз печени и сформировавшиеся узлы регенерации, а также нарушение метаболизма местно действующих вазоактивных веществ (оксид азота (NO), эндотелин-1 и др.), вырабатываемых синусоидальными клетками, способствуют повышению портального сосудистого сопротивления. Как следствие, предсуществующие коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты. Вместе с тем нормализация портального давления не наступает. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации портальной гипертензии. Спланхическое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-достероновой и симпатической нервной систем, высвобождение натрийуретического фактора, повышение выработки норадреналина, эндотелина-1. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при портальной гипертензии значительно снижена.

Причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов сосудорасширяющие вещества, такие как глюкагон, адреномедулин, простагландины, аденозин, желчные кислоты и другие, а также бактериальный липосахарид, обычно устраняемый печенью. Действительно, эндотоксемия при циррозе печени прямо

или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует NO-синтазу (NOS) эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO.

Портопульмональная гипертензия (ППГ) и гепатопульмональный синдром (ГПС) наиболее часто развиваются у больных ЦП в результате грубых изменений в сосудистом русле легких на фоне предсуществующей портальной гипертензии. Вместе с тем патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, различны, что важно учитывать при определении лечебной тактики.

Портопульмональная гипертензия

В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, ППГ определена как легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием печени или портальной гипертензией [2]. Для нее характерно повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и выше 30 мм рт. ст. — при физической нагрузке, а также увеличение легочного сосудистого сопротивления $> 120 \text{ дин} / \text{с} / \text{см}^5$ [3]. ППГ встречается у 16–20 % больных ЦП [4, 5]. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии $> 59 \text{ мм рт. ст.}$ и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 % [6].

Патогенез

Причины, посредством которых гемодинамические нарушения, характерные для ЦП, приводят к возникновению ППГ, до конца не выяснены. Высокий сердечный выброс, увеличивая нагрузку на легочную циркуляцию, запускает компенсаторный механизм, связанный с активацией эндотелиновых рецепторов типа A и B эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий и повышенной выработкой эндотелина-1 [7], что поддерживает постоянство сосудистого сопротивления. По мере развития заболевания в результате пролиферации этих клеток происходит перестройка сосудистого русла

по типу плексогенной, тромботической или фиброзной артериопатии [8]. Кровь из правых отделов сердца вынуждена преодолевать все уменьшающийся просвет легочных сосудов, давление в полости правого желудочка повышается, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Клиника и диагностика

Типичным симптомом ППГ является одышка при физической нагрузке. Другие признаки, такие как утомляемость, сердцебиение, обмороки или загрудинные боли, менее выражены. Физикальные данные, отражающие легочную гипертензию, обычно неуловимы и в ряде случаев полностью отсутствуют. Наиболее частыми находками являются усиление 2-го тона на легочной артерии и систолический шум, говорящий о недостаточности 3-створчатого клапана [9]. Расширенные яремные вены, отеки и асцит могут быть проявлениями как декомпенсированного цирроза печени, так и правожелудочковой недостаточности.

Диагностика ППГ заключается в установлении факта повышенного давления в легочной артерии и увеличенного легочного сосудистого сопротивления у больных ЦП, при исключении других возможных причин их развития. К ним в первую очередь относятся левожелудочковая недостаточность, патология клапанов сердца, интерстициальные и обструктивные заболевания легких.

Следует, однако, отметить, что иногда наличие высокого сердечного выброса, вызывающее незначительное повышение давления в легочной артерии при практически нормальном сосудистом сопротивлении, способствует гипердиагностике ППГ [10].

Электро-, вектор-, фонокардиография, реопульмонография, исследование функции легких имеют важное клиническое значение, но, как правило, только доплероэхокардиография выявляет первые и наиболее точные признаки, позволяющие поставить правильный диагноз ППГ [11, 12]. Одним из них является исчезновение пресистолического потока в легочной артерии. Кроме того, будут характерными форма и длительность легочной регургитации.

Повышение давления в легочной артерии приводит к удлинению периода изоволюмического сокращения и расслабления правого желудочка, укорочению времени ускорения и периода изгнания потока в выходном тракте правого желудочка и легочной артерии [13].

В сомнительных случаях может быть выполнена катетеризация легочной артерии [14].

Исходя из результатов обследования, целесообразно разделить ППГ по степени тяжести, чтобы оценить прогноз заболевания и определить соответствующую лечебную тактику [15] (таблица).

Лечение

Больные, страдающие ППГ легкой степени, в ее коррекции не нуждаются. Им, как правило, показано регулярное обследование, включая ежегодную доплероэхокардиографию, чтобы исключить прогрессирование заболевания. Напротив, тяжелое течение требует специфической терапии. При этом, принимая решение о выборе способа лечения, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и прежде всего тяжесть основного заболевания печени, совокупность факторов риска, продолжающееся употребление алкоголя и наркотиков.

Если антикоагулянты рекомендуются пациентам с первичной легочной гипертензией [16], то их эффективность и безопасность у больных ППГ еще не оценена. В ряде случаев они противопоказаны из-за повышенного риска геморрагических осложнений, особенно если в анамнезе было кровотечение из пищевода-желудочных варикозов.

Простагландины (простагландин E_1 и простациклин) являются наиболее изученными препаратами для лечения пациентов с ППГ. Острое и хроническое применение эпопростенола в виде внутривенных вливаний значительно уменьшает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также улучшает толерантность к физической нагрузке [17] без влияния на долгосрочную выживаемость [18]. У некоторых больных по невыясненным причинам он вызывает тромбоцитопению и прогрессирующую спленомегалию [19]. К другим недостаткам следует

Таблица
Критерии тяжести ППГ

	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
NYHA* class	–	I–II	II–III	III–IV
Среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	15–24	25–34	35–44	> 45
Сердечный индекс (л / мин / м ²)	2,5–4,0	> 2,5	> 2,5	< 2,0
Легочное сосудистое сопротивление (дин / с / см ⁻⁵)	< 120	120–500	500–800	> 800
Давление в правом предсердии (мм рт. ст.)	0–5	0–5	5–8	> 8
Прогноз	–	Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Потребность в специфическом лечении	–	Нет	Сомнительная	Да
Обратимость после трансплантации печени	–	Да	Сомнительная	Нет

Примечание: * — NYHA (New York Heart Association).

относительно высокую стоимость препарата и необходимость частых внутривенных инфузий [20], хотя сообщалось об использовании ингаляционной формы эпопростенола [21].

Теоретически эндотелиновая система может быть потенциальной мишенью при лечении ППГ. Было показано, что концентрация в плазме эндотелина-1 у пациентов с ППГ значительно выше, чем у здоровых из контрольной группы и больных ЦП, но с нормальным давлением в легочной артерии [5]. Действительно, в последние годы для лечения первичной легочной гипертензии рекомендуются блокаторы рецепторов эндотелина (босентан, тезосентан, энрасентан) [22]. Однако вследствие гепатотоксического эффекта вопрос о назначении их больным с ППГ до настоящего времени не решен.

Силденафил является еще одним новым и многообещающим средством для лечения первичной легочной гипертензии [23]. Он селективно ингибирует цГМФ-зависимую фосфодиэстеразу-5 и препятствует разрушению цГМФ. Повышение уровня последнего приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция и расслаблению гладкомышечных клеток. Кроме того, препарат повышает антиагрегатный и дезагрегатный эффект NO и его доноров, блокирует образование тромбов *ex vivo*. Вместе с тем данные о его применении при ППГ пока отсутствуют.

Наличие легочной гипертензии значительно увеличивает риск, связанный с ортотопической трансплантацией печени, поэтому она показана лишь пациентам с ППГ легкой и средней тяжести, когда заболевание часто обратимо [24]. Более того, в тяжелых случаях застой крови в печеночных венах компрометирует перфузию трансплантата и способствует его первичной дисфункции.

Гепатопульмональный синдром

ГПС встречается у больных с патологией печени примерно в 4–29 % случаев, при этом его специфическими признаками являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [25]. Гипоксемия возникает в результате низкого вентиляционно-перфузионного отношения в случае расширения капилляров (вентиляция с чрезмерной перфузией) и анатомического шунтирования при наличии прямых артериовенозных анастомозов (перфузия без вентиляции). Для ГПС характерно снижение альвеолярного $PO_2 < 70$ мм рт. ст. и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду > 20 мм рт. ст. [26].

Как и ППГ, ГПС наиболее часто развивается у больных ЦП с портальной гипертензией. Связь между тяжестью поражения печени и степенью гипоксемии слабая, но риск существенно выше у пациентов класса С по *Child–Pugh* [27]. Описаны случаи ГПС у больных с портальной гипертензией, причинами которой были заболевания отличные от ЦП [28, 29], синдром Бада–Киари [30], а также хронический

вирусный гепатит без признаков портальной гипертензии [31]. Прогноз при ГПС плохой. Летальность составляет 41 % в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [32].

Патогенез

Экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что центральную роль в патогенезе ГПС играет легочная гиперпродукция NO [33]. Его повышенные концентрации в выдыхаемом воздухе позитивно коррелируют с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом кислорода [34]. Кроме того, значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа B_1 индуцирует NOS эндотелиальных клеток, что приводит к выделению NO и вазодилатации [35]. При этом расширяются преимущественно сосуды, участвующие в формировании артериовенозных шунтов, которые выглядят как паукообразные гемангиомы на плевре [36].

Клиника и диагностика

Основными клиническими признаками ГПС являются одышка, ухудшающаяся в вертикальном положении (платипноэ), и цианоз. У некоторых пациентов развиваются телеангиэктазии (паукообразные гемангиомы) на коже и наблюдается симптом "барабанных палочек" [37].

Физикальные данные могут выявить заболевание печени, в то время как изменения со стороны легких и сердца при отсутствии сопутствующей патологии, как правило, минимальны. Однако состояние многих больных с ГПС может прогрессивно ухудшаться даже на фоне стабильных показателей функции печени и портальной гипертензии.

Так как гипоксемия лежит в основе ГПС, диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови, причем их оценку необходимо проводить как в вертикальном, так и в горизонтальном положении больного.

Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов. Мгновенное же его появление в левом предсердии говорит о наличии внутрисердечного сброса крови справа налево, что является важным дифференциально-диагностическим признаком [38].

Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с ^{99m}Tc , связанным с альбумином. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в легочной циркуляции. При ГПС они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке [27].

Лечение

Основное внимание при лечении ГПС уделяется коррекции портальной гемодинамики, нарушения которой лежат в основе патогенеза заболевания. Было показано, что снижение портального давления посредством трансюгулярного портосистемного шунтирования эффективно устраняет гипоксемию [39]. Вместе с тем предварительные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

В идеале консервативная терапия ГПС должна заключаться в назначении лекарственных препаратов, уменьшающих внутрилегочную сосудистую дилатацию прежде всего за счет снижения продукции NO. К сожалению, эта терапевтическая цель пока еще не достигнута, т. к. не проведены полноценные клинические испытания по применению специфических ингибиторов различных изоэнзимов NOS.

Как показали результаты экспериментальных исследований, перспективным в предотвращении ГПС может быть использование антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору и препятствующих ее транслокации [40].

У больных с прогрессирующей или рефрактерной гипоксемией ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких могут служить существенным фактором риска, повышающим послеоперационную летальность [41].

Заключение

ППГ и ГПС — тяжелые осложнения ЦП, сопровождающиеся высокой летальностью и представляющие серьезную, до настоящего времени практически нерешенную проблему. Очевидно, что лишь ранняя диагностика и своевременная коррекция свойственных им нарушений гемодинамики позволит надеяться на ее успешное решение. Этому в немалой степени будут способствовать дальнейшее изучение патогенеза данных заболеваний, идентификация факторов, влияющих на тонус и перестройку сосудистого русла легких.

Литература

1. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12 (5): 23–29.
2. Swanson K.L., Krowka M.J. Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension. Chest 2002; 121 (6): 1869–1875.
3. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 443–450.
4. Auletta M., Oliviero U., Iasinolo L. et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. Angiology 2000; 51 (12): 1013–1020.
5. Benjaminov F.S., Prentice M., Sniderman K.W. et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut 2003; 52 (9): 1355–1362.
6. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of pathophysiology, clinical, laboratory, and hemodynamic manifestations. J. Amer. Coll. Cardiol. 1991; 17: 492–498.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2000; 40 (6): 78–85.
8. Krowka M.J., Edwards W.D. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. 2000; 6 (2): 241–242.
9. Pilatis N.D., Jacobs L.E., Rerkpattanapipat P. et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. Liver Transplant. 2000; 6 (1): 85–91.
10. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Swiss. Med. Wkly 2003; 133 (11–12): 163–169.
11. Cotton C.L., Gandhi S., Vaitkus P.T., et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2002; 8 (11): 1051–1054.
12. Kim W.R., Krowka M.J., Plevak D.J. et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant. 2000; 6 (4): 453–458.
13. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина; 2002.
14. Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003; 37 (2): 401–409.
15. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–1468.
16. Беленков Ю.Н. Лечение первичной легочной гипертензии: сто лет поисков и разочарований. Тер. арх. 1998; 70 (9): 16–18.
17. Kahler C.M., Graziadei I., Wiedermann C.J. et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. Wien. Klin. Wschr. 2000; 112 (14): 637–640.
18. Swanson K.L., McGoan M.D., Krowka M.J. Survival in patients with portopulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: A693.
19. Findlay J.Y., Plevak D.J., Krowka M.J. et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. Liver Transplant. Surg. 1999; 5: 362–365.
20. Kato H., Katori T., Nakamura Y., Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension. Pediatr. Cardiol. 2003; 24 (1): 50–53.
21. Schroeder R.A., Rafii A.A., Plotkin J.S., et al. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 2000; 70 (3): 548–550.
22. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов — еще одно средство для лечения легочной гипертензии. Кардиология 2003; 43 (9): 67–71.
23. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe

- pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 158–164.
24. Krowka M.J., Susan Mandell M., Ramsay M.A.E. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transplant.* 2004; 10 (2): 174–182.
25. Anand A.C., Mukherjee D.D., Rao K.S., Seth A.K. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J. Gastroenterol.* 2001; 20 (1): 24–27.
26. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1–4.
27. Krowka M.J., Wiseman G.A., Burnett O.L. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100 % oxygen, and brain uptake after (99m)TcMAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615–624.
28. Fiel M.I., Schiano T.D., Suriawinata A., Emre S. Portal hypertension and hepatopulmonary syndrome in a middle-aged man with hepatitis B infection. *Semin. Liver. Dis.* 2000; 20 (3): 391–395.
29. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (3): 556–560.
30. De B.K., Sen S., Biswas P.K., Mandal S.K. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd–Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122 (4): 897–903.
31. Teuber G., Teupe C., Dietrich C.F. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2002; 13 (5): 311–318.
32. Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–521.
33. Schroeder R.A., Ewing C.A., Sitzmann J.V., Kuo P.C. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45 (12): 2405–2410.
34. Rolla G., Brussino L., Colagrande P. et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26 (4): 842–847.
35. Luo B., Liu L., Tang L. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286 (2): 294–303.
36. Schraufnagel D.E., Kay J.M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med.* 1996; 17: 1–15.
37. Hira H.S., Kumar J., Tyagi S.K., Jain S.K. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2003; 45 (3): 165–171.
38. Gautier-Brun V., Beurton-Chataigner I., Manzoni P. et al. The hepatopulmonary syndrome. *Presse Med.* 2002; 31 (6): 271–280.
39. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B. et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 (2): 157–162.
40. Rabiller A., Nunes H., Lebrec D. et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 514–517.
41. Van Obbergh L.J., Carlier M., De Kock M. et al. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: a review of the preoperative management of seven paediatric cases. *Paediatr. Anaesth.* 1998; 8 (1): 59–64.

Поступила 02.02.05
© Гарбузенко Д.В., 2005
УДК 616.36-004-06

А.А.Карабиненко¹, Г.И. Сторожаков¹, С.С.Еремина¹, Ю.К.Новиков², А.Л.Черняев³

Диффузно-очаговый фиброз легких при приеме ингаляционного наркотического вещества

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ; ² Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ; ³ ГУ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва

A.A.Karabinenko, G.I.Storozhakov, I.I.Eremina, Yu.K.Novikov, A.L.Chernyaev

Diffuse and focal pulmonary fibrosis after narcotic inhalations: a case report

В последние годы в связи с распространением наркомании среди лиц молодого возраста в клинической практике регистрируются "необычные" поражения легких, которые имеют самый различный генез в зависимости от пути введения наркотического вещества. Нами ранее были описаны 2 наблюдения бактериального эндокардита трехстворчатого клапана с септикопиемией и метастатическим двухсторонним поражением легких у наркоманов, которые вводили себе наркотическое вещество шприцевым способом [1]. Одним из способов введения наркотических веществ в настоящее время является ингаляционный, когда наркоман многократно в течение длительного времени нюхает наркотическое вещество в виде мелкодисперсного порошка. Наибольшее распространение имеет ингалирование порошка героина, кокаина или кокаиносодержащих веществ (крэк), а также некоторых синтетических порошковидных средств, в частности амфетамина [2]. Как известно, плотные пылевидные частицы размером менее 5 микрон, попадая в бронхиальное дерево, фагоцитируются макрофагами, после чего такие "нагруженные" макрофаги проникают в лимфоидные структуры интерстиция легких и по лимфатическому коллектору достигают регионарных лимфоузлов, где подвергаются депонированию или метаболическому расщеплению. Кроме того, возможно развитие заболевания и при абсорбции растворимых частиц больших размеров, осевших в дистальных отделах бронхиального дерева. Если экспозиция пылевидными частицами наркотических веществ происходит постоянно и многократно в течение нескольких лет, как правило, развивается интерстициальный псевдогранулематозный фиброз.

В качестве примера подобного поражения легких приводим собственное наблюдение.

Больной Ш., 26 лет, предприниматель, постоянно проживает в Новом Уренгое. Поступил 26.08.03 в пульмонологическое отделение МСЧ № 1 АМО ЗИЛ по направлению Тюменской областной больницы. При поступлении отмечались жалобы на периодически возникающую одышку и дискомфорт дыхания при небольшой физической нагрузке, сухой кашель, в течение 4 мес. повышение температуры тела, без ознобов, до 37,5–38,0 °С, чаще к вечеру, потливость, слабость. Со слов больного, впервые двухсторонние прикорневые затемнения в легких обнаружены при медицинском обследовании в военкомате в 1998 г. Однако в то время более детального обследо-

вания он не проходил, поскольку чувствовал себя удовлетворительно. В дальнейшем рентгенологический контроль прикорневых затемнений был проведен в 2000 и 2002 гг. В декабре 2002 г. после переохлаждения появились вышеуказанные признаки заболевания. Обратился к врачу. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлены распространенные очаги инфильтрации в проекции верхнедолевых и в 6-м сегментах правого и левого легкого (рис. 1). С диагнозом двусторонняя полисегментарная внебольничная пневмония затяжного течения находился в областной больнице. Проведены 4 курса антибактериальной терапии по 5–10 дней (последовательно — Амоксиклав, Эритромицин, Цефтазидим, Ципрофлоксацин в рекомендуемых терапевтических дозах). На этом фоне развились кандидозный стоматит и ларингофарингит, в связи с чем антибиотики были отменены и проведен курс лечения Дифлюканом (флуконазолом). Однако, несмотря на активную противомикробную и противогрибковую терапию, состояние больного не улучшилось, очаговые тени в легких имели тенденцию к распространению. Больной был направлен в областной противотуберкулезный диспансер, где проходил курсовое лечение от вероятного туберкулеза легких, но спустя 5 мес. безуспешного специфического лечения было заподозрено диффузное интерстициальное поражение легких. В июне 2003 г. больному было проведено бронхоскопическое исследование со взятием бронхиального смыва и трансбронхиального биоптата. При осмотре фтизиопульмонологом было высказано предположение о наличии саркоидоза органов дыхания. Биопсийный материал был по телемедицинской связи консультирован в лаборатории патологической анатомии НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ. При гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии обнаружено, что легочная ткань значительно деформирована за счет наличия



Рис. 1. Рентгенограмма больного Ш. 26 лет, с очаговыми инфильтратами в верхних долях и 6-х сегментах обоих легких

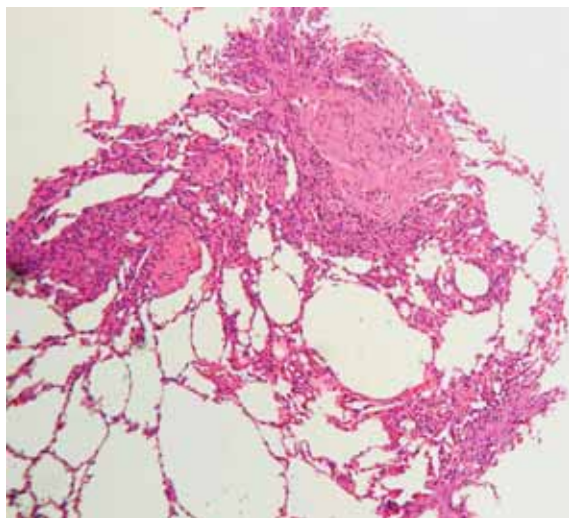


Рис. 2. Трансбронхиальная биопсия легкого

Очаги гранулематозного фиброза с наличием тонкостенных сосудов и лимфогистиоцитарной инфильтрацией по периферии. Часть полостей альвеол расширена, стенки их — обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

очагов фиброза, напоминающих гранулемы (рис. 2), при этом центральная зона фиброза окружена скоплениями гистиоцитов и лимфоцитов, в зонах фиброза — множественные щелевидные тонкостенные сосуды с умеренной пролиферацией эндотелия. Здесь же встречаются сосуды с утолщенными за счет гипертрофии мышечной оболочки стенками и суженными просветами (рис. 3). По периферии этих участков — межалвеолярные перегородки тонкие, обычного вида, часть полостей альвеол значительно расширена, в просветах альвеол и в их стенках встречаются отдельные эритроциты. Иммуногистохимическая окраска с помощью S-100 отрицательна, что в значительной степени исключало гистиоцитоз X. Описанные выше гистологические изменения носят неспецифический характер, однако довольно характерны для структурных изменений легочной ткани лиц, употребляющих наркотики в виде порошка или внутривенно. У последних довольно часто обнаруживаются периваскулярные гранулемы с гигантскими клетками инородных тел [3]. Тем не менее клинический диагноз не был поставлен и больной был направлен в Москву для решения вопроса о проведении трансторакальной биопсии легкого. При поступлении в МСЧ № 1 дополнительно выполнены компьютерная томограмма органов грудной клетки (рис. 4), скinti-графия легких с изотопом ^{99}Tc , эхокардиограмма (ЭхоКГ),

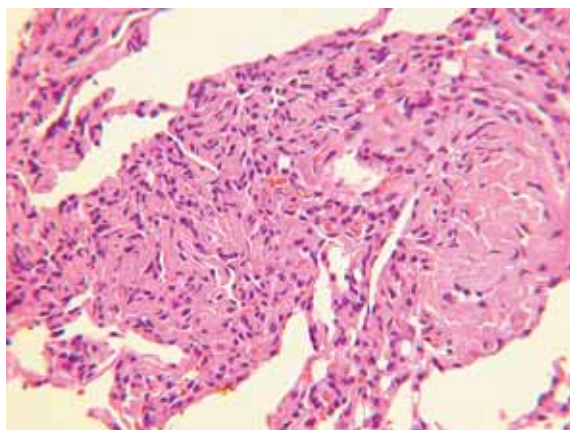


Рис. 3. Трансбронхиальная биопсия легкого. Фрагмент предыдущего рисунка

Гипертрофия мышечной оболочки артериолы с сужением просвета и периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

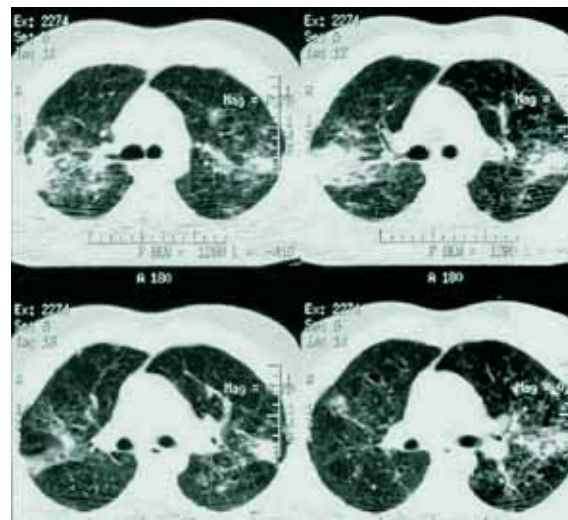


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного Ш. 26 лет

Картина двустороннего поражения в сегментах верхних и нижних долей легких по типу интерстициального фиброза с очагами гранулематозной трансформации.

а также бодиплетизмография, исследование бронхиального сопротивления и диффузионной способности легких.

При наблюдении в отделении пульмонологии обращало на себя внимание, что имелось несоответствие клинических симптомов и объема распространения пораженных участков легких, выявляемых рентгенологически: снижение функциональных показателей было минимальным (умеренное нарушение вентиляционной функции по обструктивному типу генерализованного характера, умеренное повышение бронхиального сопротивления и умеренное снижение диффузионной способности легких), по данным скintiграфии — умеренное снижение перфузии левого легкого, патологических изменений в КЩС капиллярной крови не выявлено, переносимость физических нагрузок удовлетворительная, аускультация и перкуссия — легких без патологических феноменов, ЭхоКГ — признаки начальной дилатации правого желудочка, трикуспидальная регургитация I ст. узкой струей. Также обращали на себя внимание особенности поведения больного — суетливость при общении, выраженная вегетативная лабильность, замкнутость при детализации разговора, склонность к уединению, иногда немотивированная депрессия. Все это заставляло думать о том, что пациент что-то скрывает. При конфиденциальной беседе установлено, что больной в течение 6 лет регулярно, по 3–4 раза в день вдыхает (нюхает) различные порошкообразные наркотические вещества (кокаин, крэк или амфетамин — что уда-ется) "для поднятия настроения".

После этого диагностическая концепция причины поражения легких стала ясна. Именно регулярное вдыхание пылевидных частиц наркотических веществ привело к развитию диффузно-очагового интерстициального псевдогранулематозного фиброза легких в стадии компенсаторных функциональных нарушений кардиореспираторной системы.

Литература

1. Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Филатова Е.Н., Сторожаков Г.И. Инфекционные и септические осложнения у наркоманов. Лечащий врач 2001; 1: 28–33.
2. Данилин А. Кокаин. Первитин. М.; 2000.
3. Katzenstein A.-L. A. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Vol. 13 in the series "Major problems in pathology". 3-rd ed. Philadelphia; Toronto: W.B.Saunders company; 1997; chap. 4: 98–100.

Поступила 23.12.04

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-002.17-02:615.212.7.032.23

Памяти Самуила Юрьевича Каганова

In memory of S.Yu.Kaganov



27 июня 2005 г. на 82-м году ушел из жизни выдающийся ученый, известный специалист в области патологии органов дыхания, один из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Самуил Юрьевич Каганов.

С.Ю.Каганов создал и на протяжении более 40 лет руководил отделом пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, в котором разрабатывались вопросы диагностики, клиники и лечения пневмонии, хронических инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний легких у детей, врожденных и наследственных поражений бронхолегочной системы, организации пульмонологической помощи детям, проблемы клинической фармакологии и экопатологии легких.

Профессор С.Ю.Каганов создал крупную школу педиатров-пульмонологов. При его научном консультировании и руководстве защищены 63 диссертации (в т. ч. 13 докторских), посвященные актуальным проблемам педиатрической пульмонологии. Среди его учеников — профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов научно-исследовательских институтов.

С.Ю.Каганов — автор более 250 научных публикаций, в т. ч. 7 монографий. Труды С.Ю.Каганова отличаются широким охватом проблем, актуальностью, тесной связью с практикой здравоохранения. Его имя хорошо известно специалистам — педиатрам, пульмонологам, аллергологам как в нашей стране, так и за ее пределами.

Самуил Юрьевич на протяжении 30 лет (1962–1992) был ответственным секретарем редколлегии журнала "Вопросы охраны материнства и детства", переименованного впоследствии в "Российский вестник перинатологии и педиатрии". С 1992 по 2002 гг. он был заместителем главного редактора этого журнала, а также членом редколлегии журнала "Пульмонология".

С.Ю.Каганов был прекрасным врачом, предельно внимательным и чутким к больным детям и их родителям.

С.Ю.Каганов — ветеран и инвалид Великой Отечественной войны. Его жизненный путь отмечен многими боевыми и трудовыми государственными наградами.

Самуил Юрьевич был талантливым, кристально честным и мужественным человеком. Мудрость и доброжелательность справедливо снискали ему уважение и любовь окружающих.

Уход Самуила Юрьевича из жизни является невосполнимой потерей для его учеников, коллег, всех педиатров. Добрая память о Самуиле Юрьевиче Каганове сохранится в сердцах всех знавших его.

Редколлегия журнала "Пульмонология", сотрудники и ученики Самуила Юрьевича выражают искреннее соболезнование его семье, близким и коллегам.



На сайте Европейского респираторного общества большой популярностью пользуются образовательные семинары по актуальным вопросам респираторной медицины. Один из последних посвящен бронхиальной астме (БА). Образовательный материал содержит большое количество слайдов, и в его подготовке принимали участие ведущие ученые. В связи с этим семинаром рассмотрим вопросы, относящиеся к нашим представлениям об астме, и к тому, как они совершенствовались на протяжении последних 50–60 лет.

Большое влияние на современное понимание проблемы БА оказала воспалительная концепция. В определении, которое дается сегодня, подчеркивается, что, вне зависимости от степени тяжести, астма является хроническим воспалительным заболеванием. В основу этого процесса вовлечены такие клетки, как эозинофилы, тучные клетки, лимфоциты, нейтрофилы и т. д. Концепция воспалительной этиологии БА позволила современному поколению врачей определиться в базисной терапии астмы. Сегодня мы являемся свидетелями того, насколько возросли наши возможности в лечении данного заболевания, особенно его обострений и их профилактики. Современные методы лечения позволяют существенно повысить многие параметры качества жизни пациентов с БА.

Рассмотрим более подробно медикаментозные средства, влияющие на воспалительный процесс в дыхательных путях. 1-е место, естественно, занимают стероиды. Данная группа препаратов, в частности системные стероиды, изначально использовалась в терапии БА. Они достаточно эффективны, особенно при тяжелой форме болезни, но, к сожалению, имеют целый спектр побочных эффектов. Это потребовало разработки новых способов введения стероидных гормональных препаратов.

Новым этапом стало появление ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Назначение топических, в данном случае ингаляционно вводимых, стероидных препаратов позволило достичь целей, связанных с возможностью влиять на воспалительный процесс, определяющий течение БА.

Столь же прогрессивным шагом явилось создание β -агонистов, как короткого, так и пролонгированного действия. Эти препараты быстро и эффективно купируют приступ удушья. А использование комбинации иГКС и β -агонистов позволило более качественно воздействовать на воспалительный процесс. Даже маленькие дозы препаратов за счет спарринг-эффекта позволяют контролировать воспалительные реакции в дыхательных путях пациентов, страдающих БА.

Следующим этапом явилось внедрение в терапевтическую практику современных достижений различных областей фундаментальной медицины — молекулярной биологии, генетики, морфологии, биохимии, фармакологии и других современных научных направлений. Тем не менее полного контроля над астмой достичь не удавалось. Поэтому разработка современных международных клинических рекомендаций, получивших название "Глобальная инициатива по лечению больных бронхиальной астмой" — *GINA*, и их адаптация на национальном уровне имела большой успех. В России ведется работа по созданию и внедрению национальных клинических рекомендаций, имеющих адресную направленность (пациенты, специалисты первичного звена, врачи-аллергологи, пульмонологи, иммунологи). Появление таких рекомендаций можно рассматривать в качестве эталона для решения проблем, связанных с другими заболеваниями.

Очередным достижением, обозначившим широкие перспективы в лечении БА, явилось открытие роли лейкотриенов в патогенезе воспалительных реакций слизистых дыхательных путей при БА. За открытие каскада лейкотриеновых субстанций, действие которых осуществляется через лейкотриеновые рецепторы была присуждена Нобелевская премия. Это открытие легло в основу современного поколения лекарственных препаратов — ингибиторов лейкотриеновых рецепторов. Об эффективности данной группы препаратов пока еще не все известно, однако о ней можно судить на примере Монтелукаста, обладающего антивирусным действием, облегчающего состояние больных, страдающих аспириновой формой астмы и целым рядом других форм БА. Но самое главное — клинические испытания показали высокую эффективность ингибиторов лейкотриенов и их рецепторов у детей 1-го года жизни, страдающих БА.

Следующий этап — расшифровка факторов риска возникновения БА. Образование пациентов, которые должны знать индивидуальные факторы риска, помогает их преодолевать и при возможности добиваться их элиминации — большой шаг в лечении пациентов с БА.

Наконец, замыкает этот список открытие, сделанное в начале 1980-х гг., — иммуноглобулина класса Е и его роли в аллергических реакциях. Именно с этим направлением связаны не только современные научные достижения в области диагностики и лечения атопических форм БА, но также и применение принципиально новых подходов к лечению больных тяжелыми формами БА, основанных на применении гомогенизированных моноклональных антител против иммуноглобулина класса Е.

Таким образом, воспалительная концепция природы БА, иГКС, пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с иГКС, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, открытие иммуноглобулина класса Е, а также разработка и внедрение клинических рекомендаций существенно модифицировали течение БА. Эти достижения как теоретической, так и практической медицины позволили достичь более высоких показателей качества жизни больных БА.