



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

## Редакционная колонка

*Уважаемые читатели!*

У вас в руках 3-й номер журнала "Пульмонология" за 2006 г. Передовая статья номера, написанная видным ученым проф. *И.С.Гущиным*, посвящена весьма актуальной и практически не освещенной в отечественной литературе теме — исследованию взаимосвязи повышенной проницаемости гистогематических барьеров (слизистых желудочно-кишечного и респираторного трактов, а также кожи) к аллергенам и развития аллергических болезней. Приводится анализ большого числа экспериментальных работ, на основании которых обсуждается роль повышенной проницаемости барьерных тканей (наследственно обусловленной или вызванной средовыми воздействиями) к аллергенам в системной сенсibilизации и росте аллергических заболеваний. Представляется важным тот факт, что у лиц с аллергией соответствующей локализации, проницаемость повышена во всех барьерных тканях не только при обострении заболевания, но и в состоянии стойкой клинической ремиссии. Весьма интересными в плане разработки новых подходов к лечению аллергических заболеваний являются данные литературы о том, что некоторыми воздействиями на уровне барьерных тканей удается видоизменить сенсibilизирующее действие аллергена на толерогенное.

Приводятся интересные данные литературы об усилении аллергической сенсibilизации при респираторной вирусной инфекции через повышение проницаемости слизистых оболочек и облегчение представления аллергена дендритным клеткам. Обсуждается влияние оксида азота на проницаемость эпителиальных назальных клеток при воспалении и его участия в повреждении целостности эпителия. NO выполняет важную роль в легких в регуляции сосудистого тонуса, передачи нервного возбуждения, реакций воспаления, но высокие концентрации NO выявляются при развитии воспаления, гиперсекреции слизи, отеке воздухоносных путей. Важными представляются данные о развитии системной сенсibilизации, возникающей при чрезкожном поступлении антигена и индукции преимущественно Th2-зависимого ответа. Нарушение целостности кожного барьера и повышение барьерной проницаемости в современных условиях микроокружения человека значительно более распространено, чем принято считать: это и разнообразные детергенты, шампуни, удаляющие кожные липиды и раздражающие кожу, и психогенные воздействия (и многие другие факторы). Современное состояние биотехнологии позволяет говорить о возникновении нового направления в аллергологии — аллергенной проницаемости (проводимости) гистогематических барьеров, имеющего большие перспективы в создании принципиально новых методов профилактики и лечения аллергии.

Журнал также продолжает публикацию Международных клинических рекомендаций по наиболее актуальным проблемам пульмонологии. Так, в данном номере публикуются клинические рекомендации Европейского респираторного общества "Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей" (ERS, 2005).

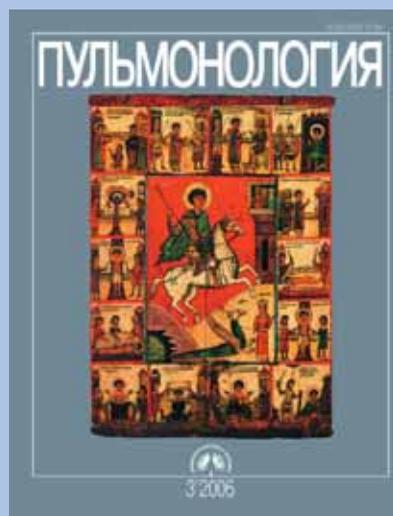
Хотелось бы также привлечь внимание читателя к публикациям, посвященным различным аспектам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В статье *М.Г.Гамбарян и соавт.* представлены результаты изучения роли курения и наследственных факторов риска в развитии ХОБЛ, их взаимосвязи и прогностической значимости. Работа *Л.Б.Постниковой и соавт.* посвящена исследованию состояния гематосаливарного барьера при ХОБЛ. В работе *Н.Н.Вавиловой, Е.В.Колотовой* представлены результаты мониторинга функции внешнего дыхания и физической работоспособности у больных с различными стадиями ХОБЛ.

Большой интерес представляет публикация, посвященная хирургическим методам лечения эмфиземы легких (*П.К.Яблонский и соавт.*).

В разделе "История медицины" опубликованы интересные материалы по истории создания стрептомицина.

*Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"*

*Н. А. Дидковский*



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

## На обложке Св. Георгий в житии. Нач. XIV в

Св. Георгий – один из самых почитаемых на Руси святых. По преданию, он был римским воином. Став христианином, св. Георгий принял мученическую смерть во время гонений на христиан. Это произошло при императоре Диоклетиане в начале 4 в. н.э. Празднование дня этого святого приходится на 24 апреля.

На среднике иконы изображен сюжет, известный по гербу города Москвы: Георгий Победоносец поражает змия, воплощающего силы зла. По легенде змий этот начал опустошать земли в стране Ливийской. Царь был вынужден принести ему в жертву свою дочь Елисаву. Св. Георгий спас царевну, укротил змия.

По периметру иконы расположены клейма, которые рассказывают о жизни святого. Такие иконы называются житийными. Центральная сцена изображена на ярком красном фоне, который часто имеют новгородские иконы. Очень четко рисуется силуэт святого на белоснежном коне с копьем в руке. Лошадь под св. Георгием, правда, какая-то игрушечная, напоминающая лошадок, которые установлены на каруселях. Она не стоит на земле, не скачет, а как-то зависла над поверженным драконом и спасенной царевной. Дракон тоже маленький и совсем не страшный. Трудно представить, что он мог оказать серьезное сопротивление герою. Видимо, одного вида грозного святого воина было достаточно, чтобы поразить змия. Иконописец не стремился изобразить пафос борьбы, он показал именно чудо Георгия о змие. Соответственно ведут себя и свидетели этого события. На вершине башни царь и царица в изумлении всплеснули руками.

Если на среднике иконы св. Георгий представлен воином-победителем, то клейма содержат подробный рассказ о муках, которые он претерпел за веру. Но каким бы истязаниям не подвергали святого мучители, лик его не меняет своего выражения. Так художник демонстрирует стойкость св. Георгия и его неколебимую веру. Манера исполнения иконы наивно повествовательная, напоминающая лубок, несколько архаична для начала XIV века. Четкий, лишенный подробностей, темный контур обводит фигуры и прочие элементы композиции. Все персонажи коренастые, большеголовые. Контрастное цветовое решение, отсутствие пробелов (высветлений с помощью белил), некоторые очень характерные детали одежды, архитектурных строений – все говорит о близости этой иконы к романскому искусству Западной Европы. И это влияние вполне возможно, учитывая, что Новгород принадлежит к пограничной зоне между Западом и православным Востоком.

Е.Н.Зиничева

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

### Содержание

#### Передовая статья

- Гущин И.С.  
Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии .....5

#### Клинические рекомендации

- Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)  
Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей .....14

#### История медицины

- Дж. Камро-мл.  
"Жемчужное" зерно: История стрептомицина. От Ваксмана к Ваксману .....62

#### Оригинальные исследования

- Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М., Деев А.Д.  
Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость .....72
- Постникова Л.Б., Алексеева О.П., Кубышева Н.И., Горшкова Т.Н., Соодаева С.К.  
Гематосаливарные механизмы в развитии хронической обструктивной болезни легких .....77
- Вавилова Н.Н., Колотова Е.В.  
Эргоспирометрические критерии течения хронической обструктивной болезни легких .....81
- Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А., Петрунькин А.М.  
Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких .....86
- Кибрик Б.С., Челнокова О.Г.  
Особенности ранней диагностики казеозной пневмонии .....93
- Разумовский А.Ю., Аллаберганов К.А., Рачков В.Е., Алхасов М.Б.  
Особенности диагностики острых гнойно-деструктивных пневмоний у детей .....97
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И.  
Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии .....100
- Комлев А.Д., Кузьев А.И., Кузенкова В.Е., Ласкин Г.М., Соболева Л.Г., Колосова М.В.  
Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких .....107
- Генге Н.А., Колосова Н.Г.  
Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой .....113

## Обзоры

*Косарев В.В., Бабанов С.А.*

Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости (по данным эпидемиологических исследований) . . . . . 119

*Сухова Е.В., Сухов В.М., Сахаутдинов А.М.*

Многофакторный анализ причин страха у больных туберкулезом легких . . . . . 125

## Новости ERS

. . . . . 128

# Contents

## Editorial

*Gushchin I.S.*

Permeability of barrier tissues for allergens is a strategy problem of allergology . . . . . 5

## Clinical guidelines

*Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Verheij T.J.M.*

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections . . . . . 14

## History of the Medicine

*Julius H. Comroe, Jr.*

Pay Dirt: The Story of Streptomycin. From Waksman to Waksman . . . . . 62

## Original studies

*Gambaryan M.H., Didkovsky N.A., Kalinina A.M., Deev A.D.*

Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: The Interrelationships and prognostic value . . . . . 72

*Postnikova L., Alexeeva O., Kubysheva N., Gorshkova T., Soodaeva S.*

Hematosalivary mechanisms of occurrence and progression of chronic obstructive pulmonary disease . . . . . 77

*Vavilova N.N., Kolotova E.V.*

Ergospirometric criteria of chronic obstructive pulmonary disease . . . . . 81

*Yablonsky P.K., Nikolaev G.V., Filippova T.A., Petrunkin A.M.*

Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for surgical reduction of lung volume . . . . . 86

*Kibrik B.S., Chelnokova O.G.*

Early diagnosis of caseating pneumonia . . . . . 93

*Razumovsky A.Yu., Allaberganov K.A., Rachkov V.E., Alkhasov M.B.*

Detection of acute purulent destructive pneumonia in children . . . . . 97

## Редакционная коллегия журнала

**А.Г.Чучалин** – главный редактор

**Н.А.Дидковский** – зам. главного редактора

**Д.Г.Солдатов** – ответственный секретарь

**О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе,**

**И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев,**

**М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров,**

**Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,**

**А.А.Овчинников, М.И.Перельман,**

**Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,**

**Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская,**

**А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев**

## Редакционный совет

**Абросимов В.Н.** (Рязань),

**Визель А.А.** (Казань),

**Кириллов М.М.** (Саратов),

**Лещенко И.В.** (Екатеринбург),

**Луценко М.Т.** (Благовещенск),

**Мавраев Д.Э.** (Махачкала),

**Путов Н.В.** (Санкт-Петербург),

**Сидорова Л.Д.** (Новосибирск),

**Симбирцев С.А.** (Санкт-Петербург),

**Суханова Г.И.** (Владивосток),

**Трубников Г.В.** (Барнаул),

**Усенко Ю.Д.** (Киев),

**Шойхет Я.Н.** (Барнаул),

**Voisin C.** (Франция),

**Dieckersman R.** (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH**  
(Австрия)

**GLAXOSMITHKLINE**  
(Великобритания)

## Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61  
НИИ пульмонологии Росздрава,  
редакция журнала "Пульмонология"

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

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

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор **Н.Н.Доломанова**

Научный редактор **С.Н.Авдеев**

Корректор **Н.В.Сухова**

Перевод **С.Ю.Чикина**

Компьютерная верстка **В.И.Рохлин**

Художественный редактор **П.П.Ефремов**

Подписано в печать 11.07.2006. Формат 60 х 90 1 / 8.

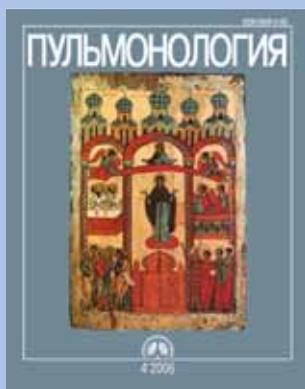
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 590

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"

© Пульмонология, 2006

<i>Ogorodova L.M., Petrovsky F.I.</i> Allergic rhinitis and concomitant asthma: mechanisms of interrelation and pharmacotherapeutic approaches .....	100
<i>Komlev A.D., Kuzyaev A.I., Kuzenkova V.E., Laskin G.M., Soboleva L.G., Kolosova M.V.</i> Experience of 12-month treatment of patients with chronic obstructive lung disease with tiotropium bromide (Spiriva) .....	107
<i>Geppe N.A., Kolosova N.G.</i> Current treatment strategy for children with asthma .....	113
<b>Reviews</b>	
<i>Kosarev V.V., Babanov S.A.</i> Tendencies of development and possible prevention of tobacco dependence in the population (according to findings of epidemiological studies) .....	119
<i>Sukhova E.V., Sukhov V.M., Sakhautdinov A.M.</i> Multivariable analysis of causes of fear in lung tuberculosis patients .....	125
<b>ERS news</b> .....	128



**Юбилейный выпуск,  
посвященный 15-летию ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава**



*I.S. Gushchin*

## Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии

ГНЦ "Институт иммунологии МБФА России", г. Москва

*I.S. Gushchin*

## Permeability of barrier tissues for allergens is a strategy problem of allergology

Значительные события, произошедшие за последние годы в развитии учения об аллергии, охватывают все основные разделы этой медицинской отрасли; во-первых, эпидемиологию аллергических заболеваний; во-вторых, механизмы, в первую очередь иммунологические, аллергического процесса; в-третьих, понимание клинического разнообразия и одновременно взаимосвязи и взаимозависимости внешних проявлений аллергии. Новые знания в этих областях являются стимулами развития целого ряда важных направлений аллергологии, включая первичную и вторичную профилактику аллергических заболеваний, противоаллергическую фармакотерапию, аллерген-специфические методы профилактики и лечения, реабилитацию больных аллергией, структурное совершенствование противоаллергической медицинской службы и пр.

Эпидемиологические исследования, выполненные в последнее время на качественно новом методологическом уровне, позволяющем получать сопоставимые сведения в разных регионах мира, и охватывающие разные возрастные группы населения, однозначно подтвердили продолжающийся рост аллергической заболеваемости, недостигшей еще уровня плато.

Для объяснения этого факта были выдвинуты разные гипотезы. Однако ни одна из предложенных и многократно представленных в зарубежной и отечественной литературе гипотез удовлетворительно не объяснила причины возникновения столь катастрофической обстановки. Каждая из них остается лишь предположительной. Это касается столь популярных представлений, как "гигиеническая" гипотеза, гипотеза "стиля жизни", гипотеза инфекционного опосредования роста аллергической заболеваемости, в частности роли респираторной вирусной инфекции, положения о повышении значимости расширения перечня аллергенных продуктов, продуктов, потенцирующих аллергию, и их концентрационных воздействий во всех средах, окружающих человека, в разных видах продуктов (пищевых, лекарственных, биологически активных добавках, бытовых средствах

и пр.), поступающих в организм человека. Сказанное относится и к гипотезе наследственной составляющей форм (далеко не только иммунологически опосредованных) предрасположения к аллергии.

Все эти данные приводят, по крайней мере, к двум наиболее принципиальным выводам. Первый состоит в том, что формы предрасположения к аллергии, объясняющие непрекращающийся рост аллергической заболеваемости, не ограничены узким перечнем факторов. Как и сама аллергическая патология, так и формы предрасположения к ней множественны, мультифакториальны.

Второй напрашивающийся вывод состоит в том, что значимость отдельных факторов предрасположения по силе своего составляющего действия не является постоянной во времени, и в ходе индивидуального развития, и по мере развития цивилизации на смену одним факторам приходят и будут постоянно приходить другие, или же проявляются и будут проявляться новые взаимодействия прежних факторов с вновь появившимися. Примерами этого являются известные сведения о роли вирусной инфекции в развитии аллергии в связи с изменением структуры заболеваемости, непредсказуемостью контактов с источниками инфекций и интенсивностью миграционных потоков населения, о роли изменения режима, характера питания и стиля жизни городского населения и пр. и пр. Примером фактора, получившего в западных странах (но достаточно еще не оцененного) и начинающего приобретать значение в нашей стране как фактора глобализации аллергии, является переход изоцианатов из категории сильного профессионального алергизирующего агента в категорию веществ, алергизирующих практически все население.

Это, как известно, объясняется ставшим уже повсеместным распространением изготовленных из полиуретана, в особенности пенополиуретана, материалов (в многочисленных материалах медицинского назначения, мебели, обуви, постельных принадлежностях, в том числе "противоаллергических", детских игрушках, отделочных материалах в транс-

порте и т. п.), содержащих высокорекреотгенные свободные изоцианаты, следы которых обнаруживаются даже спустя 30 лет после изготовления пенополиуретановых материалов [1, 2]. Этот фактор в связи с его высокоаллергизирующей активностью, широчайшей распространенностью, постоянством экспозиции может по своему значению существенно опередить другие эпидемиологически важные факторы, участвующие в механизме роста аллергической заболеваемости.

Помимо сказанного следует иметь в виду и другие еще не распознанные и не понятые, да и вообще не рассматривавшиеся "панпланетарные" факторы, провоцирующие возникновение и / или проявления аллергии. О вероятности существования таких факторов свидетельствуют данные, полученные в эпидемиологических аллергологических исследованиях на территориях, на которых за последнее время не произошло замеченных существенных цивилизационных, экологических и прочих изменений, которые можно было рассматривать как потенциальные проаллергические средовые влияния. Это относится к такому региону, как Якутия, аллергическая заболеваемость в которой по степени прироста и уровню распространения соответствует показателям, полученным в других регионах [3]. В Якутии аллергические заболевания широко распространены как среди коренного, так и некоренного взрослого (33,1 и 27,5 %, соответственно) и детского (49,3 и 37,6 %, соответственно) населения. Высокие показатели получены среди неорганизованных популяций сельского населения разных регионов Якутии (от 30 до 40 % населения). Причем, среди распространенных аллергенов наибольшее значение имеют аллергены домашней пыли, и это несмотря на то, что коренные жители Якутии традиционно пользуются гигиеническими приемами (в том числе "вымораживанием", которое наиболее эффективно в уничтожении постельного клеща), снижающими экспозицию бытовыми аллергенами. Таким образом, приходится допустить существование (помимо специфичных для конкретного региона) некоторых общих, возможно, панпланетарных воздействий, обладающих проаллергическим влиянием.

Итак, наиболее принципиальным итогом эпидемиологических исследований аллергии является установление того, что средовые проаллергические влияния крайне разнообразны и изменчивы во времени как по интенсивности, так и по своему перечню. Это в свою очередь поднимает вопрос о создании системы обязательного постоянного мониторинга присутствия в окружающей среде человека (в макро- и микроокружении) не только традиционных аллергенов и климатогеографических проаллергических влияний, но и разнообразных проаллергических воздействий антропогенного происхождения. Как ни обременительно (прежде всего экономически) такое решение, но оно совершенно неизбежно, точно так же, как неизбежно расширение пагубного

воздействия человеческой цивилизации на окружающую среду. Без затрат и усилий нельзя надеяться ни на ограничение нежелательных проаллергических воздействий на организм человека, ни на контроль аллергии, а в конечном счете, и ни на сдерживание роста аллергической заболеваемости.

При анализе и обсуждении возможных причин возникновения аллергии, как генетических, так и средовых, привычно обращают внимание лишь на те, которые распространяют свое действие на характер иммунного ответа на антигенное воздействие и приводят к переключению его на ответ по IgE-типу. В лучшем случае упоминают проаллергическую функцию факторов, вызывающих аллерген-неспецифическую гиперреактивность тканей-мишеней аллергии.

При этом вне поля исследовательского внимания остаются механизмы поступления аллергена в организм и естественные способы сдерживания этого поступления. Вместе с тем, именно эти механизмы, по крайней мере во многом, могут объяснить и предпочтительное возникновение аллергии у определенных лиц, и проаллергическую роль разных средовых влияний, и, наконец, специальные генетически опосредованные формы предрасположения к аллергии.

Действительно, давно известно, что само по себе наличие сенсibilизации к определенному аллергену не означает обязательного клинического проявления этой сенсibilизации. В этой связи показательны прямые испытания на добровольцах без отягощенного аллергией семейного анамнеза, которых парентерально искусственно сенсibilизировали пылевым аллергеном (пыльцой райграса). Развитие сенсibilизации у всех испытуемых было подтверждено образованием аллерген-специфического IgE и реакцией высвобождения гистамина из базофилов, вызванной использованным для сенсibilизации аллергеном. Между тем, естественная экспозиция аллергена не вызвала ни у одного из испытуемых клинических проявлений поллиноза [4]. Хотя вопрос о генетической и средовой формах предрасположения к аллергии на этапе проникновения аллергена через барьерные ткани поставлен был давно [5, 6], он все еще далек от своего разрешения.

Вполне вероятно, что характер участия барьерной ткани в допуске антигена в организм имеет органические особенности и может определять как аллергенное его представление, так и представление, индуцирующее толерантность. Разнообразие барьерной функции показано во многих работах на примере желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Использование иммунологически инертной для организма модельной белковой молекулы ( $\alpha$ -лактальбумина) [7] показало, что проницаемость кишечного барьера, максимальная в первые дни после рождения, постепенно снижается с увеличением календарного возраста новорожденного [8]. Причем, при ряде патологий, в том числе при аллергии, это снижение не только не происходит, но может развиваться и повышенная про-

нищаемость. Хорошо известны работы, показавшие абсорбцию аллергенов из пищеварительного тракта в кровь [9], в том числе в малых количествах в организме ребенка, находящегося на грудном вскармливании, когда аллергены проходили в молоко лактирующей матери [10].

Насколько повышенная проницаемость слизистой ЖКТ к антигену имеет предопределяющее значение для развития аллергии, однозначно трудно решить в настоящее время. Дело в том, что поступление антигена через барьер ЖКТ может иметь толерогенное значение, что подтверждено многими авторами и [11] используется в качестве обоснования аллерген-специфической энтеральной иммунотерапии [12].

Проницаемость барьера ЖКТ к макромолекулам, в частности к белку, повышена при наличии воспалительного процесса в кишечнике [13], в том числе у пациентов, страдающих аллергией при развитии аллергической реакции непосредственно в ткани кишечника [14], но аллергия к пищевым продуктам без клинических проявлений со стороны ЖКТ не сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера (к овальбумину) [15]. Причем, феномен повышения проницаемости может быть воспроизведен у лиц, не страдающих пищевой аллергией и имеющих повышенную чувствительность к аэроаллергену (пыльце березы). Экспозиция этого аллергена, обычно воздействующего ингаляционно, на слизистую подвздошной кишки вызывало повышение проницаемости слизистой, что указывало на наличие системного аллергического процесса [16].

Таким образом, при обсуждении функции чрезбарьерного транспорта антигенов в ЖКТ следует иметь в виду, что она может быть разнообразной. Поэтому для понимания связи аллергии с проницаемостью слизистой ЖКТ оптимальными могут быть только данные, полученные с конкретными антигенами и предпочтительно находящимися в естественной форме. Сложность исследовательской задачи тем более возрастает, что состояние барьерной проницаемости не является постоянной величиной и существенно изменяется под действием разных, в том числе эндогенных факторов [14]. Так, например, триптофан, образующийся во внутрикишечных фекальных массах хозяина, является активным антагонистом проницаемости для овальбумина, что показано *in vitro* на модели культуры клеток линии *Caco-2* с оценкой проницаемости по трансэпителиальному электрическому сопротивлению. При внутрижелудочном одновременном введении крысам овальбумина с триптофаном происходило угнетение образования антител к овальбумину и антиген-специфического пролиферативного ответа клеток селезенки по сравнению с введением одного овальбумина. Эти результаты можно объяснить тем, что триптофан угнетает энтеральную сенсibilизацию к овальбумину за счет подавления абсорбции этого антигена [17]. Велико и влияние экзогенных факторов,

перечень которых практически не ограничен. В связи с широким использованием пищевых добавок можно упомянуть данные о способности соединений с сурфактантной активностью, входящих в состав добавок, повышать барьерную проницаемость к аллергенам (к овомукоиду куриных яиц) культуры человеческих эпителиальных клеток кишечника линии *Caco-2* [18].

Опыт изучения прохождения крупных молекул, в том числе белковых, через слизистый барьер ЖКТ показывает, что поступление антигена через барьер: как к возникновению толерантности, так и к появлению гиперчувствительности к данному антигену. Механизм проницаемости барьера или переноса антигенной молекулы через барьер, обеспечивающий сохранение аллергенности белкового материала, остается на сегодня совершенно не выясненным, но чрезвычайно важным для понимания природы аллергического ответа. Причем, следует иметь в виду существенные различия механизмов проницаемости барьеров разных органов и тканей.

Высказанные соображения находят подтверждение в изучении аллергической сенсibilизации, в которую также вовлекается слизистая оболочка дыхательных путей — другой важнейший объект аллергенного воздействия.

Сравнительно давно установлено, что пептидные молекулы, сохраняющие аллергенные свойства, могут проходить через слизистую оболочку носа [19]: биологическим тестированием реакции Праусница—Кюстнера показано проникновение интактных аллергенов (РНК-азы и аллергена лесного ореха) через слизистую носа. Позже это было подтверждено использованием меченого 125I человеческого сывороточного альбумина и показано, что из 9 практически здоровых лиц прохождение 125I-альбумина выявлено лишь у 3 человек и у 9 из 10 больных аллергическим ринитом. Кинетика поступления аллергена в кровь, изученная в свое время на животных (на кроликах), установила, что максимума концентрация в крови меченого 125I аллергена пылицы высокоаллергенного растения постенницы (*Parietaria*, семейство крапивных) достигает к 60-й мин после нанесения аллергена на слизистую носа [19]. Большая степень абсорбции аллергенов со слизистой носа больных атопией, чем практически здоровых лиц, показана на примере и других аллергенов [19].

Первичное значение органного дефекта в развитии состояния аллергии вытекает из хорошо известных данных о том, что у больных атопической бронхиальной астмой полностью исчезают приступы заболевания после трансплантации легких неаллергического донора [20]. Это, возможно, объясняется повышенной проницаемостью для аллергена барьерной системы легких. Действительно, эпителиальные клетки больных атопией обладают ненормальной проницаемостью к аэроаллергенам, что облегчает доступ их к антиген-представляющим (дендритным) клеткам [20].

Причем, как уже отмечалось выше, речь может идти об избирательном повышении проницаемости слизистого барьера к определенным аллергенам, а не вообще к молекулам большого размера. Так, например, абсорбция десмопрессина (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин, мол. масса — 1 067 Да) со слизистой носа больных круглогодичным аллергическим ринитом не отличалась от таковой практически здоровых лиц. Испытания на больных проводили спустя 4 нед. после отмены противоаллергического лечения, когда восстанавливались симптомы ринита [21].

Изменение проницаемости слизистой может быть вызвано биохимическими свойствами самого аллергена, способностью его компонентов, и белков в частности, взаимодействовать с респираторным эпителием, иммунокомпетентными клетками, стимулировать эпителиальные клетки и продукцию цитокинов, молекул адгезии, экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса. Тем самым биохимические свойства аллергенов и индивидуальная чувствительность к биохимически активным компонентам аллергенов могут быть важными факторами повышенной барьерной проницаемости к аллергенам и аллергического ответа, а также клинических проявлений самого заболевания [22].

Доказательства участия аллергенных компонентов в повышении проницаемости слизистой дыхательных путей получены на примере распространенных бытовых аллергенов. Так, показано, что экстрагируемый из тараканов аллергенный материал вызывает образование фактора сосудистой проницаемости (ФСП), известного как фактора роста эндотелия сосудов. При действии аллергена на эпителиальные клетки воздухоносных путей происходит высвобождение из этих клеток ФСП и экспрессия mPНК этого фактора. При этом было зарегистрировано (методом измерения электрического сопротивления) повышение проницаемости монослоя клеток воздухоносных путей с достижением максимума к 6-му часу после активации и с выходом в последующем на плато [23]. Таким образом, допустимо предположение о том, что присутствие этих насекомых в жилых помещениях может индуцировать повышенную проницаемость барьера воздухоносных путей и тем самым облегчить сенсibilизацию к этому и другим аллергенам.

Принципиально сходные данные получены и на примере другого распространенного бытового аллергена — аллергена клеща домашней пыли. Показано, что аллерген Der p 1 (цистеинпептидаза) клеща *Dermatophagoides pteronissinus* вызывает разрушение межклеточных плотных соединений (*tight junctions* — TJs) [24], которые являются важным компонентом параклеточного барьера проницаемости. В норме параклеточные каналы герметизированы этими TJs. Последние представляют собой макромолекулярные белковые образования в виде сопредельных колец в области апикальных участков эпителиальных кле-

ток. К этим белкам относится группа белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-7, 7H6, симплин и цингулин [25–28]), которые локализованы в цитоплазме. Другие белки (окклюдин и клаудины) являются трансмембранными белками [29, 30], вовлекаемыми в адгезию TJ и их уплотнение [31, 32]. Оказалось, что в слое соединенных эпителиальных клеток воздухоносных путей Der p 1 приводит к перевариванию белка окклюдина, обеспечивающего адгезию TJs. Предполагаемыми точками переваривания являются внеклеточный домен окклюдина и участок адгезивного белка клаудина-1 [24]. Разрушение TJs неспецифически повышало проницаемость эпителия, позволяя Der p 1 переходить через эпителиальный барьер. Действующие компоненты фекалий домашнего клеща, которые являются основным носителем аллергенной активности, представлены цистеинпептидазами, содержащимися в аллергене 1-й группы, и серинпептидазами, содержащимися в 3-, 6- и 9-й группах [24, 33].

Таким образом, собственная протеолитическая активность аллергена может способствовать трансэпителиальному поступлению Der p 1 к дендритным антиген-представляющим клеткам. Иными словами, средовое протеиназное воздействие на TJs может явиться одним из механизмов начала развития сенсibilизации к разнообразным аллергенам.

Особое значение в изменении барьерной проницаемости дыхательных путей имеют, по-видимому, острые респираторные вирусные заболевания. Сравнительно давно [5] были приведены результаты клинических наблюдений Ю.А.Порошиной, позволявшие предположить, что в ходе острых респираторных вирусных заболеваний облегчается поступление аэроаллергенов через барьер воздухоносных путей. Эпидемиологические данные последнего времени согласуются с таким предположением. Респираторные вирусы, особенно респираторный синцитиальный вирус (РСВ), могут не только запускать обострение бронхиальной астмы (БА), но и облегчать сенсibilизацию к аэроаллергенам. Хорошо известно, что инфекция, вызванная в раннем детском возрасте РСВ, ассоциируется в последующем с развитием БА [34, 35]. Имеется довольно четкое совпадение респираторных инфекций и начала сенсibilизации к аэроаллергенам в раннем детском возрасте среди лиц с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом [36]: сенсibilизацию удавалось впервые установить спустя 1–2 мес. после вирусной инфекции дыхательного тракта. В проспективном исследовании, выполненном на больших группах лиц в условиях спаренного контроля, удалось выявить, что вызванный РСВ бронхиолит в раннем детском возрасте является наиболее существенным фактором риска развития сенсibilизации к обычным аллергенам и астмы у детей в возрасте до 3 лет [37]. Риск был еще более высоким среди тех, в семейном анамнезе которых были указания на атопию и БА. Известно также, что до 7-летнего возраста сенсibilизация к

аэроаллергенам и БА встречаются с большей частотой среди детей, у которых в первый год жизни был вызванный РСВ бронхолит [34]. Правда, имеются и другие данные, не устанавливающие связи между вызванным РСВ бронхолитом и аллергической сенсibilизацией [38, 39].

Сложность анализа эпидемиологических данных и трудности составления сравнимых групп пациентов не позволяют достоверно выявить конкретные механизмы, ответственные за связь вирусной инфекции респираторного тракта и сенсibilизации к разнообразным аллергенам [40]. Поэтому более определенный ответ может быть получен в экспериментальных исследованиях. Анализ этих данных показал, что характер связи зависит прежде всего от вида вирусной инфекции [40]. Экспериментальная инфекция, вызванная вирусом гриппа, усиливает сенсibilизацию к тестируемому антигену скорее всего за счет усиления вовлечения антиген-представляющих дендритных клеток [41] и угнетения индукции толерантности к аллергенам [42, 43].

Экспериментальное интраназальное инфицирование РСВ одновременно с интраназальным введением аллергенов (овальбумина [44] или аллергена амброзии [45]) усиливает сенсibilизацию животных к этим аллергенам, причем хотя бы отчасти этот феномен может быть связан с повышением проницаемости слизистой к аллергену, что показано на примере овальбумина [44]. В целом, механизм усиливающего действия вызванной РСВ инфекции довольно сложен и включает адьювантное действие, направленное на стимуляцию Th2-типа иммунного ответа [46], который удается подавить и переключить на Th1-тип ответа синтетическими олигодезоксинуклеотидами, содержащими неметирированные динуклеотиды цитозин-гуанин (СрG). Как хорошо известно, синтетические дезоксинуклеотиды, содержащие СрG, являются высокоэффективными иммуномодуляторами, стимулирующими Th1-ответ.

Значение повышения проницаемости воздухоносных путей к аллергену в развитии и усилении аллергической сенсibilизации показано и на морских свинках на примере инфицирования вирусом парагриппа-3 [47] и РСВ [48]. В обоих случаях сенсibilизацию осуществляли в момент острой инфекции, когда было установлено повышение проницаемости слизистой дыхательных путей, оцениваемой по поступлению в кровь ингалируемой пероксидазы хрена. Усиление аллергического ответа, тестируемого по образованию аллерген-специфических антител, достигалось при инфекциях, вызванных указанными вирусами.

Эти и другие дополнительные данные свидетельствуют о том, что в механизме усиления респираторной вирусной инфекцией аллергической сенсibilизации повышение проницаемости слизистой и, тем самым, облегчение представления аллергена дендритным клеткам играет важную проаллергическую роль. Разумеется, влияния респираторных вирусов

на сенсibilизацию многообразны, что зависит от стадии и продолжительности инфекции и времени аллергенного воздействия, характера изменений функции иммунной системы в ходе инфекции, действия инфекции на тканевую реактивность [49, 50]. В результате взаимодействия и сочетания этих факторов влияние инфекции, вызванной данными респираторными вирусами, может реализоваться либо в облегчении и усилении, либо в угнетении аллергической сенсibilизации [50].

При обсуждении проаллергической роли гистематических барьеров следует иметь в виду, что помимо повышения проницаемости определенное значение может иметь и измененная элиминирующая функция этих систем. О вероятности такого механизма облегчения аллергического ответа свидетельствуют недавно появившиеся сведения о влиянии оксида азота (NO) на эпителиальные клетки больных БА. Как известно, NO выполняет важную роль в легких в регуляции сосудистого тонуса, передачи нервного возбуждения, реакций воспаления. Хорошо известно также, что в физиологических условиях проявляются эффекты низких концентраций NO, а высокие концентрации выявляются при развитии воспаления, гиперсекреции слизи, отеке воздухоносных путей. Эффект NO осуществляется за счет стимуляции растворимой гуанилатциклазы и соответственно продукции циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), в частности, в эпителиальных клетках слизистой воздухоносных путей. Оксид азота и цГМФ стимулируют активность реснитчатого эпителия и повышают проницаемость слизистой оболочки носа к ионам  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . За счет этого NO может регулировать транспорт ионов через эпителий и тем самым создавать оптимальный режим мукоцилиарного клиренса. При исследовании влияния NO и его вторичного посредника — цГМФ (испытанного в форме, проходимой в клетки) на проницаемость эпителиальных назальных клеток было выявлено снижение ответной реакции этих клеток у больных БА [51]. Последнее может быть истолковано как подавление вызываемого NO одно-временного усиления секреции жидкости, продукции слизи и активности реснитчатого эпителия, т. е. как подавление мукоцилиарного клиренса. Недостаток такой функции может приводить к задержке микроорганизмов, аллергенного материала, токсических частиц и продолжительному их контакту с эпителием, что должно стимулировать дальнейшую продукцию NO в значительных количествах. Последнее может приводить в свою очередь к повреждению целостности эпителия.

Пожалуй, больше всего сведений о связи повышенной барьерной проницаемости к аллергенам с аллергической сенсibilизацией, хотя тоже разрозненных, получено на примере кожного покрова. Как известно, первичная функция эпидермиса состоит в образовании защитного полупроницаемого рогового слоя, позволяющего наземным млекопитающим

жить на суше. Барьерная функция рогового слоя обеспечивается липидным пластом, расположенным во внеклеточном пространстве между ороговевшими клетками. Неядерные клетки рогового слоя содержат нити кератина, связанные с периферической ороговевшей оболочкой, состоящей из сети белковых волокон. Большое число этих специализированных клеток в роговом слое обеспечивает плотный и эластичный каркас для межклеточной липидной пластинки. Лизосомальные и другие ферменты, присутствующие в экстраклеточном пространстве, ответственны за липидную перестройку, необходимую для образования барьерной пластинки, а также для реакций, которые приводят к десквамации эпителия. Регуляция синтеза липидного барьера изучена на разных моделях, описана последовательность индукции разных ферментов в ходе развития плода и дифференцировки кератиноцитов, но понимание этого процесса на молекулярно-генетическом уровне пока не достигнуто [52]. В рамках обсуждаемых вопросов важными являются доказательства того, что некоторые генетические дефекты липидного обмена или образования белковых компонентов рогового слоя приводят к повышенному шелушению или образованию ихтиозной кожи с нарушением липидной барьерной структуры и функции. При воспалительных заболеваниях кожи (псориазе, атопическом дерматите) выявляется сниженная барьерная функция кожи, но лежащие в основе этих процессов механизмы остаются неясными. Между тем, чисто эмпирически давно уже признано целесообразным использование местных увлажнителей кожи, которые оказывают смягчающее действие или же обеспечивают искусственный барьер, ограничивающий трансэпидермальную потерю влаги, что уменьшает выраженность клинических проявлений при атопическом дерматите. Если роль повышенной проницаемости кожного барьера довольно понятна в обострении и развитии клинических проявлений аллергических поражений кожи, то ее значение в возникновении чрезкожной сенсibilизации, и тем самым в запуске аллергического ответа, остается неясной.

Помочь ответить на эти вопросы должна разработка адекватных методов определения проницаемости кожного барьера и именно к определенным типам аллергенных продуктов. К сожалению, разработать такие методы сегодня очень трудно, и пока что не существует единой, полноценной и адекватной методологии. Однако можно использовать приемы изучения кожной проницаемости, основанные на методе фотоакустической спектроскопии [53]. Метод состоит в том, что на кожу наносят смесь жир- или водорастворимых красителей, а затем кожу облучают неоновым источником света (излучение с длинами волн 425 и 550 нм) и учитывают фотоакустический сигнал обоих красителей в пределах рогового слоя. По этому признаку определяют скорость прохождения красителя через роговой слой. Оказы-

вается, что сила сигнала и скорость проникновения красителей значительно выше в коже больных атопическим дерматитом, находящихся в стадии стойкой клинической ремиссии, чем в коже практически здоровых лиц. Эти данные являются убедительными доказательствами повышения именно *in vivo* проницаемости кожного барьера как к липофильным, так и гидрофильным соединениям. Скорость проникновения гидрофильных красителей имела тенденцию к возрастанию пропорционально усилению клинических проявлений атопического дерматита и имела прямую зависимость от степени повышения общего IgE в группе больных тяжелой формой атопического дерматита. То, что барьерная функция оказывается сниженной при клинически нормальном состоянии кожи, свидетельствует о том, что этот фактор может быть предрасполагающим к запуску воспалительного процесса, вызываемого разного рода раздражающими агентами и аллергенами, в особенности водорастворимыми соединениями [53]. Вследствие этого интерес представляла бы модификация метода для определения собственно аллергенной проницаемости путем использования конъюгатов разных типов аллергенов с определенными относительно низкомолекулярными красителями.

Данными о повышении кожной проницаемости обосновывается точка зрения о том, что действие аллергена через кожу с нарушенной функцией проницаемости может быть индуцирующим фактором не только кожных аллергических реакций, но и системной аллергии. Более того, известно, что чрезкожная экспозиция пищевых антигенов может препятствовать формированию перорально индуцированной толерантности к пищевым аллергенам. Системность возникающей при чрезкожном поступлении антигена сенсibilизации подтверждается тем, что последующее ингаляционное использование соответствующего аллергена сопровождается признаками респираторной аллергической реакции, в частности, возникновением эозинофилии в воздухоносных путях [54].

Несмотря на широко распространенное признание роли повышенной проницаемости кожного барьера в аллергизации организма, некоторые исследователи не склонны рассматривать повышение проницаемости кожи к аллергенам как главный фактор, объясняющий избирательное возникновение у одних лиц аллергии, а у других — толерантности [55]. Очевидно, что форма преподнесения аллергена (а это и может зависеть от характера процесса проведения аллергена через кожный барьер) антиген-представляющими клетками определяет характер ответной реакции иммунной системы. Во всяком случае, изменением чрезкожного представления аллергена можно достигнуть желаемого переключения иммунного ответа. В этой связи уместно привести недавно полученные данные о том, что аллергизирующее чрезкожное представление антигена может быть видоизменено (в опытах на мышах) с Th2- на Th1-тип

использованием аллергена (аллерген клеща домашней пыли) совместно с синтетическими олигодезоксинуклеотидами, содержащими CrG-последовательности [56].

Кроме того, повышение проницаемости кожного барьера сопровождается заметной перестройкой антиген-воспринимающей системы кожи. Например, сравнительно давно показано, что экспериментальное повышение проницаемости кожного барьера (до уровня 10–20-кратного возрастания трансэпидермальной потери воды) само по себе не сопровождается видимым кожным воспалением и спонгиозом, но приводит к повышению плотности распределения в эпидермисе клеток Лангерганса. Причем была получена линейная зависимость между степенью повышения проницаемости барьера и увеличением плотности распределения этих антиген-представляющих клеток [57]. В таких экспериментальных условиях было продемонстрировано усиление воспроизводимости контактного дерматита, что свидетельствовало об облегчении сенсibilизирующего действия на кожу с повышенной функцией барьерной проницаемости и сопутствующим увеличением плотности распределения клеток Лангерганса [58].

В принципиальном согласии с приведенными выше данными [57, 58] находятся и результаты другой работы, в которой экспериментально (на мышах) показано, что повышение кожной проницаемости облегчает сенсibilизацию и к иному типу аллергенов — к аллергену клеща домашней пыли, наносимому однократно на участок кожи с повышенной проницаемостью [59]. В этой работе получены дополнительные свидетельства того, что чрезкожное поступление в организм аллергенов окружающей среды определенно связано с индукцией преимущественно Th2-зависимого ответа, как это и наблюдается в естественных условиях у больных атопическим дерматитом.

В связи с обсуждаемыми данными интерес представляют недавно полученные сведения о том, что обычно содержащиеся в воздухе современных жилищ летучие органические соединения усиливают действие распространенных аллергенов (Der p 1) на кожу больных атопическим дерматитом [60], возможно, за счет повышения проницаемости эпидермального барьера. Можно допустить, что и сенсibilизирующее чрезкожное действие аллергена в таких условиях также должно облегчаться.

Нарушение целостности кожного барьера и повышение барьерной проницаемости в современных условиях микроокружения человека может быть значительно более распространенным, чем принято считать. Перечень факторов, обладающих таким действием, очень широк и включает агенты, повышающие до нейтральных величин pH кожи [61], разнообразные детергенты, шампуни, удаляющие кожные липиды и раздражающие кожу [62], психогенные воздействия (физиологический стресс [63]), влияния, вмешивающиеся в ферментативные системы,

участвующие в образовании классов сфинголипидов (церамидов), обеспечивающих как структурную функцию липидного бислоя рогового покрытия, так и регуляцию пролиферации и дифференцировки эпидермальных клеток. Нарушение сфингомиелипазной активности кожи у больных атопическим дерматитом подробно охарактеризовано в недавнем тщательно выполненном исследовании [62].

Итак, надо признать, что систематические исследования состояния проницаемости гистогематических барьеров к аллергенам (и проводимости аллергенов через эти барьеры?) и ее роль в возникновении аллергии на сегодня отсутствуют. Итогом же отдельных, в основном довольно разрозненных работ, которые можно причислить к этой области, являются следующие наиболее существенные результаты и возникающие вопросы.

Во-первых, с достаточной долей вероятности можно считать, что проницаемость, в том числе к аллергенам, повышена на всех барьерных тканях у лиц, у которых сформирована аллергия соответствующей органолокализации и которые находятся не только в обострении аллергического заболевания, но и в состоянии стойкой клинической ремиссии.

Во-вторых, специально индуцированное повышение проницаемости барьеров облегчает развитие сенсibilизации к аллергенам и усиливает аллергические реакции, вызванные разрушающим действием аллергена на эти барьеры.

В-третьих, некоторыми воздействиями на уровне барьерных тканей удается видоизменить алергизирующее действие аллергена вплоть до толерогенного.

В-четвертых, остается открытым главный вопрос, насколько наследственно обусловленная или вызванная средовыми воздействиями повышенная проницаемость барьерных тканей к аллергенам является решающим фактором предрасположения к аллергии.

Наконец, в-пятых, насколько возросший и продолжающийся возрастать уровень заболеваемости аллергическими болезнями связан с патологией гистогематических барьеров, состоящей в повышенной проницаемости их к аллергенам.

То что проницаемость гистогематических барьеров к аллергенам изучается недостаточно и несистематически, объясняется прежде всего отсутствием надежных методов исследования этого явления и трудностью их разработки. Однако современное состояние биотехнологии позволяет надеяться на скорое восполнение этого пробела, что позволит возникнуть новому цельному направлению алергологии — алергенной проницаемости (проводимости) гистогематических барьеров, имеющему большие перспективы в деле создания принципиально новых методов профилактики и лечения аллергии.

## Литература

1. *Kronec A., Ely I.M., Klinger T. et al.* Isocyanates in flexible polyurethane foams. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2003, 70; 328–335.

2. *Kronec C.A., Klinger T.D.* Isocyanates, polyurethane and children asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 368–379.
3. *Платонова Н.С.* Клинико-эпидемиологическая характеристика и пути медико-социальной профилактики аллергических заболеваний у жителей Крайнего Севера (на модели региона Якутии): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 1999.
4. *Marsh D.G., Lichtenstein L.M., Norman P.S.* Induction of IgE-mediated hypersensitivity to group I ruy grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunology* 1972; 22: 1013–1019.
5. *Гущин И.С.* Немедленная аллергия клетки. М.; Медицина; 1976.
6. *Гущин И.С.* Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. *Пат. физиол.* 1979; 4: 3–11.
7. *Jakobsson I., Lindberg T., Lothe L. et al.* Human  $\alpha$ -lactalbumin as a marker of macromolecular absorption. *Gut* 1986; 27: 1029–1034.
8. *Мазо В.К., Гмошинский И.В.* Нарушенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул у детей раннего возраста. *Вопр. дет. диетол.* 2003; 1 (1): 75–78.
9. *Poulsen L.K.* In search of a new paradigm: mechanisms of sensitization and elicitation of food allergy. *Allergy* 2005; 60: 549–558.
10. *Taylor S.L., Hefle S.L., Bindeslev-Jensen C. et al.* Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J.Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 24–30.
11. *Шурина Л.И., Мазо В.К., Саламатова С.А.* Толерогенный эффект продуктов переваривания овальбумина, образующихся в желудочно-кишечном тракте крыс. *Пат. физиол.* 1989; 2: 54–56.
12. *Marcucci F., Sensi L., Di Cara G. et al.* Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2005; 60: 952–956.
13. *Hollander D.* Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 1999; 1: 410–416.
14. *Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. и др.* Барьерная функция желудочно-кишечного тракта. *Тер. арх.* 2000; 2: 64–66.
15. *Бейл Е.А., Ногаллер А.М., Мазо В.К. и др.* Проницаемость кишечной стенки для белка у больных пищевой аллергией. *Клин. мед.* 1988; 7: 96–100.
16. *Knutson T.W., Bengtsson U., Dannaeus A. et al.* Effects of luminal antigen on intestinal albumin and hyaluronan permeability and ion transport in atopic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1225–1232.
17. *Watanabe J., Fukumoto K., Fukushi E. et al.* Isolation of tryptophan as an inhibitor of ovalbumin permeation and analysis of its suppressive effect on oral sensitization. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68: 59–65.
18. *Mine Y., Zhang J.W.* Surfactants enhance the tight-junction permeability of food allergens in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 130: 135–142.
19. *Falagiani P., Mistrello G.* Pharmacokinetics of allergens after local administration. *Allergy* 1997; 55: 17–21.
20. *Mori L., Kleimberg J., Mancini C. et al.* Bronchial epithelial cells of atopic patients with asthma lack the ability to inactivate allergens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 217: 817–822.
21. *Greiff L., Andersson M., Svensson J. et al.* Absorption across the nasal airway mucosa in house dust mite perennial allergic rhinitis. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2002; 22: 55–57.
22. *Thompson P.J.* Unique role of allergens and epithelium in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl. 5): 110–116.
23. *Antony A.B., Tepper R.S., Mohammed K.A.* Cockroach extract antigen increases bronchial airway epithelial permeability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 589–595.
24. *Hong W., Winton H.L., Soeller Ch. et al.* Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 123–133.
25. *Anderson J.M., Van Itallie C.M.* Tight junctions and molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: G467–G475.
26. *Farquhar M., Palade G.E.* Junctional complexes in various epithelia. *J.Cell Biol.* 1963; 17: 375–412.
27. *Haskins J., Gu L., Wittchen E.S. et al.* ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *J.Cell Biol.* 1998; 141: 199–208.
28. *Denker B.M., Nigam S.K.* Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am. J.Physiol.* 1998; 274: F1–F9.
29. *McCarthy K.M. et al.* Occludin is a functional component of the tight junction. *J. Cell Sci.* 1996; 109: 2287–2298.
30. *Furuse M., Fujita K., Hiragi T. et al.* Claudin-1 and claudin 2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J.Cell Biol.* 1998; 141: 1539–1550.
31. *Van Itallie C.M., Anderson J.M.* Occludin confers adhesiveness when expressed in fibroblasts. *J.Cell Sci.* 1997; 110: 1113–1121.
32. *Furuse M., Sasaki H., Fujimoto K. et al.* A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts. *J. Cell Biol.* 1998; 143: 391–401.
33. *Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al.* The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronissinus*. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 279–294.
34. *Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B.* Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at the 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1501–1507.
35. *Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–545.
36. *Frick O.L., German D.F., Mills J.* Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 63: 228–241.
37. *Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. et al.* Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500–505.
38. *Murray M., Webb M.S., O'Callaghan C. et al.* Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 482–487.
39. *Pullan C.R., Hey E.N.* Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1665–1669.
40. *Schwarze J., Gelfand E.W.* Respiratory virus infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur. Respir. J.* 2002, 19: 341–349.

41. Yamamoto N., Suzuki S., Shirai A. et al. Dendritic cells are associated with augmentation of antigen sensitization by influenza A virus infection in mice. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 316–326.
42. Holt P.G., Vines J., Bilyk N. et al. Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to inhaled allergen in mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86: 121–123.
43. Tsitoura D.C., Kim S., Dabbagh K. et al. Respiratory infection with influenza A virus interferes with the induction of tolerance to aeroallergens. *J. Immunol.* 2000; 165: 3484–3491.
44. Freihorst J., Piedra P.A., Okamoto Y., Ogra P.L. Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of immune response to other inhaled antigens. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 1988; 188: 191–197.
45. Ltibovitz E., Freihorst J., Piedra P.A., Ogra P.L. Modulation of systemic and mucosal immune responses to inhaled ragweed antigen in experimentally induced infection with respiratory syncytial virus implication in virally induced allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86: 112–116.
46. Oumouna M., Mapletoft J.W., Karvonen B.C. et al. Formulation with CpG oligodeoxynucleotides prevents induction of pulmonary immunopathology following priming with formalin-inactivated or commercial killed bovine respiratory syncytial virus vaccine. *J. Virol.* 2005; 79: 2024–2032.
47. Riedel F., Krause A., Slenczka W., Rieger C.H. Parainfluenza-3-virus infection enhances allergic sensitization in the guinea-pig. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 603–609.
48. Daghama A., Bramley A.M., Chan N.G. et al. Effect of respiratory syncytial virus on subsequent allergic sensitization to ovalbumin in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 976–982.
49. Dakhama A., Lee Y.M., Gelfand E.W. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 24 (suppl. 11): S159–S169; discus.: S166–S167.
50. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 2003; 22 (suppl. 2): S66–S74; discus.: S74–S75.
51. Baker G., Chetwin K., Hayward K. et al. The effect of nitric oxide on the permeability of nasal epithelial cells from healthy and asthmatic donors. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: BR276–BR282.
52. Madison K.C. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 231–241.
53. Hata M., Torurqa Y., Takigawa M. et al. Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Lab. Invest.* 2002; 82: 1451–1461.
54. Strid J., Strobel S. Skin barrier dysfunction and systemic sensitization to allergens through the skin. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4: 531–541.
55. Berard F., Marty J.-P., Nicolas J.-F. Allergen penetration through the skin. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 4: 324–330.
56. Inoue J., Yotsumoto S., Sakamoto T. et al. Changes in immune responses to mite antigen sensitized through barrier-disrupted skin with CpG-oligodeoxynucleotide in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2006; 29: 385–387.
57. Proksch E., Brasch J., Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 630–638.
58. Proksch E., Brasch J. Influence of epidermal permeability barrier disruption and Langerhans' cell density on allergic contact dermatitis. *Acta Dermato Venerol.* 1997; 77: 102–104.
59. Kondo H., Ichikawa Y., Imokawa G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 769–779.
60. Huss-Marp J., Eberlein-Konig B., Breuer K. et al. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 338–345.
61. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J. et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 345–353.
62. Jensen J.-M., Folster-Holst R., Baranowsky A. et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 1423–1431.
63. Garg A., Chren M.M., Sands L.P. et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 78–82.

Поступила 23.03.06  
© Гуштин И.С., 2006  
УДК 616-056.3-092.18

Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)

## Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей

Опубликовано в Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138–1180

M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, T.J.M. Verheij

## Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

### Введение

После 1998 г., когда было опубликовано клиническое руководство Европейского респираторного общества (ERS) по инфекциям нижних отделов дыхательных путей (ИНДП) [1], повысился уровень доказательной базы, усовершенствовались методы разработки руководств. Новое руководство создано с учетом этих изменений.

Для обзора публикаций по этой теме был выполнен систематический поиск литературы за период с 1966 г. по 31 декабря 2002 г. с критической оценкой соответствующих результатов по их уровню доказательности и переработкой в клинические рекомендации (табл. 1).

Приведенный ниже текст представляет собой резюме руководства и обсуждение доказательств, лежащих в его основе, и состоит из следующих разделов: ведение больных вне стационара, стационарное ведение больных с внебольничной пневмонией, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострение воспалительного процесса при бронхоэктазах, профилактика инфекций. Эти разделы наряду с методологическими подробностями, определениями, информацией по эпидемиологии, микробиологии, факторам риска (ФР), фармакодинамике и фармакокинетики антимикробных препаратов и таблицами по градации уровней доказательности можно найти в Приложениях 1–3, которые находятся на сайтах ERS ([www.ers-net.org/guidelines](http://www.ers-net.org/guidelines)) и Европейского Общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) ([www.escmid.org](http://www.escmid.org)). Читателю настоятельно рекомендуется ознакомиться с ними.

### Как были разработаны рекомендации по применению антибиотиков?

Создание рекомендаций по применению антибиотиков заслуживает отдельного комментария. Как и другие рекомендации, они основаны как на доказательствах эффективности, так и нежелательных эффектах каждого антибиотика. В то же время отсутствуют чет-

кие доказательства по использованию отдельных антибиотиков. Это обусловлено частично тем, что исследования отдельного антибиотика не охватывают всех аспектов его применения, а также вариабельностью таких факторов, как распространенность антибиотикорезистентности основных возбудителей, например *S. pneumoniae*, что может влиять на рекомендации по применению антибиотиков в различных географических зонах и не позволяет выработать единую рекомендацию. Антибиотикорезистентность широко распространена в некоторых странах, но ее клиническое значение часто остается неясным. Большинство клинических исследований эффективности антибиотика имеют недостаточную для оценки результатов лечения статистическую силу, характери-

Таблица 1  
Уровни рекомендаций (с А1 до С4)

Уровни рекомендаций	
A	Стабильные доказательства = четкий результат
B	Нестабильные доказательства = нечеткий результат
C	Недостаточные доказательства = соглашение
Индекс рекомендаций	
	Исследования с профилактическими и терапевтическими вмешательствами*
1	СО или МА РКИ;
2	1 РКИ или > 1 РКИ, но не СО или МА;
3	1 когортное исследование или > 1 когортного исследования, но не СО или МА;
4	Другие
	Диагностические, прогностические, этиологические и другие типы исследований
1	СО или МА когортных исследований
2	1 когортное исследование или > 1 когортного исследования, но не СО или МА;
3	Другие

Примечание: СО – систематический обзор; МА – метаанализ; \* – включая неблагоприятные воздействия.

зуются выборочным включением пациентов в исследование, отсутствием "слепого" метода, недостаточной оценкой влияния на более широкие популяции (особенно относительно антибиотикорезистентности). Следовательно, такие исследования можно использовать только для подтверждения общего мнения авторов данных рекомендаций.

Рекомендации по использованию антибиотиков следует интерпретировать с учетом вышеизложенного, и необходимо помнить, что рекомендации по конкретным антибиотикам нельзя использовать во всех клинических ситуациях. Когда антибиотик имеет статус "предпочтительного", нужно иметь в виду, что, с точки зрения авторов и на основании клинических доказательств, этот антибиотик в обычной повседневной практике может иметь преимущества перед другими. Это не значит, что другие антибиотики менее эффективны; в иных, реже встречающихся ситуациях, они могут быть более предпочтительными.

## Резюме рекомендаций

### Ведение вне стационара

#### Диагноз

*Когда следует думать об аспирационной пневмонии?*

У больных с затрудненным глотанием, которые имеют признаки острой ИНДП. Этим больным следует выполнять рентгенограмму органов грудной клетки (С3).

*Когда следует думать о сердечной недостаточности?*

У больных старше 65 лет с ортопноэ, смещенным верхушечным толчком и / или инфарктом миокарда в анамнезе (С3).

*Когда следует думать о тромбозах легочной артерии?*

У больных с одним из следующих признаков: тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, постельный режим в последние 4 нед., либо злокачественные заболевания (С3).

*Когда следует думать о хронической патологии органов дыхания?*

У больных, имеющих как минимум два из следующих признаков: хрипы, удлиненный выдох, курение в анамнезе, признаки аллергии. Таким больным следует провести функциональное исследование легких (С3).

*Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей?*

Подозрение на пневмонию возникает при наличии острого кашля и одного из следующих признаков: новые фокальные симптомы в грудной клетке, одышка, тахипноэ, лихорадка свыше 4 дней.

При подозрении на пневмонию для подтверждения диагноза следует провести рентгенографию органов грудной клетки (С1).

*Должен ли врач первичного звена назначать исследования для уточнения микробиологической этиологии ИНДП?*

В учреждениях первичного звена микробиологические исследования обычно не рекомендуются (С1–С3).

#### Лечение

*Следует ли лечить острый кашель?*

Больным с сухим и упорным кашлем можно выписывать декстрометорфан и кодеин (С1). Отхаркивающие препараты, муколитики, антигистаминные препараты и бронходилататоры не должны назначаться в учреждениях первичного звена при острой ИНДП (А1).

*Когда следует назначать антибиотики при ИНДП?*

О лечении антибиотиками больного с ИНДП следует думать в следующих ситуациях: предполагаемая, либо подтвержденная, пневмония (см. "Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей?"), некоторые обострения ХОБЛ (см. "Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?"), лихорадящие больные старше 75 лет, сердечная недостаточность, инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелые неврологические нарушения (например, инсульт; С2).

*Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?*

При обострении ХОБЛ антибиотики назначаются больным, имеющим все три симптома: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты. Кроме того, антибиотики следует назначать при обострениях у больных тяжелой ХОБЛ (С1).

*Какие антибиотики должны применяться при ИНДП?*

Антибиотиками выбора являются тетрациклин и амоксициллин. При гиперчувствительности к ним хорошей альтернативой в странах с низкой резистентностью пневмококка к макролидам являются новые макролиды, такие как азитромицин, рокситромицин или кларитромицин. При выборе антибиотика следует учитывать местные особенности антибиотикорезистентности. При клинически значимой резистентности ко всем антибиотикам 1-го ряда возможно назначение левофлоксацина или моксифлоксацина (С4; табл. 2).

*Эффективна ли противовирусная терапия у больных с ИНДП?*

Эмпирическое назначение противовирусных препаратов у больных с предположительным гриппом обычно не рекомендуется (В1). Противовирусное лечение может назначаться только больным с высоким риском, имеющим типичные симптомы гриппа (лихорадка, миалгия, общая слабость и респираторная инфекция) дольше 2 дней во время эпидемии гриппа (С1).

**Как следует мониторировать состояние больных с ИНДП?**

Пациенту рекомендуется повторный визит, если симптомы сохраняются дольше 3 нед.

Клинический эффект антибактериальной терапии следует ожидать в течение 3 дней, и больной должен повторно связаться со своим врачом, если этот эффект незначительный. Тяжелобольные, например, имеющие как минимум два из следующих симптомов (высокая лихорадка, тахипноэ, одышка, сопутствующая патология, возраст старше 65 лет), должны быть повторно осмотрены уже через 2 дня после 1-го визита.

Всем пациентам и лицам из их окружения рекомендуется повторно показаться врачу, если: лихорадка сохраняется дольше 4 дней, нарастает одышка, пациенты отказываются от питья, нарушается сознание (С3).

**Ведение в стационаре****Внебольничная пневмония****Кого следует направлять в стационар?**

Решение о госпитализации остается клиническим решением. Однако это решение должно подкрепляться хотя бы одним объективным методом оценки степени риска. В данной ситуации такими методами являются индекс тяжести пневмонии (*PSI – Pneumonia Severity Index*) или индекс *CURB* (нарушения сознания, уро-

вень мочевины, частота дыхания, артериальное давление; см. ниже). У больных с индексом тяжести пневмонии IV или V и / или индексом *CURB*  $\geq 2$  следует серьезно обсудить вопрос госпитализации (А3).

Также необходимо учитывать дополнительные требования по ведению больных и социальные факторы, не связанные с тяжестью пневмонии.

**Когда следует думать о направлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ)?**

Решение о направлении в ОИТ принимается в случаях острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока, рентгенологических признаков распространенных инфильтратов.

Наличие как минимум двух из следующих критериев означает тяжелое течение внебольничной пневмонии (ВП) и может использоваться для решения вопроса о направлении в ОИТ: систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., тяжелая дыхательная недостаточность (отношение напряжения кислорода в артериальной крови  $PaO_2$  к фракции кислорода во вдыхаемой смеси  $FiO_2 < 250$ ), вовлечение в процесс более чем двух долей по данным рентгенографии (мультилобарное поражение), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) либо в вазопрессорах  $> 4$  ч (септический шок; А3).

**Какие лабораторные исследования следует проводить?**

Количество лабораторных и микробиологических анализов определяется тяжестью пневмонии (А3).

**Таблица 2****Резюме рекомендаций по применению антибиотиков<sup>#</sup>**

Условия	Тип ИНДП	Тяжесть / подгруппа	Лечение	
			Предпочтительное	Альтернативное*
Амбулаторные	ИНДП <sup>+</sup>	Все	Амоксициллин или тетрациклины <sup>§</sup>	Ко-амоксилав, макролиды <sup>†</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ <sup>+</sup>	Легкая	Амоксициллин или тетрациклины <sup>§</sup>	Ко-амоксилав, макролиды <sup>†</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ	Среднетяжелая / тяжелая	Ко-амоксилав	Левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ	Плюс ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	
Стационар	ВП	Нетяжелая	Пенициллин G $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; аминопенициллин $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; ко-амоксилав $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; цефалоспорины II или III поколения $\pm$ макролиды <sup>†</sup> .	Левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ВП	Тяжелая	Цефалоспорины III поколения + макролиды <sup>†</sup>	Цефалоспорины III поколения + (левофлоксацин или моксифлоксацин)
Стационар	ВП	Тяжелая и ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Цефалоспорины с антипсевдомонадной активностью + ципрофлоксацин	Ацилуридопенициллин/ингибитор $\beta$ -лактамаз + ципрофлоксацин или карбапенем + ципрофлоксацин
Стационар	Бронхоэктазы	Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>		Амоксициллин клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин
		ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>		Ципрофлоксацин

Примечание: <sup>#</sup> – см. вводные параграфы о происхождении используемых терминов; \* – следует применять в случае гиперчувствительности к наиболее предпочтительным препаратам или широко распространенной клинически значимой резистентности в данной популяции. В некоторых странах Европы должны применяться только "альтернативные" препараты; <sup>+</sup> – антибактериальная терапия может не потребоваться (см. в тексте показания к антибактериальной терапии); <sup>§</sup> – тетрациклин или доксициклин; <sup>†</sup> – эритромицин, кларитромицин, рокситромицин или азитромицин. Альтернативным препаратом может быть телитромицин в амбулаторных условиях или в стационаре при обострении ХОБЛ или ВП. Однако опыт клинического применения этого антибиотика слишком ограничен для разработки рекомендаций по его использованию. Пероральные цефалоспорины обычно не рекомендуются из-за плохой фармакокинетики. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Какова ценность посева крови при ВП?**

Посевы крови следует проводить у всех больных ВП, нуждающихся в госпитализации (А3).

**Какие другие инвазивные исследования могут быть полезны в диагностике ВП?**

При лабораторной диагностике могут использоваться следующие инвазивные методики: 1) диагностический торакоцентез должен выполняться при наличии значительного количества жидкости в плевральной полости (А3); 2) ввиду потенциальных осложнений решение о трансторакальной пункционной биопсии должно приниматься только индивидуально у отдельных тяжелых больных с ограниченными инфильтратами, у которых менее инвазивные исследования были диагностически неинформативными (А3); 3) при неразрешающейся пневмонии желателен выполнять защищенную браш-биопсию слизистой оболочки бронхов и бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ) (А3). Материал для исследований из нижних отделов дыхательных путей можно получить при бронхоскопии у интубированных и части неинтубированных больных, если это позволяет состояние газообмена (А3).

**Каково значение исследования мокроты?**

Если у больного ВП можно своевременно получить гнойную мокроту, рекомендуется окраска ее по Граму (А3).

Посев гнойной мокроты на бактериальную флору в соответствии с морфотипированием по Граму, выполненный правильно, является ценным исследованием для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам (В3).

**Чем могут помочь в диагностике ВП исследования антигенов?**

Определение антигена 1-й серогруппы *Legionella pneumophila* в моче рекомендуется у больных тяжелой ВП и у других пациентов при клиническом или эпидемиологическом подозрении на эту инфекцию (А3).

**Таблица 3**

**Предпочтительные и альтернативные варианты лечения (при отсутствии особых ситуаций) госпитализированных больных со среднетяжелой ВП (С4)**

Предпочтительное*	Альтернативное*
Пенициллин G ± макролид <sup>†</sup>	Левифлоксацин <sup>§</sup>
Аминопенициллин ± макролид <sup>†,§</sup>	Моксифлоксацин <sup>§,†</sup>
Аминопенициллин / ингибитор β-лактамаз <sup>§</sup> ± макролид <sup>†</sup>	
Цефалоспорины II или III поколения без антипсевдомонадной активности ± макролид <sup>†</sup>	

Примечание: \* – в районах с низкой резистентностью пневмококка; \* – в районах с повышенной резистентностью пневмококка или выраженной непереносимостью предпочтительных антибиотиков; † – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; § – один и тот же препарат может быть использован при ступенчатой схеме лечения; † – среди всех фторхинолонов моксифлоксацин имеет наибольшую антипневмококковую активность. Опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный вариант при показаниях к пероральной терапии. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Чем могут помочь в диагностике пневмонии серологические исследования?**

Серологические исследования при ВП не рекомендуются (А3).

Серологические тесты для выявления *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и *Legionella* более целесообразны в эпидемиологических исследованиях, чем в рутинном ведении больных (А3).

**Используются ли амплификационные тесты в диагностике ВП?**

Молекулярная диагностика может использоваться для выявления вируса гриппа и респираторно-синтициального вируса (RS-вируса) в зимний период, а также для выявления атипичных возбудителей, если результаты могут быть получены достаточно быстро, чтобы повлиять на лечение.

**Какие принципы должны использоваться в лечении?**

Антибактериальная терапия является эмпирической и соответствует индивидуальному риску летального исхода. Оценка тяжести пневмонии (легкая, среднетяжелая, тяжелая) включает в себя и решение о месте лечения больного (амбулаторно, в стационаре, в ОИТ; А4). Антибактериальную терапию следует начинать как можно раньше (А3).

При назначении первоначальной эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать следующие принципы: 1) предполагаемый круг возбудителей в соответствии с тяжестью пневмонии и другими ФР; 2) местные особенности антибиотикорезистентности; 3) переносимость и токсичность антибиотиков для конкретного больного.

**Какое первоначальное эмпирическое лечение рекомендуется?**

Варианты лечения госпитализированных больных со среднетяжелой и тяжелой ВП приведены в табл. 3 и 4, соответственно.

**Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?**

Подробности см. в приведенном ниже разделе "Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?"

**Таблица 4**  
**Варианты лечения больных с тяжелой ВП (С4)**

Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (см. табл. 12)
Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + макролид* или Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + (моксифлоксацин или левофлоксацин)
ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (см. табл. 12)
Цефалоспорины с антипсевдомонадной активностью* или Ацилуридопенициллин / ингибитор β-лактамаз или Карбапенем + ципрофлоксацин

Примечание: \* – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; \* – цефепим, но не цефтазидим. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Какова должна быть продолжительность лечения?**

Необходимая продолжительность антибактериальной терапии не установлена. В сравнительных исследованиях обычная длительность лечения составляет 7–10 дней. При обнаружении внутриклеточных возбудителей, таких как *Legionella spp.*, лечение следует продолжать как минимум 14 дней (С4).

**Когда следует назначать внутривенные антибиотики и когда заменять их на пероральные?**

В случаях легкого течения пневмонии можно с самого начала назначать пероральные антибиотики (А3). У больных со среднетяжелой пневмонией целесообразно использовать ступенчатый подход к лечению во всех случаях, кроме наиболее тяжелых. Оптимальное время перевода пациента с внутривенного на пероральный прием антибиотиков пока не установлено; вероятно, это решение должно приниматься в соответствии с динамикой клинических проявлений (А3).

**Какие дополнительные виды лечения рекомендуются?**

Назначение низкомолекулярного гепарина показано больным с острой дыхательной недостаточностью (А3). Использование неинвазивной вентиляции легких пока не входит в стандарты лечения, но может рассматриваться в некоторых ситуациях, особенно у больных ХОБЛ (В3). Дополнительных мероприятий требует лечение тяжелого сепсиса и септического шока (А3). Стероиды не применяются в лечении пневмонии, за исключением септического шока (А3).

**Как следует оценивать эффективность терапии, и когда проводить повторную рентгенограмму легких?**

Ответ на терапию следует оценивать по простым клиническим критериям, включающим температуру тела, респираторные и гемодинамические показатели. Эти же параметры применяют при решении вопроса о выписке больного из стационара (А3). Достижение окончательного результата лечения, в том числе рентгенологического разрешения, требует более длительного времени. Решение о выписке принимают на основании четких показателей стабилизации клинического состояния (А3).

**Какова должна быть тактика в отношении больных, у которых лечение неэффективно?**

Следует различать два типа неэффективности лечения: пневмонию, не отвечающую на терапию, и медленно разрешающуюся пневмонию (А3). Тактика при пневмонии, не отвечающей на терапию, зависит от клинической ситуации. При нестабильном состоянии пациентов после 2-й смены эмпирически назначаемых антибиотиков следует повторно провести полный анализ всех данных. Это не является необходимым для больных в стабильном состоянии. При медленно разрешающейся пневмонии состояние больного должно быть повторно проанализировано в соответствии с клинической ситуацией и индивидуальными ФР (С3).

**Обострения ХОБЛ****Какие из больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, должны получать антибактериальную терапию?**

Антибактериальная терапия должна назначаться следующим больным, госпитализированным по поводу обострения ХОБЛ: 1) больным, имеющим все 3 признака: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты (обострение I типа по *Anthonisen*; А2); 2) больным, имеющим только два из трех вышеперечисленных признаков (обострение II типа по *Anthonisen*), в том числе усиление гнойного характера мокроты (А2); 3) больным с тяжелым обострением, нуждающимся в искусственной или неинвазивной вентиляции легких (А2); 4) антибиотики, как правило, не рекомендуются при обострении II типа по *Anthonisen*, не сопровождающимся усилением гнойного характера мокроты, и обострении III типа (когда имеется один или ни одного из вышеперечисленных признаков; А2).

**Как следует классифицировать больных с обострением ХОБЛ для определения направления терапии?**

Для определения лечебной стратегии рекомендуется выделять следующие группы больных ХОБЛ: группа А – больные, не нуждающиеся в госпитализации (легкая ХОБЛ, см. раздел "Амбулаторное ведение"; А3); группа В – больные, нуждающиеся в направлении в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ), но не имеющие ФР инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*, А3); группа С – больные, нуждающиеся в направлении в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и имеющие ФР инфицирования *P. aeruginosa* (А3).

**Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?**

Для подозрения на инфицирование *P. aeruginosa* необходимы как минимум 2 фактора из следующих четырех: 1) недавняя госпитализация (А3); 2) частое (более чем 4 курса в год) или недавнее (в последние 3 мес.) назначение антибиотиков (А3); 3) тяжелое течение ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) < 30 %; А3); 4) выделение *P. aeruginosa* во время предшествующих обострений или носительство *P. aeruginosa* (А3).

**Какие микробиологические исследования рекомендуются у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ?**

Больным с тяжелым обострением ХОБЛ (группа С), при наличии микроорганизмов, трудно поддающихся лечению (*P. aeruginosa*), потенциальной резистентности к антибиотикам (предшествующее лечение антибиотиками или пероральными стероидами, длительное течение болезни, частота обострений более 4 в год, ОФВ<sub>1</sub> < 30 %) рекомендуется посев мокроты или эндотрахеального аспирата (для больных, находящихся на ИВЛ; А3).

Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?

У больных без ФР инфицирования *P. aeruginosa* возможны несколько вариантов антибактериальной терапии. Выбор антибиотика зависит от тяжести обострения, местной антибиотикорезистентности, переносимости антибиотиков пациентом, их стоимости и отношения больного к лечению. Амоксициллин или тетрациклин рекомендуются при легких обострениях (и могут, как правило, назначаться на дому), ко-амоксициллин – при среднетяжелых и тяжелых обострениях у госпитализированных больных (A2).

У больных, имеющих ФР инфицирования *P. aeruginosa*, антибиотиком выбора при пероральном назначении является ципрофлоксацин. При необходимости парентерального назначения рекомендуются ципрофлоксацин или  $\beta$ -лактамный антибиотик с антипсевдомонадной активностью. Возможно дополнительно назначение аминогликозидов (A2).

Путь введения антибиотика – пероральный или внутривенный – зависит от стабильности клинического состояния больного и тяжести обострения. Перевод с внутривенного на пероральный прием рекомендуется через 3 дня стационарного лечения, если пациент находится в стабильном состоянии (A3).

Какая тактика рекомендуется в отношении больного с обострением ХОБЛ, не отвечающего на терапию?

После тщательного анализа неинфекционных причин неэффективности лечения (например, неадекватное лечение, ГЭЛА, сердечная недостаточность и другие) рекомендуется повторный тщательный микробиологический анализ, как описано в разделе о микробиологической диагностике (C3).

Рекомендации по лечению больных при отсутствии эффекта включают смену антибиотика на препарат с высокой активностью против *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентных и неферментирующих штаммов *S. pneumoniae* и коррекцию антибактериальной терапии в соответствии с результатами микробиологического исследования (C3).

Общие рекомендации при обострении воспалительного процесса при бронхоэктазах

Общие рекомендации следующие: 1) периодический контроль за носительством микрофлоры (B3); 2) у большинства больных с обострением хороший эффект дает антибактериальная терапия (B3); 3) в большинстве случаев до начала антибактериальной терапии рекомендуется посев мокроты, особенно у больных, нуждающихся в госпитализации (B3); 4) при эмпирическом назначении антибиотиков следует оценить возможный риск инфицирования *P. aeruginosa* (B3). Рекомендованные антибиотики суммированы в табл. 5. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть скорректирована в соответствии с результатами посева мокроты (A3).

## Профилактика

### Профилактика другими методами, помимо вакцинации

Предотвращает ли ИНДП пероральная иммунизация бактериальными экстрактами?

Использование пероральной вакцины против *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*; B1) или бактериальных экстрактов (OM-85 BV; B2) у больных с хроническим бронхитом (ХБ) или ХОБЛ не рекомендуется.

Какова роль профилактической антибактериальной терапии при ХБ или ХОБЛ?

Профилактическое использование антибиотиков у больных с ХБ или ХОБЛ не рекомендуется (A1).

По мнению экспертов, у отдельных пациентов с бронхоэктазами и частыми обострениями инфекционного процесса возможна длительная антибактериальная терапия, но для разработки доказательных рекомендаций по этому вопросу отсутствуют контролируемые исследования (C4).

Использование небулизированных антибиотиков для профилактики ИНДП у больных с бронхоэктазами не исследовалось на систематической основе, следовательно, доказательства целесообразности такого применения отсутствуют, и этот способ антибактериальной терапии не рекомендуется (C4).

Предотвращает ли ИНДП антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей?

Антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей (ИВДП) не предотвращает ИНДП (A1).

Предотвращает ли ИНДП терапия ингаляционными стероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия?

Регулярное использование ингаляционных стероидов (B1) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (C4) в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется. Это не значит, что эти препараты не предотвращают

**Таблица 5**  
**Антибиотики, рекомендуемые при обострении инфекционного процесса при бронхоэктазах (C4)**

	Пероральное лечение	Парентеральное лечение
Нет риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин-клавуланат	Амоксициллин-клавуланат
	Моксифлоксацин	Цефтриаксон
	Левифлоксацин	Цефотаксим
		Моксифлоксацин
		Левифлоксацин
Риск инфицирования <i>P. aeruginosa</i> <sup>#</sup>	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин + $\beta$ -лактамный антибиотик с антипсевдомонадной активностью* или аминогликозид

Примечание: <sup>#</sup> – используются те же критерии, что и при обострении ХОБЛ; <sup>\*</sup> – цефтазидим, цефепим, карбапенемы, пиперациллин-тазобактам. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

обострения ХОБЛ, но данный аспект выходит за рамки этого документа.

*Предотвращает ли ИНДП регулярная физиотерапия?*

Физиотерапия не рекомендуется в качестве профилактики ИНДП (С4).

*Предотвращают ли противовирусные препараты инфицирование вирусом гриппа?*

Профилактика гриппа с помощью противовирусных препаратов рекомендуется только в нестандартных ситуациях (например, при вспышке гриппа в закрытом коллективе; А1).

*Возможно ли использование пероральных муколитиков для профилактики ИНДП?*

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с ХБ или ХОБЛ в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (В1). Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с бронхоэктазами в качестве профилактики ИНДП также не рекомендуется (В1).

*Существуют ли доказательства, что гомеопатические препараты предотвращают ИНДП?*

Использование гомеопатических препаратов в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (С4).

**Профилактика путем вакцинации**

*Может ли противогриппозная вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Существуют следующие рекомендации для противогриппозной вакцинации: 1) Противогриппозная вакцинация должна проводиться ежегодно лицам с повышенным риском развития осложнений гриппа (А1). Вакцинация рекомендуется иммунокомпетентным взрослым, принадлежащим к одной или нескольким из следующих категорий: возраст старше 65 лет, пребывание в интернатах по уходу, хронические сердечно-сосудистые заболевания, хронические легочные заболевания, сахарный диабет, хроническая почечная патология, гемоглобинопатии, беременные женщины, у которых II и III триместр беременности попадает в сезон заболеваемости гриппом. 2) Повторные вакцинации безопасны и не снижают иммунного ответа (В1). 3) У взрослых предпочтительнее инактивированная, а не живая ослабленная вакцина (А1). 4) Рекомендуется ежегодная вакцинация медицинских работников, особенно работающих с пожилым контингентом или другими группами высокого риска (В2).

*Следует ли использовать пневмококковую вакцину для профилактики ИНДП?*

Для пневмококковой вакцинации существуют следующие рекомендации: 1) доказательства эффективности вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной не настолько сильные,

как для противогриппозной вакцинации, но рекомендуется вакцинировать всех взрослых, имеющих риск пневмококковой инфекции (В4). 2) ФР пневмококковой инфекции являются: возраст старше 65 лет, пребывание в стационаре или интернате по уходу, деменция, синкопальные состояния, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ, пневмонии в анамнезе, хронические заболевания печени, диабет, функциональная или анатомическая аспления, хроническое вытекание спинномозговой жидкости (В3). Хотя курение является значительным ФР у здоровых молодых людей, в этой группе следует принимать меры к уменьшению курения, как активного, так и пассивного. 3) Ревакцинация рекомендуется пожилым людям через 5–10 лет после 1-й вакцинации (В3).

*Какова наилучшая тактика проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции?*

Для достижения адекватной вакцинации групп риска необходимы активные действия по внедрению одной или обеих вакцин в практику.

**Ведение больных вне стационара**

**Диагностика**

Амбулаторные больные обращаются к врачу общей практики с жалобами на кашель и одышку, но не с готовыми диагнозами бронхита, астмы или пневмонии. Этот раздел посвящен симптомам, особенно тем, которые могут указывать на поражение нижних дыхательных путей, например, кашель, одышка, хрипы, откашливание мокроты, боль в грудной клетке и т. д. Эти симптомы имеют разное отношение к ИНДП (см. раздел "Определения" Приложения 1).

В повседневной практике врача первичного звена существует два основных диагностических принципа. Во-первых, важно установить, вызваны ли жалобы пациента инфекцией или неинфекционным заболеванием, например, астмой, ХОБЛ, сердечной недостаточностью или инфарктом легкого. Во-вторых, при высокой вероятности инфекции дыхательных путей необходимо решить, какой отдел дыхательных путей поражен. Болеет ли пациент острым бронхитом или это пневмония? В-третьих, в идеале врачу общей практики необходимо установить природу возбудителя: имеется ли у пациента вирусная или бактериальная инфекция или их сочетание, и какие именно вирусы и бактерии вызвали болезнь? Слово "в идеале" здесь употребляется потому, что исследования, направленные на выявление возбудителей, часто не дают полезной информации.

*В каких случаях следует думать об аспирационной пневмонии?*

Аспирацию следует исключать в основном у больных с нарушением глотания, например, при цереброваскулярных расстройствах и некоторых психических

заболеваниях. Тем не менее, исследования, подтверждающие эту точку зрения экспертов, отсутствуют.

#### Рекомендации

Об аспирационной пневмонии следует думать у больных с нарушением глотания и признаками ИНДП. В этих случаях необходима рентгенография органов грудной клетки (С3).

#### Когда следует исключать сердечную недостаточность?

Часто бывает трудно диагностировать сердечную недостаточность. Всего несколько исследований посвящено диагностике этого состояния в первичных медицинских учреждениях. Как показало исследование 259 больных с подозрением на сердечную недостаточность, наличие левожелудочковой дисфункции лучше всего подтверждают инфаркт миокарда в анамнезе и смещение верхушечного толчка [2]. В другом исследовании факторами, делающими вероятным диагноз сердечной недостаточности, были пожилой возраст, мужской пол, ортопноэ, инфаркт миокарда в анамнезе и отсутствие ХОБЛ [3].

#### Рекомендации

Сердечную недостаточность следует исключать у больных старше 65 лет с ортопноэ либо смещением верхушечного толчка и / или инфарктом миокарда в анамнезе (С3).

#### Когда следует думать о ТЭЛА?

ТЭЛА может проявляться обычным острым кашлем и трудно отличима от ИНДП. Признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), постельный режим в последние 4 нед., ТЭЛА или ТГВ в анамнезе, кровохарканье, тахикардия свыше 100 в 1 мин и наличие злокачественных заболеваний делают диагноз ТЭЛА более вероятным [4].

#### Рекомендации

О ТЭЛА следует думать при наличии следующих признаков: ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, постельный режим в последние 4 нед., злокачественные заболевания (С3).

#### Когда следует думать о хронических заболеваниях дыхательных путей?

Обострения хронической легочной патологии, например, астмы или ХОБЛ, также могут проявляться кашлем, мокротой и одышкой. Несколько проведенных исследований показали, что значительная часть больных с острым кашлем или диагнозом острого бронхита на самом деле болеют астмой или ХОБЛ (до 45 % больных с острым кашлем длительностью более 2 нед.) [5–7]. Хрипы, удлинение выдоха, курение, аллергические реакции в анамнезе и женский пол повышают вероятность астмы / ХОБЛ [5]. Это также подтверждалось тем, что  $\beta$ -агонисты и стероиды были эффективны при таких обострениях.

#### Рекомендации

Для выявления хронической легочной патологии у больных, имеющих как минимум два из следующих признаков: хрипы, удлинение выдоха, курение, симптомы аллергии – следует провести исследование легочной функции (С3).

В то же время продолжается дискуссия, являются ли обострения астмы и ХОБЛ фактически бактериальной или вирусной ИНДП у таких больных. Вирусные инфекции дыхательных путей могут быть триггерами обострений, но остается спорным вопрос о роли бактериальной инфекции в обострениях. Отношение к этой неопределенности в повседневной клинической практике обсуждается в разделе "Лечение".

#### Как дифференцировать пневмонию и другие инфекции дыхательных путей?

Такие респираторные симптомы, как кашель и одышка, могут быть вызваны воспалением в трахее, бронхах, бронхиолах и легочной паренхиме. Кашлевые рецепторы также находятся в верхних дыхательных путях, следовательно, кашель может возникать и при ИВДП. Однако не установлено, насколько часто ИВДП являются причиной кашля. Исследования, посвященные связи кашля, например, с синуситами, проводились только у больных с хроническим кашлем и имели ряд методологических дефектов. Таким образом, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих широко распространенную версию о постназальном затекании как причине острого кашля [8–10]. Однако это не означает, что больные ИВДП не могут одновременно иметь и ИНДП.

Дифференциальный диагноз между трахеитом и острым бронхитом в повседневной практике невозможен и не нужен. Часто эти две патологии объединяют и используют термин "острый трахеобронхит". Дифференциальный диагноз между острым бронхитом и пневмонией, с одной стороны, представляется важным. Пневмония – более тяжелая инфекция, чем острый бронхит, с более высоким риском осложнений и более длительной симптоматикой.

"Золотым" стандартом для диагностики пневмонии является рентгенография органов грудной клетки. Однако симптомы ИНДП крайне распространены (100 на 1 000 человек в год), но только 5–10 % этих больных болеют пневмонией. Это означает, что нерационально с экономической точки зрения выполнять рентгенографию легких всем больным с признаками поражения нижних дыхательных путей.

Было проведено несколько исследований о диагностическом значении различных симптомов при наличии инфильтрации на рентгенограмме легких. Однако интерпретация результатов этих исследований затруднительна из-за небольшого числа больных с пневмонией, включенных в исследования. Исходя из них, притупление перкуторного звука или шум трения плевры встречаются у небольшой части больных пневмонией; если эти симптомы выявля-

ются, вероятность пневмонии очень высока. Но отсутствие этих признаков не исключает наличия пневмонии. В другом исследовании было показано, что 39 % больных с фокальными аускультативными изменениями имели пневмонию против 5–10 % случаев пневмонии среди всех больных с острым кашлем. У больных без фокальной симптоматики такая вероятность снижалась с 5–10 % до 2 % [11]. Только несколько исследований изучали диагностическую ценность комбинации жалоб и симптомов, с чем ежедневно сталкиваются практические врачи. В этих моделях были представлены лихорадка, отсутствие симптомов ИВДП, одышка / тахипноэ и патологические симптомы в грудной клетке при врачебном осмотре. Однако диагностическая ценность ни одного из этих алгоритмов не оценивалась должным образом на других популяциях.

Также обсуждается информативность дополнительных исследований, таких как С-реактивный белок (СРБ). Некоторые авторы показали, что при повышении уровня СРБ в сыворотке крови (> 50 мг / мл) увеличивается вероятность пневмонии у данного больного [13, 14]. Но удовлетворительных данных о дополнительной диагностической ценности СРБ после анамнеза и врачебного осмотра пока не получено.

На основании дискуссии в литературе и анализа, проведенного членами Рабочей группы *ERS*, разработана следующая диагностическая концепция.

#### Рекомендации

Пневмония должна исключаться при наличии острого кашля и одного из следующих признаков: новые фокальные симптомы в грудной клетке при врачебном осмотре, одышка, тахипноэ, лихорадка дольше 4 дней. В этих случаях для подтверждения диагноза пневмонии должна выполняться рентгенография легких (С1).

#### Должен ли врач первичного звена исследовать возможную микробиологическую этиологию ИНДП?

Основная цель микробиологической диагностики заключается в выявлении больных, которым требуется антибактериальная терапия, и выборе антибиотика узкого спектра действия для уменьшения резистентности, побочных эффектов и стоимости лечения. Кроме того, здравоохранение иногда заинтересовано в выявлении определенных возбудителей, например, микобактерии туберкулеза и легионеллы. С другой стороны, следует помнить, что у большей части больных с ИНДП антибактериальная терапия не дает улучшения независимо от этиологии заболевания. Микробиологическая диагностика может быть полезной только в некоторых подгруппах больных, например, у детей раннего возраста, пожилых и больных с тяжелой сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Микробиологические исследования в данной ситуации показаны для: 1) подтверждения бактериаль-

ной природы ИНДП у данного пациента; 2) выявления возбудителей и оценки их антибактериальной резистентности.

С бактериальным характером ИНДП часто связан цвет откашливаемой мокроты. В одном исследовании с участием больных с обострением ХОБЛ продемонстрирована четкая связь между степенью гнойности мокроты и количеством бактерий в мокроте [15]. Были ли эти результаты подтверждены другими исследователями и применимы ли они к больным без хронической легочной патологии, остается неизвестным. Сывороточный СРБ также используется для подтверждения бактериальной этиологии. Однако результаты этих исследований неоднозначны [16–18]. Исследования диагностической ценности окраски по Граму в медицинских учреждениях первичного звена у больных с ИНДП отсутствуют, но исследования окраски по Граму при ВП, проведенные в стационаре, показали низкую чувствительность в выявлении возможных возбудителей [19]. Эти исследования не учитывали бактериальное носительство (в противоположность инфекции). Маловероятно, что этот тест был бы более информативным в медицинских учреждениях первичного звена, где, как правило, лечатся больные с более легкими формами заболеваний.

Причины, по которым не рекомендуется использование окраски по Граму, относятся и к посевам мокроты и измерению пневмококкового антигена в мокроте и моче. Возможные бактериальные возбудители выявляются только у 20–50 % пациентов, и трудно различить носительство и активную бактериальную инфекцию.

#### Рекомендации

Микробиологические исследования, как правило, не рекомендуются в медицинских учреждениях первичного звена. Дифференциальный диагноз между бактериальной и вирусной инфекцией у таких пациентов затруднителен. Таким образом, лечение назначается на основании оценки тяжести клинического состояния (см. раздел "Лечение"). Кроме того, врач должен учитывать местные особенности антибактериальной резистентности (С1–3).

#### Лечение

Большинство эпизодов ИНДП заканчиваются самопроизвольно и длятся около 1–3 нед. Однако некоторые подгруппы больных нуждаются в симптоматическом или этиотропном лечении. Кроме того, все больные с ИНДП, которые обращаются к своему врачу первичного звена, должны быть проинформированы о тяжести своего заболевания и прогнозе.

#### Следует ли лечить острый кашель?

В целом, кашель следует расценивать как физиологическое явление, которое вызвано воспалением слизистой оболочки дыхательных путей и помогает выводить мокроту из бронхиального дерева. Таким

образом, нелогично подавлять кашель, если больной откашливает мокроту. Однако кашель может быть надсадным и изнуряющим, особенно по ночам. Следовательно, при сухом и частом кашле, мешающем сну, возможно его подавление. У больных с острым кашлем некоторый эффект оказывает декстрометорфан, а исследования кодеина у ряда пациентов показали его неэффективность [20, 21]. Но при хроническом кашле оба препарата уменьшают кашель [22].

#### Рекомендации

Как декстрометорфан, так и кодеин могут назначаться больным с сухим и надсадным кашлем (С1).

Помимо лекарств, подавляющих кашель, существует множество безрецептурных препаратов, воздействующих на кашель. Отхаркивающие, муколитические и антигистаминные средства продаются в достаточном количестве, но стабильные доказательства их эффективности отсутствуют [21]. То же относится к ингаляционным бронхолитикам при неосложненном остром кашле [23].

#### Рекомендации

Отхаркивающие препараты, муколитики, антигистаминные препараты и бронхолитики не должны назначаться при острой ИНДП в медицинских учреждениях первичного звена (А1).

Важно заметить, что тяжелые хронические заболевания, такие как астма, ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет имеют тенденцию к обострению, когда больной переносит ИНДП. Таким образом, лечащий врач должен на этот период изменить дозировки регулярно принимаемых лекарственных препаратов.

#### Когда следует назначать антибиотики больному с ИНДП?

У среднестатистического больного с неосложненной ИНДП без подозрений на пневмонию в медицинских учреждениях первичного звена антибиотики не имеют преимуществ по сравнению с плацебо. В обзоре по материалам библиотеки Кокрайна сделан вывод, что антибактериальная терапия у больного с острым бронхитом имеет весьма умеренный эффект, не превосходящий побочные эффекты лечения. Обзор был лимитирован различными конечными показателями рассматриваемых в нем рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [24, 25]. В некоторых руководствах содержатся выводы, что при ИНДП, проявляющейся острым бронхитом без подозрения на пневмонию, антибиотики не показаны. Такая точка зрения не учитывает, что эффективность антибиотиков никогда не оценивалась у больных с острым бронхитом, имеющим высокий риск развития осложнений. Существуют подтверждения того, что у пожилых больных антибактериальная терапия более эффективна, чем у молодых людей [26]. Больные пневмонией также имеют повышенный риск развития осложнений. Отсутствуют плацебо-контролируемые РКИ с участием амбулаторных

больных с предполагаемой пневмонией. Однако, поскольку большая часть этих предполагаемых пневмоний имеет бактериальную природу и 10–20 % этих пациентов имеют осложненное течение заболевания, рекомендуется также лечить этих больных антибиотиками.

#### Рекомендации

Основываясь на риске развития осложнений в некоторых подгруппах больных с ИНДП, антибактериальная терапия оправдана у больных с ИНДП и: предполагаемой или подтвержденной пневмонией (см. раздел "Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей"); отдельными обострениями ХОБЛ (см. раздел "Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?"); возрастом старше 75 лет и лихорадкой; сердечной недостаточностью; инсулинозависимым сахарным диабетом; тяжелой неврологической патологией (инсульт и т. д.; С2).

#### Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?

Ведется широкая дискуссия о том, являются ли обострения ХОБЛ на самом деле эпизодами ИНДП у больных ХОБЛ. В повседневной практике большинство обострений лечатся антибиотиками. Результаты исследований антибактериальной терапии у амбулаторных больных противоречивы. Метаанализ показал небольшое улучшение легочной функции [27]. Авторы пришли к выводу, что антибиотики могут быть эффективными, особенно у больных с низким ОФВ<sub>1</sub>. Это заключение было подтверждено при повторном анализе полученных данных, когда пациенты были разделены в зависимости от их исходной легочной функции [28]. Еще один, более поздний метаанализ привел к такому же выводу [29]. Этот вывод, а также тот факт, что в работах, включенных в метаанализ, участвовали как амбулаторные, так и стационарные больные, оставляет неясным, эффективны ли антибиотики при обострениях у всех амбулаторных больных. Два исследования, выполненные в медицинских учреждениях первичного звена, не получили такого результата [30, 31]. Однако данные по больным с тяжелыми обострениями и обострениями легкой и тяжелой ХОБЛ в амбулаторных условиях отсутствуют. Основное клиническое исследование у больных с обострениями ХОБЛ показало умеренный эффект антибиотиков у больных, имевших два или более из следующих трех признаков: увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты и усиление одышки [32]. В итоге, получены некоторые доказательства эффективности антибактериальной терапии у больных тяжелой ХОБЛ и у больных с обострениями, характеризующимися тремя вышеперечисленными симптомами. Однако следует заметить, что эти критерии субъективны и основаны на результатах только одного

исследования. Необходимы дальнейшие работы в этой области.

#### Рекомендации

Антибиотики следует назначать при обострениях ХОБЛ у больных, имеющих, как минимум, следующие симптомы: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты. Кроме того, антибиотики могут назначаться при обострениях у больных тяжелой ХОБЛ (С1).

#### Какие антибиотики должны применяться у больных с ИНДП?

Достоверные РКИ этой проблемы отсутствуют. *S. pneumoniae* и в меньшей степени *H. influenzae* являются наиболее распространенными возбудителями при ИНДП (Приложение 1). Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть направлена на этих возбудителей, даже если периодически выявляется *M. pneumoniae*. В то же время следует учитывать местные особенности антибактериальной резистентности возбудителей. Важно заметить, что большинство данных об антибактериальной резистентности в каждой стране происходят из микробиологических лабораторий, в которых очень небольшая часть посевов получена из медицинских учреждений первичного звена. Вероятно, что эти данные переоценивают резистентность вне стационаров. Однако в ряде стран Европы антибактериальная резистентность является проблемой и у амбулаторных больных.

Благодаря доказанной эффективности, огромному опыту использования и низкой стоимости антибиотиками выбора (1-го ряда) являются тетрациклин и амоксициллин, при условии, что местная клинически значимая резистентность к ним отсутствует (см. Приложение 1). Макролиды не рекомендуются при обострениях ХОБЛ из-за низкой активности против *H. influenzae* и очень высокой резистентности пневмококка во многих странах Европы, но могут назначаться при других ИНДП, когда местная антибактериальная резистентность не позволяет использовать антибиотики 1-го ряда и в случае их непереносимости. Фторхинолоны не рекомендуются из-за возможности быстрого развития резистентности к ним, но могут использоваться как препараты 1-го ряда в случае клинически значимой резистентности пневмококка к амоксициллину и тетрациклину или непереносимости их, такой как IgE-опосредованная аллергия к  $\beta$ -лактамам. Новые кетолиды имеют немного преимуществ перед макролидами, но более дорогие. Цефалоспорины также не имеют четких преимуществ.

#### Рекомендации

Тетрациклин и амоксициллин являются антибиотиками выбора. Преимущество тетрациклина (доксциклина) заключается в том, что он воздействует также и на *M. pneumoniae*.

В случае гиперчувствительности к этим антибиотикам хорошей альтернативой в странах с низкой ре-

зистентностью пневмококка к макролидам являются новые макролиды, такие как азитромицин, рокситромицин, кларитромицин. При выборе конкретного антибиотика следует учитывать местные особенности антибактериальной резистентности. При клинически значимой резистентности к антибиотикам 1-го ряда можно назначать левофлоксацин или моксифлоксацин (С4).

#### Эффективна ли противовирусная терапия у больных с ИНДП?

Вирус гриппа является важным возбудителем, вызывающим ИНДП, и единственной вирусной инфекцией, лечение которой возможно в медицинских учреждениях первичной помощи. В течение нескольких десятилетий используются амантадин и римантадин. Недавно проведенный метаанализ показал, что оба эти препарата снижают продолжительность симптомов в среднем на 1 день [33]. Однако к ним может развиваться резистентность, они не эффективны в отношении вируса гриппа В и часто вызывают побочные эффекты, в основном неврологические и желудочно-кишечные [34]. С 1995 г. существуют новые противовирусные препараты озельтамивир и занамивир. Один из последних метаанализов показал, что оба эти новых средства снижают продолжительность клинических проявлений в среднем на 0,7–1,5 дней у здоровых взрослых с клинической картиной гриппа, при условии, что лечение было начато в течение 48 ч от появления первых симптомов [35]. В то же время данные о больных с высоким риском осложнений очень скудные. *Monto et al.* [36] отметили снижение частоты осложнений гриппа на 29 % и положительный эффект от лечения у больных старше 50 лет (с разницей в 3 дня). Тот же самый эффект со статистической достоверностью получен у больных с высоким риском осложнений при суммарном анализе всех имеющихся исследований. Однако число больных с высоким риском осложнений было ограничено, и в исследованиях не анализировалась летальность как конечный показатель. Кроме того, следует иметь в виду, что в большинстве случаев пациент обращается к врачу слишком поздно для начала успешной противовирусной терапии.

#### Рекомендации

Эмпирическое использование противовирусных антибиотиков у больных с клинической картиной гриппа обычно не рекомендуется (В1). Противовирусное лечение может назначаться только больным с высоким риском осложнений, которые имеют типичные проявления гриппа (лихорадка, миалгии, общая слабость, инфекции респираторного тракта) длительностью менее 2 дней во время эпидемии гриппа (С1).

#### Как следует мониторировать состояние больных с ИНДП?

Исследования, оценивающие результат различных методов наблюдения за пациентами с ИНДП в амбу-

латорных условиях, не проводились. Обычное течение неосложненной ИНДП занимает 1–3 нед.

#### Рекомендации

Рекомендуется повторное посещение врача пациентом, если симптомы сохраняются дольше 3 нед.

Клинический эффект антибактериальной терапии следует ожидать в течение 3 дней; больного следует проинструктировать повторно обратиться к врачу, если в течение этого периода не наступит улучшение. Тяжело больные, например, имеющие как минимум два из трех следующих признаков (высокая лихорадка, тахипноэ, одышка, сопутствующая патология, возраст старше 65 лет) должны быть повторно осмотрены через 2 дня после первого посещения.

Всем пациентам или лицам из их окружения рекомендуется повторно обратиться к врачу, если лихорадка сохраняется свыше 4 дней, одышка нарастает, пациенты отказываются от питья, нарушается сознание (С3).

## Ведение в стационаре

### Внебольничная пневмония

#### Кого следует направлять в стационар?

Решение о госпитализации – один из наиболее важных шагов в ведении больного ВП. Тяжесть заболевания является главным показанием для направления в стационар, следовательно, это решение основывается на объективной оценке тяжести пневмонии.

Для такой оценки разработаны 2 метода: индекс тяжести пневмонии (*PSI*) [37] и шкала *CURB* [38, 39].

#### Индекс *PSI*

Этот индекс первоначально был разработан для выявления тех больных, которых можно безопасно лечить амбулаторно. В соответствии с этим индексом основными критериями тяжести пневмонии являются возраст, сопутствующая патология, изменения жизненно важных параметров. Однако подсчет индекса *PSI* требует дополнительных лабораторных исследований, выполнения газового анализа крови и рентгенографии легких (табл. 6) [37].

Индекс *PSI* оценен (валидизирован) в нескольких исследованиях и позволяет выделить классы больных с риском летального исхода менее 3 % (классы I–III), 8 % (класс IV) и 35 % (класс V) [40, 41].

Индекс *PSI* применяется для обоснования клинической тактики. Он помогает избежать ненужных госпитализаций, снизить длительность пребывания больного в стационаре и, следовательно, затраты на лечение. Влияние этого индекса на летальность не доказано [42].

Индекс *PSI* имеет три недостатка. Во-первых, данная классификация риска есть классификация риска летального исхода. Это очень важно, но не яв-

ляется единственным обоснованием направления больного в стационар. Потребность в кислородотерапии или дренировании плевральной полости являются главными причинами госпитализации больных с низким риском [41]. Во-вторых, главным критерием при подсчете этого индекса является возраст. Это может привести к недооценке тяжести пневмонии у молодых. Третий недостаток – сложность критериев и необходимость подсчета баллов в 20 пунктах.

#### Индекс *CURB*

Индекс *CURB* состоит из 4 показателей (3 клинических и 1 лабораторный), которые, как было показано, имеют большой прогностический потенциал как часть прогностических критериев летальности при пневмонии у госпитализированных больных (табл. 7) [38, 44]. Эти показатели отражают возраст, острую дыхательную недостаточность и признаки тяжелого сепсиса или септического шока. Пациенты, не имеющие ни одного критерия, относятся к группе минимального риска (летальность примерно 1 %), в то время как те, кто имеет 1–2 или 3–4 показателя, имеют риск летального исхода 8 и 30 %, соответственно.

Таблица 6  
Индекс тяжести пневмонии (*PSI*)

Критерий	Баллы
Возраст (годы) мужчины	0
женщины	10
Пребывание в интернатах по уходу	10
Сопутствующие заболевания	
Новообразования	30
Заболевания печени	20
Застойная сердечная недостаточность	10
Цереброваскулярная патология	10
Заболевания почек	10
Изменения жизненно важных параметров	
Нарушение сознания	20
Частота дыхания 30 в 1 мин	20
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	20
Температура тела < 35 °C либо ≥ 40 °C	15
Пульс ≥ 125 ударов в 1 мин	10
Изменения лабораторных показателей	
Мочевина крови ≥ 11 ммоль / л	20
Натрий крови < 130 ммоль / л	20
Глюкоза крови > 250 мг / дл	10
Гематокрит < 30 %	10
Рентгенологические изменения	
Плевральный выпот	10
Параметры оксигенации	
pH артериальной крови < 7,35	30
PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.	10
SaO <sub>2</sub> < 90 %	10

Примечание: PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода артериальной крови; SaO<sub>2</sub> – сатурация кислорода артериальной крови. Класс риска летального исхода определяется следующим образом: класс I – возраст моложе 50 лет, сопутствующие заболевания отсутствуют, нет изменения жизненно важных параметров; класс II – ≤ 70 баллов; класс III – 71–90 баллов, класс IV – 91–130 баллов, класс V – > 130 баллов.

**Таблица 7**  
**Индекс CURB [43]**

Критерии, оцениваемые при направлении в стационар
Частота дыхания $\geq 30$ в 1 мин
Диастолическое артериальное давление $\leq 60$ мм рт. ст.
Мочевина крови $> 7$ ммоль / л
Нарушения сознания

Примечание: каждый признак оценивается в 1 балл.

Прогностические критерии также валидизированы в нескольких исследованиях [38, 40, 45, 46]. Индекс *CURB* позволяет прогнозировать летальность при пневмонии аналогично индексу *PSI* [43]. В исследованиях индекса *CURB* показано, что возраст не влиял на прогноз, что упрощает подсчет. Однако популяции, на которых проводилась валидизация индекса *CURB*, были значительно меньше, чем те, на которых проводилась валидизация индекса *PSI*, и индекс *CURB* не валидизирован в амбулаторных условиях.

Индекс *CURB* имеет 2 преимущества по сравнению с индексом *PSI*. Во-первых, он основан на тяжести острой пневмонии, а не на возрасте и сопутствующей патологии, что позволяет избежать недооценки тяжести пневмонии у молодых пациентов или возможных ошибок из-за недиагностированных или не выявленных при первой оценке больного сопутствующих заболеваний. Во-вторых, он легче подсчитывается.

Эти объективные методы не заменяют врачебной клинической оценки, но помогают принять решение о госпитализации. Кроме того, в отдельных случаях на решение о госпитализации могут повлиять неклинические факторы [47].

Если врач принимает решение лечить пациента амбулаторно, повторный осмотр должен быть проведен через 24–48 ч после первого, так как в этот период наиболее вероятно ухудшение состояния больного [48]. Госпитализация больных, лечение которых начато в амбулаторных условиях, встречается нечасто, в первые 10 дней и только в 7,5 % случаев. Это были больные с повышенным риском летального исхода, нуждавшиеся в более длительном времени для возвращения к обычной активности [49]. В спорных и сомнительных случаях госпитализация является предпочтительным решением. Факторы, прогнозирующие осложненное течение у больных с низким, на первый взгляд, риском, были выявлены, но не подтверждены в независимых когортах [50].

#### Рекомендации

Решение о госпитализации остается клиническим решением. Однако оно нуждается в подтверждении как минимум одним способом оценки степени риска. Индексы *PSI* и *CURB* являются в этом аспекте надежными методами. Для больных, соответствующих IV или V классу по шкале *PSI*, или  $\geq 2$  баллов по шкале *CURB*, рекомендуется госпитализация. Также

при ведении больного с пневмонией следует учитывать дополнительные факторы, например, социальные, не связанные с тяжестью пневмонии (A3).

#### Кого следует направлять в ОИТ?

Тяжелые пневмонии остаются очень трудными для диагностики. Было проанализировано несколько критериев тяжести в плане их способности прогнозировать необходимость направления в ОИТ. Однако такой подход зависит от доклинических показателей, таких как структура местных медицинских учреждений. В итоге представляется невозможным разработать универсальные практические критерии для направления больного в ОИТ.

Тем не менее, существующие критерии тяжести являются достаточно полезными в практике. Эти критерии встречаются у больных с высоким риском летального исхода, которые нуждаются в особом врачебном внимании, вследствие чего следует думать о направлении их в ОИТ. Особый врачебный надзор может быть организован также и в альтернативных отделениях, например, блоках промежуточной помощи или даже специализированной палате.

Следует учитывать потенциальные преимущества лечения в ОИТ. Больные с тяжелой пневмонией часто направляются в ОИТ исключительно для проведения ИВЛ и / или лечения септического шока. Однако благодаря неинвазивной вентиляции легких и подтвержденной эффективности раннего начала лечения септического шока представляется неадекватным ограничивать возможности ОИТ этими терминальными состояниями. Помимо того, в отделениях интенсивной или промежуточной терапии следует тщательно наблюдать больных с нестабильным состоянием, что позволяет осуществить ранние и целенаправленные вмешательства.

Критерии тяжелой пневмонии включают: 1) факторы, свидетельствующие об острой дыхательной недостаточности (например, частота дыхания  $> 30$  в 1 мин, соотношение  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 250$ ); 2) факторы, свидетельствующие о тяжелом сепсисе или септическом шоке (например, гипотензия (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление  $< 60$  мм рт. ст., почечная недостаточность, нарушения сознания); 3) количество и распространенность инфильтратов на рентгенограмме легких (инфильтраты, захватывающие две или более долей или двухсторонние инфильтраты) [48, 51].

Хотя оба индекса — *PSI* и *CURB* — оценивают необходимость госпитализации в ОИТ, они не используются для оценки тяжести пневмонии у конкретного больного. Их значение ограничено принятием решения о госпитализации. Американское Торакальное общество (*ATS*) в руководстве по внебольничной пневмонии [51] разработало прогностические критерии (табл. 8), которые затем были переработаны и утверждены для установления необходимости направления больного в ОИТ [48]. Эти критерии состоят из

**Таблица 8**  
**Критерии тяжести ВП в соответствии**  
**с руководством Американского Торакального**  
**Общества 2001 г. [21]\***

<b>Исходные (малые) критерии, оцениваемые при госпитализации</b>
Частота дыхания > 30 в 1 мин
Тяжелая дыхательная недостаточность ( $PaO_2 / FiO_2 < 250$ )
Двухстороннее поражение легких по данным рентгенограммы органов грудной клетки (мультилобарное поражение)
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.
Диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.
<b>Большие критерии, оцениваемые при госпитализации или в течение всего периода болезни</b>
<b>Потребность в ИВЛ</b>
Увеличение размеров инфильтратов на 50 % и более при клинической неэффективности лечения или ухудшении (прогрессировании инфильтратов)
<b>Потребность в вазопрессорах &gt; 4 ч (септический шок)</b>
Уровень сывороточного креатинина $\geq 2$ мг / дл или повышение его до этого уровня у пациента с имевшимися ранее заболеваниями почек или острой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа.

Примечание:  $PaO_2$  – напряжение кислорода артериальной крови;  $FiO_2$  – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; \* – наличие как минимум двух малых или одного большого критерия означает тяжелую пневмонию, т. е. пневмонию, требующую госпитализации в ОИТ.

трех малых критериев, оцениваемых при направлении в стационар, и двух больших критериев, которые могут выявляться как в момент госпитализации, так и в течение всего периода наблюдения за пациентом. Они очень легко подсчитываются, и как было показано в Испании, имеют умеренное положительное (75 %) и высокое отрицательное (95 %) прогностическое значение [48]. Однако, возможно, по причинам, изложенным выше, их использование в американской популяции было менее успешным [52]. Опыт применения этих критериев ограничен. Тем не менее, их успешное практическое использование для подтверждения решения о госпитализации в сочетании с рекомендациями по амбулаторному ведению больных позволяет рекомендовать их к широкому применению в практике [51, 53, 54].

#### Рекомендации

Критерии острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока и рентгенологическая распространенность инфильтратов определяют решение о направлении в отделение интенсивной или промежуточной терапии. Наличие как минимум двух из следующих признаков означает тяжелую пневмонию и может использоваться при направлении в ОИТ: систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., тяжелая дыхательная недостаточность ( $PaO_2 / FiO_2 < 250$ ), вовлечение в процесс двух или более долей по данным рентгенограммы легких (мультилобарное поражение) либо необходимость ИВЛ или потребность в вазопрессорах > 4 ч (септический шок).

Использование этих критериев не должно ограничиваться только больными пневмонией в терминальном состоянии, но следует распространять на

всех больных, нестабильных по указанным параметрам (A3).

#### Какие лабораторные исследования следует проводить?

Разделение пневмонии на легкую, среднетяжелую и тяжелую определяет различия в диагностическом поиске с помощью лабораторных и микробиологических исследований. Всем пациентам, госпитализированным с подозрением на ВП, следует выполнить рентгенографию легких. Лабораторные исследования при направлении в стационар должны включать газовый анализ крови или пульсоксиметрию [55] и основные показатели крови (число эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, натрий, калий). СРБ не может дифференцировать бактериальную и небактериальную пневмонию и слабо коррелирует с ее тяжестью. Но клиническое течение пневмонии хорошо соответствует изменениям СРБ. СРБ, интерлейкин-6 и прокальцитонин имеют независимое прогностическое значение [56, 57]. Однако из-за высокой стоимости и недоказанной экономической эффективности рекомендуется исследовать только СРБ.

Пневмония легкого течения обычно не требует микробиологических исследований [58]. В этой группе больных также не доказана целесообразность определения числа лейкоцитарной формулы крови, СРБ. У всех госпитализированных больных должны исследоваться число лейкоцитов крови и СРБ и газовый состав артериальной крови.

#### Рекомендации

Объем лабораторных и диагностических исследований определяется тяжестью пневмонии (A3). Микробиологические исследования в первую очередь имеют эпидемиологическое значение для определения направлений будущей эмпирической терапии, но могут применяться в клинической практике у отдельных больных (A3).

#### Микробиологические исследования

Ни в одном исследовании не было доказано, что микробиологические тесты влияют на исход заболевания [59]. Тем не менее, многие клиницисты считают, что микробиологические исследования могут помочь в выборе лечения, особенно у наиболее тяжелых больных.

Даже при выделении определенного возбудителя (например, при установлении антигена) сужение спектра антимикробной активности не может быть рекомендовано во всех случаях в связи с вероятностью микст-инфекций. Микст-инфекции присутствуют в 5–38 % случаев [38, 60] и, как показано в одном исследовании, связаны с более тяжелым течением пневмонии [61]. Более того, несколько обсервационных исследований с участием стационарных больных, сравнивающие монотерапию пенициллином и комбинированную терапию пенициллином и макролидами, пришли к серьезному заключению,

**Таблица 9**  
**Микробиологические исследования**  
**у госпитализированных больных с тяжелой ВП**

Микробиологические исследования
Посев крови
Окраска по Граму и посев мокроты или материала из нижних отделов дыхательных путей
Анализ плевральной жидкости
Исследование антигенов <i>Legionella spp.</i> и <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче
Исследование материала из нижних отделов дыхательных путей методом прямой иммунофлуоресценции для обнаружения вируса гриппа и RS-вируса в зимний период
Исследование материала из нижних отделов дыхательных путей методом ПЦР или посева для обнаружения <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> и <i>Legionella spp.</i> при доступности надежных тестов и серологические исследования на <i>Legionella spp.</i> и атипичных возбудителей исходно и в динамике при отсутствии ПЦР-диагностики. Диагноз ставится ретроспективно.

что монотерапия обуславливает неблагоприятные исходы заболевания [62]. Таким образом, роль микробиологических исследований не сводится к сужению спектра терапии у конкретного больного, а состоит в получении информации о возможных вариантах лечения в конкретном случае (табл. 9 и 10).

#### Какова ценность посева крови при ВП?

Посевы крови имеют очень высокую специфичность, но по данным последних исследований, они дают положительный результат только в 4–18 % случаев нелеченной ВП [63–66]. Посев крови следует проводить до любой антибактериальной терапии и как можно раньше. *Kalin* и *Lindberg* [67] показали, что 13 из 38 (34 %) посевов крови были положительными, если проводились в первые 4 дня от появления первых симптомов заболевания, и 3 из 26 (12 %) – если проводились позже. *S. pneumoniae* был выделен примерно в 60 % положительных посевов крови [68, 69], частота обнаружения *H. influenzae* варьировала от 2 до 13 %. Другие микроорганизмы выделялись с убывающей частотой от 14 до 2 % и 1 % (грам-отрицательные аэробы, стрептококки (*S. pyogenes* и другие), *Staph. aureus* и микст-культуры, соответственно) [68]. Для большинства из этих микроорганизмов трудно решить, присутствовали ли они в крови или попали в посев с кожи.

#### Рекомендации

Посев крови следует проводить у всех больных ВП, требующих госпитализации (А3).

**Таблица 10**  
**Диагностический подход при наиболее частых возбудителях ИНДП**

Возбудитель	Материал для исследования	"Быстрые" тесты	Обычные тесты	Комментарии
<i>S. pneumoniae</i>	Кровь		Посев крови	Положителен в 4–18 % случаев, если кровь взята в течение первых 4 дней от начала заболевания
	Мокрота	Окраска по Граму	Посев	Приемлема только гнойная мокрота. Мокроту можно получить у 35–40 % больных; результат информативен, если > 90 % Грам+. При информативной окраске по Граму более вероятны диплококки
	БАЛ, защищенная браш-биопсия	Окраска по Граму	Посев	Количественная оценка посева
	Плевральный выпот	Окраска по Граму	Посев	Высокоспецифичен. Проводится только в случаях, когда менее инвазивные методы неинформативны
	Моча	Исследование антигенов		Чувствительность 50–80 % в случаях бактериемии, низкая специфичность у детей. Необходимы дальнейшие исследования
<i>H. influenzae</i>	Кровь		Посев крови	Положительный результат реже, чем при <i>S. pneumoniae</i>
	Материал из дыхательных путей	Окраска по Граму	Посев	
Другие Грам+ и Грам– бактерии <i>Legionella spp.</i>	Материал из дыхательных путей	Окраска по Граму	Посев	Посев проводится в соответствии с преобладающей морфологией при окраске по Граму
	Моча	Исследование антигенов		Чувствительность 66–95 %
	Материал из дыхательных путей	ТАНК	Посев	Посев на соответствующую среду, результат отсроченный
	Сыворотка		Серологические исследования	Материал направляется в острый период и период выздоровления. Диагноз ставится ретроспективно
<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Материал из дыхательных путей	ТАНК	Посев	Посев на соответствующую среду, результат отсроченный; низкая чувствительность
	Сыворотка		IgG, IgM	Материал направляется в острый период и период выздоровления. Недостаточная чувствительность, специфичность не соответствует ведению конкретного больного. Диагноз ставится ретроспективно
Вирусы гриппа, парагриппа, RS-вирус, аденовирус, риновирус	Материал из дыхательных путей	Прямое исследование антигенов ТАНК	Выделение вируса	Требует соответствующего оборудования. Результаты выделения вируса менее чувствительны, чем ТАНК

Примечание: ТАНК пока не везде доступен и не оценен Ассоциацией лекарств и пищевых продуктов.

**Таблица 11**  
**Оценка парапневмонического плеврального выпота<sup>#</sup>**

Анализ	
Биохимический	pH, глюкоза, белок, ЛДГ
Цитологический	Клеточный состав, наличие или отсутствие опухолевых клеток
Микробиологический	Окраска и посевы на пиогенные микроорганизмы и микробактерии

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа. Процесс оценки следующий: 1) подтвердить экссудативный характер выпота; 2) исключить осложненный выпот и эмпиему, которые требуют постановки дренажа; 3) исключить злокачественный характер выпота; 4) изменить лечение соответствующим образом при идентификации конкретного возбудителя. <sup>#</sup> – плевральная пункция выполняется, если объем плевральной жидкости превышает 500 мл.

*Какие другие инвазивные исследования могут быть полезны в диагностике ВП?*

#### Торакоцентез

В 40 % ВП сопровождается плевральным выпотом. Хотя специфичность посева плевральной жидкости очень высока, чувствительность ее низка из-за редкой инвазии возбудителя в плевру [70]. Таким образом, выделение возбудителя при окраске по Граму или посеве плевральной жидкости, судя по всему, точно отражает бактериальную причину пневмонии (табл. 11).

#### Рекомендации

Диагностический торакоцентез следует выполнять у госпитализированных больных с ВП при наличии значительного количества жидкости в плевральной полости (А3).

#### Трансторакальная пункционная биопсия

Несколько лет назад возродился интерес, и стал накапливаться опыт трансторакальных пункционных биопсий (ТПБ) для микробиологической диагностики ВП, особенно при тяжелом течении [71–75].

ТПБ позволяет получить материал для исследования из инфицированного участка без контаминации сопутствующей флорой, за исключением кожной. В обзоре исследований с участием больных ВП [70] ТПБ дала положительный результат в 33–80 % случаев. Из 13 исследований с известным результатом посева крови [74] чувствительность аспирационной биопсии легочной ткани составила 74 %, а посева крови – 37 %. Ruiz-Gonzalez et al. [72] поставили микробиологический диагноз с помощью ТПБ у 36 из 55 (65 %) больных пневмонией, этиология которой не была установлена обычными методами.

Преимущество прямого доступа к поврежденному участку легкого посредством ТПБ также продемонстрировано в исследовании, в котором инфекционная этиология легочных инфильтратов определена в 12 из 18 (67 %) случаев, в которых БАЛ не дал диагностической информации [76].

#### Рекомендации

Из-за возможных побочных эффектов вопрос о проведении ТПБ должен решаться только индивидуально в отдельных случаях тяжелого течения заболева-

ния с локальными инфильтратами, когда менее инвазивные методы неинформативны (А3).

#### Защищенная браш-биопсия и БАЛ

Специфичность бронхоскопии в диагностике бактериальной природы ВП невысока из-за контаминации флорой верхних отделов дыхательных путей. При этом пациент подвергается дополнительному ненужному риску из-за уже имеющихся нарушений газообмена.

Было предложено несколько методик для точного разграничения носительства и инфекции. Диагностическая точность повышается при использовании защищенной браш-биопсии – методики, предложенной Wimberley et al. [77], и БАЛ, первоначально требовавший проведения бронхоскопии, но затем получаемый без этой процедуры (НБ-БАЛ). Последняя методика занимает гораздо меньше времени и дает аналогичный микробиологический результат в диагностике ИВЛ-ассоциированной пневмонии [78, 79].

В оценке этих методик важен количественный анализ посева. Большинство исследователей считают диагностически значимым при пневмонии количество  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл [70].

Основная причина скептического отношения к защищенной браш-биопсии заключается в относительно небольшом числе исследований секрета из дистальных бронхов, особенно по сравнению с методикой БАЛ, где используются пороговые величины от  $\geq 10^3$  до  $10^4$  КОЕ / мл [70, 80–83].

Используя величину  $10^3$  КОЕ / мл как пороговую при положительном посеве, Cantral et al. [84] определили чувствительность и специфичность 90 и 97 %, соответственно. Использование пороговой величины  $10^4$  КОЕ / мл при положительном посеве дает 100%-ную специфичность посевов лаважной жидкости при возможной бактериальной природе ИДНП [83]. Таким образом, количественный посев жидкости БАЛ высоко специфичен, но положителен только примерно у трети всех иммунокомпетентных взрослых больных с ИДНП [83].

Чувствительность БАЛ при бронхоскопии оценена в 82–91 % [85] и 42–93 % [86]. НБ-БАЛ, используемый в отделениях неотложной помощи, позволяет идентифицировать возбудителей в ранний период при тяжелой ВП и назначить адекватную антибактериальную терапию [87].

#### Рекомендации

БАЛ может считаться предпочтительной методикой при неразрешающейся пневмонии (А3). Бронхоскопия для получения материала из нижних дыхательных путей может применяться у интубированных и отдельных неинтубированных больных, если это позволяет состояние газообмена (А3).

#### Каково значение исследования мокроты?

##### Окраска по Граму

Наиболее часто исследуемым материалом при пневмонии является мокрота. Для того чтобы результат

был информативным для микробиологической диагностики ВП и ранней этиотропной терапии, окрашенные по Граму образцы мокроты должны отражать состояние нижних отделов дыхательных путей и интерпретироваться опытным исследователем по четким критериям [70].

Мокрота должна оцениваться при микроскопии при низком разрешении ( $\times 100$ ) для подсчета относительного числа нейтрофилов и клеток плоского эпителия. Неинформативные образцы мокроты ( $\geq 10$  клеток плоского эпителия и  $\leq 25$  нейтрофилов в поле зрения) не должны подвергаться дальнейшему исследованию. Вариабельность в результатах цитологического анализа у разных исследователей допустима [88, 89].

Существуют значительные противоречия о значении окраски по Граму. Метаанализ 12 исследований выявил большую разницу в чувствительности (15–100 %) и специфичности (11–100 %) этого анализа. Однако большинство авторов сообщают об удовлетворительной чувствительности и специфичности при сравнении с рутинным посевом мокроты [90]. Результат исследования окрашенных по Граму мазков мокроты имеет диагностическую ценность, только если он сопоставим с "контролем", которым могут служить не контаминированные сопутствующей флорой образцы мокроты, мазки крови, плевральной жидкости или питательной смеси. Эти условия соблюдены всего в нескольких исследованиях. В более ранних исследованиях [67, 91] участвовало ограниченное число больных, в проведенных недавно исследованиях число участников было больше. В проспективном исследовании ВП с бактериемией [69] преобладающий морфотип встречался в 79 % образцов, подлежащих исследованию, и аналогичный микроорганизм был обнаружен в крови 85 % этих больных. В другом исследовании авторы пришли к выводу, что в образцах мокроты хорошего качества при выявлении единственного или преобладающего морфотипа ( $\pm 90$  %) чувствительность и специфичность для *S. pneumoniae* были 35,4 и 96,7 %, соответственно, а для *H. influenzae* – 42,8 и 99,4 %, соответственно [92].

При гнойном характере мокроты окраска по Граму позволяет поставить предварительный диагноз в 175 из 210 случаев (80 %).

Главное ограничение метода – трудность получения образца гнойной мокроты хорошего качества. У многих больных пневмонией, особенно у пожилых, мокрота не откашливается. В недавно выполненном исследовании удовлетворительные образцы мокроты были получены у 47 из 174 больных (32 %) [69], 210 из 533 (39 %) [92], 23 из 42 больных (55 %) [93], 156 из 205 взрослых (76 %) [67] и 90 % молодых призывников [94].

При исследовании окрашенных по Граму мазков мокроты выявлено большое расхождение в результатах разных исследователей [88, 89], хотя некоторые авторы сообщают, что результаты вполне воспроизводимы [95]. Из этого вытекает необходимость лабораторного контроля качества.

Учитывая многочисленные ограничения окраски мокроты по Граму, имеет ли это исследование какое-либо значение в ведении больных ВП? Ответ на этот вопрос положительный, особенно если возможный возбудитель присутствует в мазках в преобладающем количестве.

#### Рекомендации

Окраска по Граму рекомендуется, когда можно получить образец гнойной мокроты у больного ВП и своевременно провести исследование (A3).

#### Посев

Чувствительность и специфичность посева мокроты снижаются при контаминации флорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. Значение посева мокроты при установлении бактериальной этиологии ИНДП зависит от того, как собран и обработан материал для исследования.

Положительный результат посева мокроты варьирует в значительной степени от  $< 20$  % у амбулаторных больных [58] до  $> 90$  % у стационарных [91]. Получена высокая частота совпадения результатов посевов мокроты и транстрахеального аспирата [94, 96], особенно при хорошем качестве образцов мокроты и количественной оценке посева [97].

*Drew* [91] выявил *S. pneumoniae* в мокроте у 94 % больных (29 из 31) с положительным результатом посева крови. Другие исследователи делают заключение, что при пневмококковой пневмонии с бактериемией *S. pneumoniae* можно выделить в посевах мокроты только в 40–50 % случаев, если используются стандартные микробиологические методики. Гнойную мокроту можно получить и у лиц без легочной патологии [98]. В некоторых исследованиях информативность посевов мокроты низка [99] вплоть до 5 % при нетяжелой ВП [58]. В одном исследовании [68], когда посева мокроты проводили у 19 из 48 больных с бактериемией (39,5 %), получено совпадение результатов посевов мокроты и крови у 9 (47 %) больных, в другом исследовании – у 25 из 51 (49 %) больных. Предложено несколько путей повышения чувствительности и специфичности посевов мокроты при ВП.

При посеве мокроты и интерпретации результатов полезно учитывать окраску по Граму. Результаты посева мокроты более достоверны, если высеянный микроорганизм совпадает по морфологии с теми, что присутствуют в  $> 90$  % лейкоцитов в окрашенном по Граму мазке [70]. При отсутствии информативного окрашенного по Граму мазка посев мокроты определяет только вероятного возбудителя.

#### Рекомендации

Результат посева гнойной мокроты, совпадающий с морфотипом, выявленным в правильно приготовленном окрашенном по Граму мазке, имеет диагностическое значение для идентификации возбудителя и исследования его чувствительности к антибиотикам (B3).

### Чем могут помочь в диагностике ВП исследования антигенов?

"Быстрые" тесты для выявления *S. pneumoniae* в мокроте, экссудате, сыворотке крови и моче используются много лет. Наиболее эффективными признаны иммуноэлектрофорез, латексная агглютинация и иммуноферментный анализ (ИФА). По сравнению с посевом многие из этих методов имеют недостаточную чувствительность и / или специфичность или недостаточно быстрые. Последним достижением стала иммунохроматография мочи. Чувствительность теста составляет 80 % при положительном результате посева крови [100, 101]. У детей с носительством *S. pneumoniae* в носоглотке тест может давать положительный результат при отсутствии пневмонии [102].

Исследования антигенов широко используются для диагностики легионеллезной инфекции. Чувствительность прямого теста флюоресценции антигенов в мокроте варьирует в пределах 22–75 % [70]. Наиболее эффективным и быстрым тестом для диагностики инфекции, вызванной *Legionella spp.*, в настоящее время является определение антигенов в моче. Из всех тестов наиболее удобен ИФА, позволяющий исследовать различные материалы и требующий всего несколько часов.

Иммунохроматография лучше подходит для исследования одиночных образцов и дает результат через несколько минут. Основное ограничение исследования антигенов в моче состоит в том, что существующие сегодня тесты предназначены для выявления антигена 1-й серогруппы *L. pneumophila*, которая чаще всего вызывает легионеллезную инфекцию. Однако другие серогруппы *L. pneumophila* или другие виды *Legionella spp.* нельзя надежно выявить с помощью этого теста, хотя возможны перекрестные реакции между различными видами [103]. Эти тесты особенно ценны в связи с крайне медленным ростом *Legionella spp.* на средах, который занимает 3–4 нед. Определение антигенов *Legionella* в моче часто становится первым положительным лабораторным тестом. Чувствительность теста составляет 63,7–66,6 % в неконцентрированной моче и 86,6–88,8 % после концентрации образца мочи [104]. Чувствительность иммунохроматографического анализа 55,5% и 97,2 % в неконцентрированной и концентрированной моче, соответственно [105]. Анализ может быть отрицательным у некоторых больных в первые 5 дней заболевания и остается положительным в течение 6–14 дней [106].

Для больных с болезнью легионеров легкого течения чувствительность теста колеблется от 40 до 53 %, в то время как для больных с тяжелым течением болезни легионеров, нуждающимся в срочной специализированной медицинской помощи, чувствительность достигает 88–100 % [107].

Определение антигенов пневмококка в моче с помощью теста *Binax NOW* (*Binax, Scarborough, ME, США*) имеет чувствительность 70–80 % при пневмонии с бактериемией у взрослых [100, 102, 104] и вы-

сокую специфичность (> 95 %). Использование этого теста в рутинной клинической практике и его экономическая эффективность требуют дальнейших исследований.

Антигены наиболее часто встречаемых респираторных вирусов, таких как вирус гриппа, RS-вирус, аденовирус и вирус парагриппа, можно выявить в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) или ИФА. Чувствительность обоих методов варьирует от 50 % до > 90 % [70]. При использовании пула моноклональных антител можно одновременно исследовать несколько распространенных респираторных вирусов [108].

Половину случаев гриппа можно диагностировать с помощью РНИФ на клиническом материале, в то время как другая половина диагностируется при культивировании на соответствующих клетках [109]. Дот-блот анализ менее чувствителен, чем ИФА [109].

Особый интерес представляют методы быстрого выявления вируса гриппа, которые дают возможность назначать противовирусные препараты.

### Рекомендации

Определение антигена 1-й серогруппы *L. pneumophila* в моче рекомендуется у больных тяжелой ВП и у других пациентов при клиническом или эпидемиологическом подозрении на эту инфекцию (A3).

Весьма перспективно иммунохроматографическое определение антигенов *S. pneumoniae* в моче. Однако точное место этого исследования в микробиологической диагностике, которое должно также учесть и его стоимость, требует дальнейших исследований.

### Чем могут помочь серологические исследования в диагностике ИНДП?

Серологическое определение специфических антигенов имеет ограниченное применение в этиологической диагностике ИНДП, так как результат при этом получается только ретроспективно.

В мире предпринимались попытки использовать серологические методы для диагностики медленно растущих или трудно выращиваемых микроорганизмов. Частично это оправдано в отношении *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.* и вирусов. Наиболее надежным подтверждением текущей инфекции является 4-кратное увеличение титров IgG (или IgG + IgM) антител в период болезни по результатам двух анализов, собранных с интервалом в 7–10 дней, а также появления IgM-антител в период болезни. IgM-антитела обычно менее чувствительны и специфичны, чем 4-кратное увеличение титров в парных сыворотках с интервалом в несколько недель [70]. При инфекции *M. pneumoniae* IgM-антитела достигают диагностического титра через неделю, а иногда и позже [110]. Опубликованы данные по чувствительности серологической диагностики *M. pneumoniae* [111–113]. Серологические тесты в отношении *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* требуют еще больше

времени [114, 115]. Острый тест к *Legionella spp.* при болезни легионеров обычно отрицательный или показывает очень низкий титр [116]. Высокий титр IgG- и / или IgM-антител, превышающий определенный уровень, в раннем периоде болезни интерпретируется как диагностический, но по результатам по крайней мере одного исследования этот титр имеет положительное диагностическое значение только в 15 % случаев [116].

Для выявления *M. pneumoniae* предлагалось огромное число антигенов, например, выявление целых микроорганизмов, белковых и гликопротеиновых фракций, рекомбинантных антигенов.

Некоторые используемые в широкой практике тесты показали низкую чувствительность и специфичность, что указывает на необходимость дальнейшего подтверждения диагностической ценности этих тестов и контроля качества [117].

#### Рекомендации

Серологическая диагностика при ведении конкретных больных с ИДНП не рекомендуется (А3). Использование серологических методов при инфекциях, вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* более целесообразно в эпидемиологических исследованиях, чем в рутинном ведении конкретного больного (А3).

#### Используются ли амплификационные тесты в диагностике ВП?

Недавно разработанный подход к диагностике инфекций респираторного тракта — тест амплификации нуклеиновой кислоты (ТАНК) микроорганизма, который представляет собой ПЦР, но иногда это тест амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты.

В большинстве исследований этот тест используется для выявления в материале из дыхательных путей атипичной инфекции *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Bordetella pertussis* (*B. Pertussis*), а также респираторных вирусов. Эти амплификационные методики имеют значительные преимущества, включая высокую чувствительность и специфичность и быстрое получение результата. Более того, на результат этих тестов не влияет антибактериальная терапия.

ТАНК существует как в моно-, так и поливалентном варианте для определения одного или нескольких микроорганизмов одновременно [118].

Крайне высокая чувствительность амплификационных методик является также и их большим недостатком, поскольку это затрудняет дифференцирование острой инфекции и носительства, острой и перенесенной инфекции.

В настоящее время единственным амплификационным тестом, утвержденным Комитетом по пищевым продуктам и лекарствам США (*USA Food and Drug Administration*) является выявление *Mycobacteria tuberculosis* (*M. Tuberculosis*).

Таким образом, в целом возможности микробиологической диагностики методом ПЦР при ИДНП в

настоящее время ограничены отдельными исследовательскими и диагностическими лабораториями, но активно развиваются.

Совпадение результатов различных методов наблюдается очень редко, и, как правило, для подтверждения результата ПЦР альтернативные методы не используются. Однако в большинстве исследований ПЦР-диагностика этих возбудителей более чувствительна, чем традиционные методики.

Амплификационные методы, особенно работающие в режиме реального времени, имеют большие возможности и могут стать идеальным диагностическим тестом при ИДНП, в том числе на ранних этапах заболевания, что позволяет назначать этиотропную терапию, особенно для таких труднодиагностируемых возбудителей как *M. tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *B. pertussis* и респираторные вирусы.

#### Рекомендации

Молекулярная диагностика с помощью амплификационных тестов возможна для выявления вируса гриппа и RS-вируса в зимний период и для атипичных возбудителей при доступности утвержденной методики и достаточно быстрого получения результатов, чтобы их можно было использовать для подбора терапии (А3).

#### Какая классификация должна использоваться для лечения?

Первоначальная терапия должна быть эмпирической. Традиционный подход к выбору антибиотиков, например, синдромный подход (типичная или атипичная пневмония), как было показано, нецелесообразен [61, 119–122]. Вместо него принят подход в соответствии с индивидуальным риском летальности. Риск летальности зависит от тяжести пневмонии и позволяет выделить: 1) пациентов с низким риском, которые могут лечиться амбулаторно (легкая пневмония); 2) пациентов с повышенным риском, которых следует госпитализировать (среднетяжелая пневмония); 3) больных с признаками тяжелого течения пневмонии, имеющих высокий риск летального исхода и нуждающихся в направлении в ОИТ (тяжелая пневмония).

Быстрое начало адекватной антибактериальной терапии является важнейшим залогом успешного лечения [123–125]. Таким образом, следует избегать любого промедления. Лечение должно быть начато в течение первых 2 ч после госпитализации больного в стационар и в течение часа от момента поступления в ОИТ.

Обязательное требование — адекватность первоначальной антибактериальной терапии, потому что неблагоприятные исходы часто связаны с неадекватным назначением антибиотиков [126].

Выбор антибиотика должен диктоваться предполагаемым характером возбудителя соответственно тяжести пневмонии и дополнительным ФР [41, 60, 61, 127–132].

## Дополнительные ФР при выборе первоначальной эмпирической антибактериальной терапии\*

ФР	Возбудитель
ХОБЛ и / или бронхоэктазы	<i>H. influenzae</i> , грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Недавняя госпитализация	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Недавнее лечение антибиотиками	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Небольшая аспирация	смешанная инфекция, анаэробы
Массивная аспирация	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i> , анаэробы
Грипп	<i>Staph. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Контакт с крупным рогатым скотом	<i>Coxiella burnetii</i>
Контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>Staph. aureus</i> (метициллин-чувствительный или метициллин-резистентный)
Недавние поездки на Средиземноморское побережье	<i>Legionella spp.</i>
Недавние поездки на Средний Восток или Юг США	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Хроническое лечение стероидами	<i>Aspergillus spp.</i>

Примечание: \* – присутствие двух или более признаков (ХОБЛ / бронхоэктазы, недавняя госпитализация, недавнее лечение антибиотиками, предполагаемая аспирация) повышают риск инфицирования грам-отрицательными энтеробактериями или *P. aeruginosa* [134].

У госпитализированных больных *S. pneumoniae* всегда является наиболее частым возбудителем (Приложение 2). Выбранные антибиотики должны иметь высокую активность в отношении этого микроорганизма. В отношении других возможных возбудителей существует единый список вероятности их появления. Относительная частота других возбудителей зависит от популяции, возраста, местных и сезонных особенностей. Среди них *H. influenzae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* встречаются наиболее часто [43]. *M. pneumoniae*, как правило, чаще встречается у молодых людей и при нетяжелой пневмонии [43, 61, 133]. Роль *Legionella spp.* вне эпидемии зависит от региона, и частота ее встречаемости в одной и той же местности меняется со временем [61]. Респираторные вирусы имеют типичное сезонное распределение. *Staph. aureus*, грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* встречаются нечасто. Существует длинный перечень возбудителей, которые встречаются редко, и нет необходимости постоянно иметь их в виду, за исключением больных с ФР появления одного из этих возбудителей (табл. 12).

У больных с тяжелой пневмонией, нуждающихся в направлении в ОИТ, возможен широкий диапазон возбудителей, наиболее часто выявляются типичные бактериальные возбудители, *Legionella spp.*, грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* [135, 136]; *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, напротив, встречаются реже.

Выявление ФР для грам-отрицательных энтеробактерий и / или *P. aeruginosa* имеет важное значение, поскольку требует другой первоначальной эмпирической антибактериальной терапии. В разных странах Европы частота встречаемости этих возбудителей весьма различна. В Испании в учреждениях специализированной медицинской помощи наличие трех из четырех ФР (ХОБЛ / бронхоэктазы, недавняя госпитализация, недавняя антибактериальная терапия и предполагаемая аспирация) означает 50%-ный риск инфицирования грам-отрицательными

энтеробактериями или *P. aeruginosa* [137]. Наличие двух или более из этих критериев уже значительно повышает риск, что должно приниматься во внимание при назначении антибиотиков в районах с высокой распространенностью этой инфекции. *P. aeruginosa* следует иметь в виду у любого курящего пациента с быстро прогрессирующей пневмонией [138]. Возраст сам по себе не является отягощающим фактором для инфицирования грам-отрицательными энтеробактериями и *P. aeruginosa* [139, 140].

Сочетания различных возбудителей могут встречаться у 5–38 % больных [38, 60], но их влияние на исход заболевания пока не установлено.

При выборе антибиотиков следует обратить внимание на местные особенности резистентности к ним микроорганизмов. Основное внимание должно уделяться резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и, в меньшей степени, *H. influenzae* – к ампициллину. Взаимосвязь резистентности возбудителей и неэффективности лечения установлена для *S. pneumoniae*, резистентного к пенициллину (но только при минимальной ингибирующей концентрации (МИС) выше 2 мкг / мл) [141], макролидам [142, 143] и фторхинолонам (левофлоксацину) [144–146]. При резистентности к пенициллину при МИС выше 2 мг / дл антибиотиками выбора являются  $\beta$ -лактамы в высоких дозах [40, 41, 147, 148]. Побочные эффекты при резистентности лучше всего доказаны для макролидов.

Местные особенности резистентности обладают огромной вариабельностью, например, резистентность к пенициллину достигает 50 % в некоторых районах Франции и Испании, в то время как в Германии она гораздо ниже (около 5 %). Таким образом, рекомендации по лечению должны учитывать местную антибактериальную резистентность. Рекомендуется постоянно обновлять имеющуюся информацию о резистентности с помощью исследовательских программ по резистентности (например, проект *Alexander* [149], *SENTRY* [150] и Европейская система

**Таблица 13**  
**ФР токсичности и плохой переносимости антибиотиков**

Антибиотик	Токсичность	ФР
$\beta$ -лактамы в анамнезе	Аллергия	Аллергия на пенициллин
Макролиды	Ототоксичность	Возраст
	Аритмии	Удлинение интервала QT
Фторхинолоны	Аритмии	Сердечная недостаточность, электролитные нарушения, удлинение интервала QT
	Нейротоксичность	Заболевания ЦНС
	Тендиниты	Одновременное лечение стероидами
Аминогликозиды	Нефротоксичность	Возраст, одновременное лечение диуретиками
	Ототоксичность	Возраст

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; QT – интервал на электрокардиограмме.

наблюдения за антибактериальной резистентностью (EARSS; <http://www.earss.rivm.nl/>).

Поскольку индивидуальный риск резистентности связан с применением антибиотиков непосредственно перед госпитализацией, информация о предшествующем использовании антибиотиков должна приниматься во внимание при назначении эмпирической терапии [151].

Наконец, необходимо учитывать переносимость и токсичность антибиотиков, которые во многом связаны с сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Наиболее важные токсические эффекты антибиотиков приведены в табл. 13.

#### Рекомендации

Антибактериальная терапия должна назначаться эмпирически и соответствовать индивидуальному риску летального исхода. Тяжесть пневмонии (легкая, среднетяжелая, тяжелая) подразумевает соответствующие условия лечения больного (амбулаторно, стационар, ОИТ; А4). Антибиотики должны назначаться как можно раньше (А3).

**Таблица 14**  
**Рекомендованные режимы лечения (при отсутствии особых ситуаций) для госпитализированных больных с ВП (С4)<sup>#</sup>**

Предпочтительный*	Альтернативный <sup>†</sup>
Пенициллин G $\pm$ макролид <sup>†</sup>	Левифлоксацин <sup>§</sup>
Аминопенициллин $\pm$ макролид <sup>§,†</sup>	Моксифлоксацин <sup>§,##</sup>
Аминопенициллин / ингибитор $\beta$ -лактамаз $\pm$ макролид <sup>§,†</sup>	
Цефалоспорины II поколения без антипсевдомонадной активности <sup>†</sup> или III $\pm$ макролид <sup>†</sup>	

Примечание: <sup>#</sup> – опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный антибиотик, если допустимо пероральное лечение; \* – в районах с низкой резистентностью; <sup>†</sup> – в районах с повышенной резистентностью или при непереносимости предпочтительных антибиотиков; <sup>§</sup> – один и тот же препарат может быть использован при ступенчатой схеме лечения; <sup>†</sup> – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; <sup>##</sup> – среди всех фторхинолонов моксифлоксацин имеет наибольшую антипневмококковую активность.

Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия должна учитывать: 1) наиболее вероятный спектр возбудителей в зависимости от тяжести пневмонии и дополнительных ФР; 2) местные особенности антибактериальной резистентности; 3) переносимость и токсичность антибиотиков для конкретного больного.

Решение о тактике лечения больного ВП должно основываться на клинической ситуации. В основе этого решения должны лежать главные факторы, определяющие исход заболевания. Показана целесообразность такого подхода с точки зрения уровня заболеваемости и стоимости лечения [42, 152–154], доказано снижение летальности [42, 155].

#### Какое первоначальное эмпирическое лечение рекомендуется?

В целом, все сравнительные исследования основаны на оценке эквивалентности различных антибиотиков. Это оставляет неясным, в какой мере антимикробные и фармакокинетические особенности конкретных препаратов улучшают результаты лечения, и существует ли такая взаимосвязь. Более того, большинство таких исследований не включали больных с тяжелой пневмонией.

Интересные результаты получены в крупном ретроспективном исследовании различных антибактериальных режимов, например, три режима были связаны со снижением летальности в течение 30 дней в большой группе пожилых пациентов. Этими режимами были: цефалоспорины II поколения плюс макролиды, цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности плюс макролиды и фторхинолоны в качестве монотерапии [156]. Другие авторы пришли к заключению, что цефалоспорины III поколения так же эффективны, как и их комбинация с макролидами [157]. Однако эти данные были получены ретроспективно и оказались, скорее, гипотетическими, чем доказанными.

В итоге, данные, подтверждающие использование различных антибиотиков, остаются ограниченными. Общепринятые режимы антибактериальной терапии приведены в табл. 14 и 15. Больные, госпитализированные по причинам, не связанным с тяжестью пневмонии (например, имеющие такой же риск летального исхода, как и амбулаторные больные), могут лечиться теми же антибиотиками, что и амбулаторные.

Критерии добавления макролидов больным со среднетяжелой пневмонией не установлены. Клинические критерии присутствия атипичных возбудителей признаны недостаточными для принятия такого решения. Более того, мнения об атипичных микроорганизмах остаются противоречивыми [158]. Противоречащие данные были опубликованы и о лечении пневмококковой пневмонии. В то время как некоторые авторы успешно использовали монотерапию прокаинавой солью пенициллина [159], другие показали, что комбинация пенициллина и макролида связана с более низкой летальностью по сравне-

**Таблица 15**  
**Рекомендованные режимы лечения для больных с тяжелой ВП (С4)**

Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины III поколения без антисевдомоноадной активности + макролид или Цефалоспорины III поколения без антисевдомоноадной активности + (моксифлоксацин или левофлоксацин)
ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины с антисевдомоноадной активностью или Ацилуридпенициллин / ингибитор $\beta$ -лактамаз или Карбапенем + ципрофлоксацин*

Примечание: \* – доказательства в пользу комбинированной терапии при *P. aeruginosa* неубедительные. Лечение аминогликозидами связано с повышением токсичности, и монотерапия часто приводит к развитию резистентности к этому антибиотику. Таким образом, рекомендуется комбинированная терапия  $\beta$ -лактамным антибиотиком плюс фторхинолон.

нию с монотерапией  $\beta$ -лактамами [62]. Мы считаем необходимым добавлять макролиды, по крайней мере, больным с повышенным риском и больным, имеющим признаки тяжелой пневмонии [160].

Четкого отношения к различным рекомендациям пока не выработано. Важно понять, что назначение монотерапии увеличивает риск развития резистентности.

Очень важным моментом является адекватная дозировка. Новые взгляды на дозировку антибиотиков с учетом фармакокинетики и фармакодинамики имеют большие перспективы, но единое мнение по этому вопросу пока отсутствует, поэтому их трудно рекомендовать для клинической практики [161]. Рекомендованные дозы приведены в Приложении 3. При наличии почечной или печеночной недостаточности дозы следует изменять.

*Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?*

При выделении специфических возбудителей может потребоваться соответствующее лечение. Возможные варианты приведены в табл. 16.

*Какова должна быть продолжительность лечения?*

Необходимая продолжительность антибактериальной терапии не установлена. В сравнительных ис-

следованиях обычная продолжительность лечения составляла 7–10 дней. Однако неизвестно, можно ли с тем же успехом применять более короткое лечение. При внутриклеточных возбудителях, таких как *Legionella spp.*, лечение следует продолжать как минимум 14 дней (С4).

*Когда следует назначать внутривенные антибиотики и когда менять их на пероральные?*

У госпитализированных больных, не нуждающихся в помещении в ОИТ, существующие на сегодняшний день доказательства предполагают использование ступенчатого подхода к лечению при отсутствии противопоказаний, таких как снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте [162–165]. Эффективность ступенчатого подхода также доказана при пневмококковой пневмонии с бактериемией [166]. У больных с низкой степенью риска летального исхода в соответствии с индексами *PSI* или *CURB*, госпитализированных по причинам, не связанным с тяжестью пневмонии, пероральное лечение может быть назначено с самого начала. Кроме того, больные с повышенным риском, но без жизненно-угрожающих симптомов, также могут лечиться пероральными антибиотиками с самого начала [167, 168]. Поскольку клиническая целесообразность стационарного наблюдения за больными с низким риском после перевода на пероральные антибиотики незначительна [165, 169], решение о такой смене лечения может приниматься одновременно с решением о выписке из стационара. Ранний перевод на пероральные препараты и ранняя выписка способствуют уменьшению длительности пребывания в стационаре [163, 170]. Данные о безопасности ступенчатого подхода при тяжелой пневмонии весьма ограничены [168].

Положительная клиническая динамика описана для нескольких режимов ступенчатой антимикробной терапии. Теоретически, наиболее приемлемыми являются антибиотики, которые существуют как в форме для внутривенного введения, так и для перорального приема и которые имеют одинаковую площадь под кривой при любом пути введения [171, 172].

**Таблица 16**  
**Рекомендованное лечение при выявленных специфических возбудителях**

Возбудитель	Рекомендованное лечение
Умеренно резистентный <i>S. pneumoniae</i> $\leq 2$ мг / дл	Высокие дозы амоксициллина, цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
Высокорезистентный <i>S. pneumoniae</i> $> 2$ мг / дл	Респираторные фторхинолоны, ванкомицин, тейкопланин, линезолид
Метициллин-чувствительный <i>Staph. aureus</i>	Цефалоспорины II поколения, клиндамицин, респираторные фторхинолоны
Метициллин-резистентный <i>Staph. aureus</i>	Ванкомицин, тейкопланин $\pm$ рифампицин, линезолид
Ампициллин-резистентный <i>H. influenzae</i>	Аминопенициллин плюс ингибитор $\beta$ -лактамаз, респираторные фторхинолоны
<i>M. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
<i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
<i>Legionella spp.</i>	Респираторные фторхинолоны, макролиды $\pm$ рифампицин, азитромицин
<i>Coxiella burnetii</i>	Макролиды, респираторные фторхинолоны
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Цефалоспорины III поколения+аминогликозиды

Примечание: \* – опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный антибиотик, если допустимо пероральное лечение.

**Таблица 17**  
**Типы и возможные варианты ступенчатой антибактериальной терапии**

Ступенчатый режим	Внутривенные препараты	Пероральные препараты
Тот же самый антибиотик (идентичная площадь под кривой)	Моксифлоксацин	Моксифлоксацин
	Левифлоксацин	Левифлоксацин
	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин
	Клиндамицин	Клиндамицин
Тот же самый антибиотик (меньшая площадь под кривой)	Аминопенициллин (ампициллин / амоксициллин)	Амоксициллин
	Цефуросим	Цефуросим-аксетил
	Эритромицин	Эритромицин
	Кларитромицин	Кларитромицин
	Азитромицин	Азитромицин
Тот же самый антибиотик (различная площадь под кривой)	Цефтриаксон	Цефуросим-аксетил Цефиксим

Тем не менее, в ступенчатом лечении также успешно используются и пероральные антибиотики с меньшей площадью под кривой. В табл. 17 приведены возможные варианты ступенчатого лечения ВП.

Время перевода больного с внутривенных антибиотиков на пероральные определяется индивидуально при стабилизации клинического состояния. В одном исследовании критерием перевода была нормализация температуры (нормальная температура при двух последовательных измерениях с 8-часовым интервалом), уменьшение кашля и снижение лейкоцитоза [163]. Другие авторы лечили больных внутривенными антибиотиками как минимум 48 ч и затем переводили на пероральные [164]. Вероятно, самый удобный подход опирается на динамику наиболее выраженного при поступлении в стационар клинического признака (например, лихорадки, острой дыхательной недостаточности или нарушения сознания) как основного критерия стабилизации состояния больного. Обычная практика заключается в наблюдении за больными в течение ночи после смены антибиотиков на пероральные, но это не признано необходимым [165].

#### Рекомендации

При пневмонии легкого течения с самого начала должны назначаться пероральные антибиотики (А3). У больных со среднетяжелой пневмонией следует думать о ступенчатой схеме за исключением наиболее тяжелых больных. Оптимальное время перевода больных на пероральные препараты точно не установлено. Представляется целесообразным принимать такое решение соответственно динамике наиболее выраженных при поступлении клинических симптомов (А3).

#### Какие дополнительные виды лечения рекомендуются?

Профилактическая терапия низкомолекулярными гепаринами (40 мг эноксапарина подкожно) у боль-

ных с острой дыхательной недостаточностью снижает частоту тромбоэмболий с 14,9 до 5,5 % и иногда предотвращает тромбоэмболические осложнения [173]. Вследствие этого низкомолекулярные гепарины должны назначаться всем больным с острой дыхательной недостаточностью.

Неинвазивная вентиляция легких эффективна у больных ХОБЛ, переносящих пневмонию [174]. Использование этого метода у больных с другой сопутствующей патологией остается спорным [175]. Принципы применения неинвазивной вентиляции легких те же, что и во всех других ситуациях [176].

Больные с тяжелым сепсисом должны получать адекватные объемы жидкости. Соответствующее лечение для поддержания жизненных функций обязательно у всех больных с септическим шоком.

Эффективность стероидов при пневмонии не доказана. Однако гидрокортизон оказывает положительный эффект у больных септическим шоком. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор уменьшает проявления почечной недостаточности, но не влияет на летальность [177]. Таким образом, он не рекомендуется при лечении тяжелой ВП.

#### Рекомендации

Больным с острой дыхательной недостаточностью показаны низкомолекулярные гепарины (А3). Неинвазивная вентиляция легких пока не входит в стандарты медицинской помощи, но может проводиться, особенно у больных ХОБЛ (В3). Лечение тяжелого сепсиса и септического шока ограничивается поддерживающими мероприятиями (А3). Стероиды не имеют точки приложения в лечении пневмонии за исключением больных с септическим шоком (А3).

#### Как следует оценивать эффективность терапии и когда проводить повторную рентгенограмму легких?

Первые 24–72 ч после госпитализации являются наиболее важными в течении пневмонии. Однако возможны и поздние осложнения, чаще всего – эмпиема плевры, нозокомиальная суперинфекция или осложнения со стороны сопутствующих заболеваний [137]. Полное разрешение симптомов пневмонии может занимать достаточно долгий период [178] в зависимости от особенностей как организма больного, так и возбудителя, а также исходной тяжести пневмонии. Таким образом, представляется целесообразным с практической точки зрения различать первоначальную эффективность лечения и полное разрешение пневмонии, особенно при оценке ответа на терапию.

Мониторирование состояния больных должно включать измерение температуры тела, параметров дыхания (желательно учитывать частоту дыхания и парциальное напряжение кислорода или сатурацию кислорода), показателей гемодинамики (артериальное давление и частоту сердечных сокращений), оценку сферы сознания. У больных с неблагоприятной динамикой этих критериев возможно раннее

направление в отделение интенсивной или промежуточной терапии.

Рентгенография легких сама по себе недостаточна для оценки первоначального ответа на лечение, но при ухудшении клинического состояния нарастание инфильтрации более чем на половину от исходной означает плохой прогноз [48, 135].

Рентгенологическое подтверждение разрешения неосложненной пневмонии является обычной клинической практикой. Однако время, необходимое для полного рентгенологического разрешения, зависит от особенностей возбудителя и организма больного и, как правило, дольше ожидаемого [179, 180]. Вероятно, следует определить рамки этого периода у больных с сохраняющейся симптоматикой и у больных с высоким риском онкологической патологии легких (например, курильщиков и экс-курильщиков). У больных с тяжелой пневмонией повторные рентгенограммы легких входят в план ведения больного и выполняются в соответствии с клинической ситуацией.

Длительность периода стабилизации состояния больного зависит от критериев, применяемых для оценки, и первоначальной тяжести пневмонии [181]. Согласно приведенным ниже критериям, состояние больных IV и V класса по *PSI* стабилизируется в среднем через 3 и 5 дней, соответственно [182]. К таким критериям относятся: снижение температуры тела ниже 37,9 °С, частота дыхания < 25 в 1 мин, сатурация кислорода > 89 %, систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 100 в 1 мин, способность принимать пищу, нормальная сфера сознания.

При наличии всех критериев риск повторной госпитализации или летального исхода после выписки составляет примерно 14 %. Изменения двух или более жизненно важных показателей при выписке увеличивает риск повторной госпитализации или летального исхода до 46 %. Таким образом, должны учитываться все перечисленные критерии, прежде чем будет принято решение о выписке больного.

Длительность госпитализации является одним из наиболее важных факторов, определяющих стоимость лечения ВП. Сокращение сроков госпитализации даже на 1 день влечет существенную экономию затрат [183]. Следовательно, представляется рациональным планировать продолжительность лечения в соответствии с предполагаемой длительностью пребывания больного в стационаре. Для больных с низким риском летального исхода (I–III класс по *PSI*) предположительная длительность стационарного лечения составляет 5 дней, для больных с повышенным риском (IV и V классы) – 7 дней [37, 184]. Однако необходимо принимать во внимание местные особенности. Более длительный срок госпитализации зависит как от связанных с пневмонией факторов (первоначальная тяжесть, ранние осложнения), так и от не связанных с пневмонией осложнений и неклинических факторов [184].

Доказано, что длительность пребывания в стационаре может быть уменьшена во многих ситуациях без опасности для больного [185]. Тем не менее, решение о выписке должно приниматься на основании строгих критериев клинической стабильности пациента. В противном случае сокращение длительности госпитализации может увеличить частоту нежелательных исходов [182, 186]. Безопасное сокращение сроков госпитализации возможно при: 1) раннем переводе на пероральные антибиотики [182, 187]; 2) вмешательствах, снижающих влияние неклинических факторов.

#### Рекомендации

Ответ на лечение следует оценивать по простым клиническим критериям: температуре тела, показателям дыхания и гемодинамики. Те же самые параметры используются для принятия решения о выписке больного (A3). Полное выздоровление, включая рентгенологическое разрешение пневмонии, требует более длительного времени. Решение о выписке следует принимать на основании показателей клинической стабильности состояния (A3).

#### Какова должна быть тактика в отношении больных, у которых лечение неэффективно?

Следует различать отсутствие эффекта от первоначального лечения (так называемая неразрешающаяся пневмония) и отсутствие полного разрешения пневмонии (так называемая медленно разрешающаяся пневмония). Прежде чем поставить диагноз неразрешающейся пневмонии, следует убедиться в том, что: 1) у пациента диагноз ВП наиболее вероятен (т. е. соответствует клинической картине); 2) антибактериальная терапия проводится правильно (правильно выбраны антибиотик, путь его введения, дозировка); 3) при выделении особых возбудителей лечение адекватное.

При подтверждении неэффективности лечения пациента следует отнести к одной из двух категорий:

#### Неразрешающаяся пневмония

Если больной нестабилен (пневмония прогрессирует), следует повторно тщательно оценить его состояние. Решение о назначении дополнительных диагностических исследований (компьютерной томографии (КТ) легких или бронхоскопии) принимается индивидуально. При проведении бронхоскопии следует убедиться, что полученный материал для исследований анализируется всесторонне. Наиболее серьезные состояния, требующие исключения, – эмпиема, формирование легочного абсцесса, ТЭЛА и застойные явления в легких в результате перегрузки жидкостью. После получения материала для микробиологического исследования меняют режим антибактериальной терапии, снова эмпирически, с использованием других препаратов.

Если больной находится в стабильном состоянии, объем повторных исследований определяется

индивидуально. Второй курс antimicrobial терапии может быть отложен до проведения дифференциальной диагностики.

#### Медленно разрешающаяся пневмония

Решение о повторном обследовании больного должно основываться на тщательной оценке факторов, влияющих на темпы разрешения пневмонии, и возможности другого заболевания. Этот тип неэффективности лечения делает более вероятным наличие редко встречающегося возбудителя или другого заболевания, протекающего под маской пневмонии, например, интерстициального заболевания легких или новообразования. Эти заболевания можно заподозрить по клиническим и рентгенологическим проявлениям. При подозрении на интерстициальное заболевание легких желателен проведение КТ легких. Более чем в половине случаев диагностическую информацию дает бронхоскопия [137, 188]. Решение о целесообразности проведения открытой биопсии легкого принимается только с учетом особенностей состояния больного.

#### Рекомендации

Следует различать два типа неэффективности лечения: неразрешающаяся пневмония и медленно разрешающаяся пневмония (А3). Тактика при неразрешающейся пневмонии зависит от клинической ситуации. У больных в нестабильном состоянии проводится полное повторное обследование и затем рекомендуется смена эмпирической антибактериальной терапии. Смена антибиотиков может быть отложена у стабильных больных. При медленно разрешающейся пневмонии повторные исследования проводятся в соответствии с клиническими потребностями, состоянием больного и индивидуальными ФР (С3).

### Обострения ХОБЛ

#### Каковы критерии направления в стационар?

Летальность среди больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10 %. Для клинициста важно иметь чувствительные и специфические критерии госпитализации таких больных. Специфические критерии по-прежнему являются предметом споров, но общее правило заключается в том, что все больные с обострением ХОБЛ, у которых через 12 ч от начала обострения улучшение не получено, с сохраняющейся дыхательной недостаточностью и выраженной одышкой должны направляться в стационар.

В новом соглашении ERS / ATS выработаны рекомендации по специфическим критериям госпитализации больных с обострением ХОБЛ [189]. Эти критерии не валидизированы (табл. 18).

Клиницистам интересно знать ФР, связанные с направлением в стационар больного с обострением ХОБЛ. Исследование "случай–контроль" по ФР для

госпитализации при обострении ХОБЛ выявило при многофакторном анализе следующие факторы, связанные с госпитализациями [190]: три или более госпитализации за предшествующий год, ОФВ<sub>1</sub>, длительная кислородотерапия, курение.

При оценке состояния пациента в стационаре важно, во-первых, установить тяжесть заболевания. Тяжесть заболевания определяется степенью функционального ухудшения в стабильном состоянии, лучший метод для этого – спирометрия с измерением показателей форсированного выдоха. Кроме того, также следует оценить симптомы и жалобы больного в период настоящего обострения (тяжесть гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, тахипноэ и др.).

Новое соглашение ERS / ATS предлагает классификацию тяжести ХОБЛ по степени бронхиальной обструкции: легкая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub>  $\geq$  80 %, среднетяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> 50–80 %, тяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> 30–50 %, очень тяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> < 30 %.

#### Какие из больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, должны получать антибиотики?

В клинической практике врачи должны уметь определить, какие пациенты не нуждаются в назначении антибиотиков, а какие нуждаются. Не все больные с обострением ХОБЛ должны лечиться антибиотиками. Метаанализ [27] рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что в целом эффект антибиотиков при обострении ХОБЛ умеренный. Этот метаанализ был опубликован несколько лет назад, и большинство антибиотиков, включенных в исследования, были менее активными, чем современные.

Основополагающее исследование *Anthonisen et al.* [32] показало существенный положительный эффект антибиотиков у больных, имеющих все три следующих признака: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты. Такие пациенты выделены в 1-й тип. Назначение антибиотиков также было эффективным и у больных, имеющих два из этих признаков; они выделены во 2-й тип. На рисунке показано разделение

**Таблица 18**  
**Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ [189]**

Наличие сопутствующей патологии с высоким риском, в том числе: пневмонии, аритмии, застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, почечной или печеночной недостаточности
Недостаточная эффективность амбулаторного лечения
Значительное нарастание одышки
Невозможность принимать пищу и спать из-за симптомов
Нарастание гипоксемии
Нарастание гиперкапнии
Изменения сферы сознания
Невозможность обслуживать себя, отсутствие или недостаточная возможность домашнего ухода
Неопределенный диагноз
Неадекватный домашний уход



Рис. Разделение пациентов по характеристикам обострения

больных с обострением ХОБЛ в соответствии с критериями *Anthonisen et al.* [32]. Недавно полученная информация о негоспитализированных больных с обострением ХОБЛ продемонстрировала четкую связь между гнойным характером мокроты и присутствием в ней бактерий [15]. Зеленый цвет мокроты был на 94 % чувствителен и на 77 % специфичен для высокой обсемененности бактериями, что четко указывало на категорию больных, у которых антибиотики будут эффективны с высокой вероятностью. Эта информация дополняет данные *Anthonisen et al.* [32] о том, что больные, имеющие два из трех основных признаков, в том числе усиление гнойности (зеленый цвет) мокроты, должны лечиться антибиотиками. Однако исследование *Anthonisen et al.* [32] было выполнено на амбулаторных больных; те, у кого необходимость в госпитализации возникла после начала исследования, были исключены из анализа. Критерии *Anthonisen* не валидизированы у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ.

Два рандомизированных исследования разясняют, какие больные должны получать антибиотики, а какие – нет. В одном исследовании участвовали амбулаторные больные с умеренной симптоматикой (простой ХБ), у которых антибиотики были неэффективны [25]. В другом исследовании участвовали больные ХОБЛ, нуждающиеся в ИВЛ; у них отсутствие антибактериальной терапии вело к неблагоприятным исходам и повышало частоту вторичных внутрибольничных инфекций [191]. Отсутствуют данные о том, что больные с обострением ХОБЛ, находящиеся на неинвазивной вентиляции легких, должны получать антибиотики, но в клинической практике это соблюдается только для больных, находящихся на ИВЛ.

Большинство больных ХОБЛ, нуждающихся в госпитализации, имеют тяжелое течение болезни (ОФВ<sub>1</sub> < 50 %) и обострения 1-го или 2-го типа по критериям *Anthonisen* [192].

#### Рекомендации

Антибиотики должны назначаться: 1) больным с обострением ХОБЛ 1-го типа по *Anthonisen* (A2); 2) больным с обострением ХОБЛ 2-го типа по *Anthonisen*, когда усиление гнойного характера мокроты является одним из двух основных признаков (A2);

3) больным с тяжелым обострением, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (A2). Антибиотики обычно не назначаются больным с обострением ХОБЛ II типа по *Anthonisen* без гнойной мокроты и при обострении 3-го типа (A2).

#### Какое разделение рекомендуется в отношении больных с обострением ХОБЛ для определения лечебной тактики?

Обострения ХОБЛ могут быть результатом вирусной инфекции, бактериальной инфекции или воздействия раздражителей, в том числе курения табака и др. Роль бактериальной инфекции обсуждается, но бронхоскопические исследования показали, что, по крайней мере, 50 % больных с обострением могут иметь высокие концентрации бактерий в нижних отделах дыхательных путей [193]. Проблема установления микробиологической этиологии обострений ХОБЛ состоит в том, что у большей части больных имеется бактериальная колонизация нижних дыхательных путей даже в стабильной фазе заболевания. Некоторые исследователи полагают, что при обострении эта бактериальная нагрузка возрастает [193] и при этом у одного и того же пациента могут меняться штаммы присутствующих постоянно бактерий [194]. Эти же авторы подтвердили, что при обострении происходит смена штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), но этого не наблюдается для *P. aeruginosa*.

Исследования с участием больных с легким обострением ХОБЛ [195], не нуждавшихся в госпитализации, показали, что у половины этих больных присутствовали микроорганизмы в нижних отделах дыхательных путей, и преобладающими были *H. influenzae* (не типизируемый и не инкапсулированный), *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Наоборот, у больных, нуждавшихся в ИВЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 30 %) [196, 197] роль этих микроорганизмов менее значима, а чаще встречаются грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa*. Другие наблюдения показали, что наиболее весомым фактором, определяющим тип микроорганизмов, является ОФВ<sub>1</sub> [198, 199]. У больных с легким течением заболевания преобладает *S. pneumoniae*, тогда как при снижении ОФВ<sub>1</sub> чаще встречаются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а у больных с наиболее тяжелой бронхиальной обструкцией может высеиваться *P. aeruginosa*. При тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями, требующими лечения антибиотиками и стероидами, микробная этиология более сложная, и могут присутствовать грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* [200].

Установление ФР инфицирования *P. aeruginosa* имеет большое значение. В этой ситуации антибактериальная терапия кардинально отличается от лечения, направленного на обычных возбудителей, и если антипсевдомонадные антибиотики не назначены в самые ранние сроки, состояние больных может прогрессивно ухудшаться [196]. ФР для инфицирования *P. aeruginosa* следующие: 1) недавняя госпитализация, 2) частые курсы антибиотиков (4 курса за

последний год), 3) тяжелая ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %), 4) выделение *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или носительство этого микроорганизма в стабильной фазе заболевания [198, 199]. Однако в обычных исследованиях, изучающих микробиологию обострения ХОБЛ, и специальных исследованиях по ФР инфицирования *P. aeruginosa* большинство этих факторов отсутствуют. В целом, частота псевдомонадной инфекции у больных с обострением ХОБЛ, нуждающихся в госпитализации и имеющих ОФВ<sub>1</sub> < 50 %, составляет 10–15 %. Эта цифра увеличивается у больных, госпитализированных в ОИТ в связи с необходимостью ИВЛ. Тем не менее, роль *P. aeruginosa* далеко не ясна и нет исследований, оценивавших влияние специфического антипсевдомонадного лечения, назначенного на основании ФР, на исход заболевания.

Противоречива роль атипичных микроорганизмов, но большинство исследований показывают, что *S. pneumoniae* встречается в 4–20 % обострений [200], а *M. pneumoniae* обнаруживается реже. В одном из таких исследований *S. pneumoniae* обнаруживалась у 4 % госпитализированных больных с ХОБЛ [201]. *S. pneumoniae*, как правило, часто встречается в ассоциации с другими вирусами и бактериями. Вирусы также часто обнаруживаются при обострениях ХОБЛ. Диапазон частоты их встречаемости значительно варьирует в зависимости от вида использованной микробиологической методики и типа вируса. Исследование *Seemungal et al.* [202] выявило у 39 % больных вирусную инфекцию с преобладанием риновируса и RS-вируса. Другие вирусы, потенциально участвующие в обострении ХОБЛ, – пикорнавирус и вирус гриппа А.

Спектр антибиотикорезистентности микроорганизмов, обычно выявляемый при обострениях, специфичен для каждой страны [203]. В Испании, Франции и Италии до 40 % штаммов *H. influenzae* и > 90 % *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазу, что заставляет предположить, что такие антибиотики как ампициллин и амоксициллин, могут быть неэффективными. *S. pneumoniae*, кроме того, часто проявляет резистентность к пенициллину и макролидам, хотя это также варьирует в значительной степени в разных странах (см. Приложение 2, раздел "Антибиотикорезистентность").

В итоге, 10–20 % больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями не отвечают на первоначальную антибактериальную терапию и нуждаются в смене режима лечения [204, 205]. В таких случаях инфекция может быть вызвана *P. aeruginosa* и *Staph. aureus*, микроорганизмами, которые недостаточно охватываются стандартными эмпирическими режимами.

Разделение больных в зависимости от необходимости антибактериальной терапии помогает выделить группы, у которых могут присутствовать особые возбудители. Это трудная проблема, которая требует учета особенностей организма больного (ФР резис-

тентности *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, β-лактамазапродуцирующих штаммов *H. influenzae*), ФР инфицирования *P. aeruginosa* и критериев летальности в остром периоде. Использование ОФВ<sub>1</sub> как критерия для разделения больных по режимам антибактериальной терапии не всегда целесообразно в клинической практике, поскольку эта информация может отсутствовать при поступлении больного в отделение неотложной помощи. Однако при наличии данных об ОФВ<sub>1</sub> это помогает классифицировать больных на различные группы для назначения антибиотиков.

#### Рекомендации

Выделяют 3 различные группы больных. Группа А включает больных, не нуждающихся в госпитализации (легкая ХОБЛ, см. раздел "Профилактика"; А3). Группа В – это больные, направленные в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и не имеющие риска инфицирования *P. aeruginosa* (А3). В группу С входят больные, направленные в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и имеющие ФР инфицирования *P. aeruginosa* (А3).

#### Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?

Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* считается наличие следующих любых двух признаков: 1) недавние госпитализации (А3); 2) частые (более 4 курсов в год) или недавние (в последние 3 мес.) курсы антибиотиков (А3); 3) тяжелая ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %; А3); 4) предыдущее выделение *P. aeruginosa* во время обострений или колонизация *P. aeruginosa* в стабильной фазе заболевания (А3). Разделение больных ХОБЛ показано в табл. 19.

#### Когда рекомендуются микробиологические исследования?

На результат микробиологического исследования может влиять сопутствующая флора из глотки. Материал из дистальных отделов дыхательных путей, получаемый при бронхоскопии, и защищенная браш-биопсия демонстрируют, что больные с ХОБЛ и бронхоэктазами являются хроническими носителями различных микроорганизмов даже в стабиль-

**Таблица 19**  
**Разделение больных с обострением ХОБЛ в зависимости от назначаемых антибиотиков и вероятного возбудителя**

Группа	Определение	Микроорганизмы
А	Легкая ХОБЛ	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
В	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ без ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Возбудители группы А плюс <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и т. д.
С	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ с ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Возбудители группы В плюс <i>P. aeruginosa</i>

Примечание: *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* – *Escherichia coli*.

ном периоде, но при обострении число бактерий увеличивается.

Защищенная браш-биопсия у больных со стабильной ХОБЛ и с бронхоэктазами показала обсемененность  $10^3$ – $10^4$  КОЕ / мл с преобладанием *H. influenzae* и *S. pneumoniae* или *H. influenzae* и *P. aeruginosa* в 60–80 % случаев [193, 206, 207]. В среднем совпадение результатов защищенной браш-биопсии и посева мокроты составляет 75 %. В недавно выполненном исследовании у больных с бронхоэктазами получена хорошая корреляция между посевом мокроты и исследованием бронхоскопического материала [208].

Очень мало исследований сравнивали посевы мокроты с бронхоскопическим материалом в качестве контроля при обострении ХОБЛ. *Soler et al.* [196] сопоставляли результаты исследования защищенных браш-биоптатов и эндотрахеальных аспиратов и получили хорошую корреляцию.

В четырех исследованиях показано, что во время обострения примерно у 50 % больных микробная обсемененность бронхиального дерева значительно увеличивается [193, 196, 97, 209]. Авторы разделили выделенные микроорганизмы на потенциально патогенные (ППМ) и не-ППМ [207]. Учитывая эти результаты, можно считать, что бактериальные возбудители являются причиной примерно 40–50 % обострений ХОБЛ.

Проспективные исследования показали, что *H. influenzae* как причина обострения ХОБЛ частично представляет собой активацию уже имевшейся в организме инфекции, и при этом штаммы генетически идентичны тем, которые вызывали предшествующие обострения, а частично имеет экзогенное происхождение, и это генетически другие штаммы [194, 210].

Оценка качества мокроты при обострении ХОБЛ не отличается от таковой при пневмонии. В проспективном исследовании *Eller et al.* [199] показали, что в случаях легкого обострения ХОБЛ бактериальная флора в мокроте представлена в основном *S. pneumoniae* и грам-положительными микроорганизмами (46 %), в меньшей степени *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (23 %) и в сопоставимом количестве *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* (30 %) [199]. В тяжелых случаях при ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от нормы преобладают грам-отрицательные микроорганизмы и *P. aeruginosa* (63 %).

Используя произвольную пороговую величину  $10^6$  КОЕ / мл (и  $10^5$  КОЕ / мл для *S. pneumoniae*), *Miravittles et al.* [198] также выявили корреляцию между тяжестью болезни и бактериальным составом мокроты. При ОФВ<sub>1</sub> < 50 % в посевах чаще встречаются *H. influenzae* и *P. aeruginosa*, а у больных с ОФВ<sub>1</sub> > 50 % в большинстве случаев выделяются не-ППМ.

*Stockley et al.* [15] разделяют мокроту на слизистую и гнойную по содержанию в ней миелопероксидазы. Это также можно сделать и по цвету мокроты.

Средняя бактериальная обсемененность слизистой мокроты составляет  $7,5 \times 10^6$ , гнойной –  $10^7$ – $10^8$  КОЕ / мл. Зеленый цвет мокроты на 94,4 % чувствителен и на 77 % специфичен для высокой бактериальной обсемененности.

*Hill et al.* [211] исследовали несколько маркеров воспаления одновременно с бактериальной обсемененностью и цветом мокроты. Уровень миелопероксидазы был низким при содержании бактерий  $\leq 10^7$  КОЕ / мл (39 % образцов) и высоким при количестве бактерий  $\pm 10^7$  КОЕ / мл (61 % образцов). В 92 % образцов преобладал один вид бактерий.

#### Рекомендации

У больных с тяжелым обострением ХОБЛ (группа С), вызванным трудно поддающейся лечению (*P. aeruginosa*) или потенциально резистентной к антибиотикам инфекцией (в случаях предшествующего лечения антибиотиками или системными стероидами, затянувшегося обострения, частых обострений – более 4 в год – и ОФВ<sub>1</sub> < 30 %), рекомендуются посевы мокроты или эндотрахеального аспирата (у больных, находящихся на ИВЛ; А3).

#### Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?

У больных группы А наиболее часто выделяют *H. influenzae*, реже – *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [212]. При этом можно использовать ампициллин, амоксициллин или тетрациклин, но в странах с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам возможны другие варианты. Кроме того, 20–30 % штаммов *H. influenzae* продуцируют  $\beta$ -лактамазу и резистентны к пенициллинам. Ретроспективное исследование обострений ХОБЛ показало, что лечение амоксициллином ассоциировалось с большей частотой рецидивов [205].

Амоксициллин-клавуланат активен в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Однако этот антибиотик должен применяться в высоких дозах (875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата) для достижения в сыворотке и бронхиальном секрете высокой концентрации, превышающей МІС для большинства резистентных к пенициллину штаммов. В таких случаях удобнее использовать новую форму препарата в виде 2 000 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата дважды в день. Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых странах Европы может достигать 30–50 % (например, Франция, Испания), следовательно, там эта группа антибиотиков не рекомендуется. Кроме того, многие штаммы *H. influenzae* резистентны к кларитромицину, хотя во многих исследованиях с участием этой группы больных [203, 214] показана хорошая эффективность макролидов по сравнению с другими антибиотиками. Телитромицин – представитель кетолидов, которые являются производными макролидов; резистентность к нему низка, он эффективен в отношении *S. pneumoniae*, резистентного к пенициллинам и макролидам,

атипичной флоры и более эффективен, чем азитромицин, в отношении *H. influenzae*. У телитромицина низкая частота побочных эффектов, хорошая всасываемость и превосходные фармакокинетические свойства. Он может рассматриваться как альтернативный антибиотик, но клинический опыт его применения весьма ограничен [214], и в рекомендации он не входит (B2).

У пациентов группы В помимо амоксициллина-клавуланата могут назначаться новые фторхинолоны. Левофлоксацин и моксифлоксацин активны в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* и достигают высоких концентраций в бронхиальном секрете, в несколько раз превышающих МПС для этих микроорганизмов [215–219]. Они также активны в отношении грам-отрицательных бактерий (но не *P. aeruginosa*). Такие качества делают эту группу антибиотиков очень удобной в лечении обострений ХОБЛ у данной группы больных. Предпочтителен пероральный путь введения, но в некоторых ситуациях они могут назначаться парентерально. Моксифлоксацин назначается один раз в сутки.

Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности, такие как цефтриаксон и цефотаксим, также достаточно эффективны в отношении большинства микроорганизмов. У больных группы В эти антибиотики могут назначаться в качестве монотерапии [220]. Цефтриаксон имеет преимущества по сравнению с цефотаксимом в том, что может назначаться внутримышечно, это позволяет использовать его у амбулаторных больных.

В группе С лучшим антипсевдомонадным антибиотиком является ципрофлоксацин. Этот антибиотик активен в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и других грам-отрицательных бактерий. Недостатком ципрофлоксацина является его низкая активность в отношении *S. pneumoniae*, но этот микроорганизм нечасто встречается у больных группы С. Другой недостаток – повышенная резистентность к

нему *P. aeruginosa* в ряде европейских стран. Предпочтительны высокие дозы ципрофлоксацина (750 мг каждые 12 ч) для достижения высокой концентрации в сыворотке и бронхиальном секрете [221, 222]. Активность левофлоксацина в отношении *P. aeruginosa* недавно была подтверждена Комитетом по лекарствам и пищевым продуктам США (750 мг 1 раз в сут.), хотя такое применение имеет ограниченный клинический опыт и поэтому не входит в рекомендации.

Отсутствует четкая информация о том, когда у госпитализированных больных надо назначать внутривенные, а когда пероральные антибиотики. Пероральный путь введения предпочтителен у больных, которые могут принимать пищу. В противном случае больные должны получать внутривенные антибиотики и переводиться на пероральные после стабилизации их клинического состояния через 3–5 дней стационарного лечения. У большинства тяжелых больных (контингента ОИТ) обязательно назначать антибиотики внутривенно. У таких больных, а также при подозрении на инфицирование *P. Aeruginosa*, желательна комбинация антибиотиков, как показано в табл. 20. Однако свидетельства, подтверждающие преимущества комбинированной антибиотикотерапии при псевдомонадной инфекции дыхательных путей, отсутствуют. Длительность антибактериальной терапии у больных ХОБЛ составляет в среднем 7–10 дней. В некоторых исследованиях 5-дневные курсы левофлоксацина или моксифлоксацина были так же эффективны, как и 10-дневное лечение  $\beta$ -лактамами антибиотиками [217, 223, 224].

#### Рекомендации

У больных без ФР инфицирования *P. aeruginosa* возможны несколько вариантов антибактериальной терапии. Выбор варианта зависит от: 1) тяжести обострения; 2) местных особенностей резистентности; 3) переносимости антибиотика; 4) стоимости; 5) отношения больного к лечению. Амоксициллин или

**Таблица 20**  
**Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?**

Группа	Описание	Пероральное лечение	Альтернативное лечение	Парентеральное лечение
A*	Легкая ХОБЛ без сопутствующей патологии	Антибиотики обычно не назначаются. При показаниях – амоксициллин, тетрациклин	Ко-амоксиклав Макролиды Левофлоксацин <sup>†</sup> Моксифлоксацин <sup>†</sup>	
B	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ без ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ко-амоксиклав	Левофлоксацин Моксифлоксацин	Амоксициллин-клавуланат, цефалоспорины II или III поколения <sup>‡</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
C*	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ с ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин		Ципрофлоксацин или $\beta$ -лактамы <sup>†</sup> с активностью против <i>P. aeruginosa</i> ± аминогликозиды <sup>**</sup>

Примечание: \* – обычно больные группы А не нуждаются в госпитализации. В странах с высокой распространенностью резистентного к пенициллину *S. pneumoniae* рекомендуются высокие дозы амоксициллина или амоксициллина-клавуланата; † – преимущества эмпирической антипсевдомонадной терапии при наличии ФР для *P. aeruginosa* не доказаны;

<sup>‡</sup> – левофлоксацин и моксифлоксацин более активны в отношении *S. pneumoniae*, чем ципрофлоксацин; <sup>§</sup> – цефтриаксон и цефотаксим; <sup>†</sup> – цефепим, пиперациллин-тахобактам или карбапенем; \*\* – данные о преимуществах комбинированной терапии при *P. aeruginosa* у больных с обострением ХОБЛ отсутствуют.

тетрациклин рекомендуются при легких обострениях (как правило, амбулаторно), ко-амоксициллин – у госпитализированных больных со среднетяжелым и тяжелым обострением (А2). В зависимости от уровня резистентности к пенициллину в каждой стране дозы амоксициллина будут различными. В странах с высокой резистентностью рекомендуемая доза 1 г каждые 8 ч.

У больных с ФР инфицирования *P. aeruginosa* антибиотиком выбора является ципрофлоксацин, если возможно пероральное введение. При необходимости парентеральной терапии возможными вариантами лечения являются ципрофлоксацин или  $\beta$ -лактамный антибиотик с антипсевдомонадной активностью, также можно добавить аминогликозиды (А2).

Выбор перорального или внутривенного пути введения зависит от стабильности клинического состояния больного и тяжести обострения. Перевод с внутривенных на пероральные антибиотики рекомендуется через 3 дня после госпитализации, если больной находится в клинически стабильном состоянии (А3).

*Какая тактика рекомендуется в отношении больного с обострением ХОБЛ, не отвечающего на терапию?*

От 10 до 20 % больных не отвечают на эмпирическую антибактериальную терапию [221, 222]. В некоторых случаях неэффективность лечения может быть связана с особенностями возбудителя: 1) инфекция вызвана микроорганизмом, не попадающим в спектр активности эмпирической терапии. *P. aeruginosa*, *Staph. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Acinetobacter* и другие неферментирующие микроорганизмы являются наиболее частыми причинами неэффективности лечения.

В некоторых случаях длительного лечения стероидами выделен *Aspergillus spp.* Также следует учитывать вероятность *S. pneumoniae*, резистентного к высоким дозам антибиотиков; 2) У больного возможно присоединение внутрибольничной респираторной инфекции. Чаще всего это больные, находящиеся на ИВЛ [196].

#### Рекомендации

После тщательной повторной оценки неинфекционных причин неэффективности лечения (например, неадекватный режим лечения, ТЭЛА, сердечная недостаточность и др.) рекомендуется тщательный повторный микробиологический анализ, как описано в разделе по микробиологической диагностике (С3).

Рекомендации по лечению в случаях неэффективности первоначальной терапии включают смену антибиотика на препарат с высокой активностью против *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентного *S. pneumoniae* и неферментирующих микроорганизмов, а также приведение режима антибактериальной терапии в соответствие с результатами микробиологического анализа (С3).

## Обострение воспалительного процесса при бронхоэктазах

*Как следует вести больного с обострением воспалительного процесса при бронхоэктазах?*

Бронхоэктазы представляют собой структурные изменения бронхиальной стенки, которые характеризуются дилатацией дыхательных путей и утолщением стенок бронхов. В результате развиваются хроническое воспаление и бактериальная колонизация. Этиология бронхоэктазов в 50 % случаев неизвестна [225]. Основными причинами бронхоэктазов являются туберкулез, пневмония, дефицит иммуноглобулинов, бронхолегочный аспергиллез и муковисцидоз. Муковисцидоз в данных рекомендациях не рассматривается.

Колонизация потенциально патогенными микроорганизмами выявляется в 60–80 % больных с нестабильным клиническим состоянием. Наиболее часто выделяются *H. influenzae* и *Pseudomonas spp.* [206, 208]. Вероятно, эти же микроорганизмы вызывают периодические обострения. Другие грам-отрицательные бактерии, такие как *S. pneumoniae* и *Staph. aureus*, также могут присутствовать в дыхательных путях у этих больных. Также было показано при КТ, что больные с бронхоэктазами и наличием *Pseudomonas spp.* имеют более выраженное поражение легких [226], нарушение легочной функции [227, 228] и более активный воспалительный процесс [229]. Реже дыхательные пути колонизированы микроорганизмами, требующими специфического лечения, такими как *Nocardia asteroides*, *Aspergillus spp.*, *Alcaligenes xylosoxidans* и *Mycobacterium spp.* [208]. Недавно проведенное исследование выявило взаимосвязь между *Staph. aureus* в дыхательных путях и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом [230]. Потенциально непатогенные микроорганизмы, такие как *H. parainfluenzae*, также часто высеиваются в мокроте. Хотя их роль в возникновении заболеваний спорна, в одном из последних исследований сообщалось о специфическом системном иммунном ответе на *H. parainfluenzae* [231].

Быстрое прогрессирование болезни при колонизации *P. aeruginosa* в дыхательных путях, более высокая вероятность инфицирования особыми возбудителями, требующими специфического лечения, такими как *Aspergillus spp.* или *N. asteroides*, а также более интенсивные местные и системные воспалительные реакции подтверждают необходимость периодической оценки бронхиальной флоры у больных бронхоэктазами. Для этого посева мокроты так же эффективны, как и исследование материала, полученного при бронхоскопии [208].

Обострения (см. Приложение 1, раздел "Определения") клинически проявляются увеличением объема мокроты, которая становится более гнойной и вязкой. Это усиление гнойного характера мокроты может сопровождаться другими симптомами: появлением или усилением одышки, кашлем и лихорадкой.

Имеется мало информации о микробиологии обострения инфекционного процесса при бронхоэктазах, не связанных с муковисцидозом. Считается, что большинство таких обострений вызваны бактериальной флорой, постоянно присутствующей в дыхательных путях и, следовательно, терапия должна быть направлена на этот процесс. Многие больные с бронхоэктазами регулярно принимают антибиотики, что является ФР развития антибиотикорезистентности. Для больных с обострением процесса при бронхоэктазах существует несколько дополнительных рекомендаций: 1) спектр бактерий и паттерны резистентности весьма разнообразны и в ряде случаев предшествующая колонизация неизвестна. Поэтому в большинстве случаев рекомендуется делать посевы мокроты. 2) Желательно использовать антибиотики, хорошо проникающие в дыхательные пути и способные снизить бактериальную нагрузку насколько, насколько это возможно. Кроме того, у больных с бронхоэктазами, как правило, в месте колонизации микроорганизмов продуцируется густая мокрота, которая является барьером для проникновения антибиотиков.

Исходя из этого, следует применять соответствующую политику первой линии в отношении антибиотиков, эмпирически активных против *H. influenzae*, пока не сделано микробиологическое исследование мокроты. Для амбулаторного перорального лечения рекомендуются амоксициллин-клавуланат и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Левофлоксацин эффективен при ведении больных с бронхоэктазами в стационаре [232].

При риске инфицирования *P. aeruginosa* ципрофлоксацин является лучшим пероральным антибиотиком с антипсевдомонадной активностью, и рекомендуются комбинации антибиотиков (см. табл. 21). Однако и для обострений воспалительного процесса при бронхоэктазах, вызванного *P. aeruginosa*, не подтверждены преимущества сочетаний двух антибиотиков. Левофлоксацин также можно применять в соответствии с его фармакокинетическими и фарма-

динамическими характеристиками. Цефтриаксон, хотя и не активен в отношении *P. aeruginosa*, может назначаться в случаях, когда требуется парентеральное лечение амбулаторных больных, но обычно парентеральные антибиотики назначают больным с острой дыхательной недостаточностью, нуждающимся в госпитализации.

ФР инфицирования *P. aeruginosa* у больных с бронхоэктазами не изучались широко, но, учитывая вышеописанные наблюдения, целесообразно использовать те же 4 признака, что и при для ХОБЛ (см. "Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?"). Однако у больных с бронхоэктазами не проводилось проспективных исследований исходов заболевания в этих случаях.

При доступности микробиологических исследований эмпирически назначенная антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с результатами этих исследований. Длительность лечения должна составлять 7–10 дней за исключением случаев инфицирования *P. aeruginosa*, когда требуется более длительное лечение (10–14 дней), хотя точные данные по этому вопросу отсутствуют.

Поскольку больные с бронхоэктазами часто нуждаются в повторных курсах антибактериальной терапии, рекомендуется ротация антибиотиков во избежание развития резистентности.

#### Рекомендации

Рекомендуется периодическое исследование колонизирующей флоры (В3). У большинства больных с обострением воспалительного процесса при бронхоэктазах состояние улучшается при лечении антибиотиками (В3). В большинстве случаев и особенно при необходимости госпитализации рекомендуется получение мокроты для посева до начала антибактериальной терапии (В3). При эмпирическом назначении антибиотиков следует определить потенциальный риск инфицирования *P. aeruginosa* (В3; см. раздел "Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?"). Рекомендуемые антибиотики приведены в табл. 21. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть затем проведена в соответствии с результатами посева мокроты (А3).

**Таблица 21**  
**Какие антибиотики рекомендованы при обострении бронхоэктазов?**

	Пероральное лечение	Парентеральное лечение
Нет ФР инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Амоксициллин-клавуланат	Амоксициллин-клавуланат
	Моксифлоксацин	Цефтриаксон
	Певофлоксацин	Цефотаксим
		Моксифлоксацин
		Мевофлоксацин
ФР инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>#</sup>	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин / левофлоксацин + $\beta$ -лактамный антибиотик с антипсевдомонадной активностью* или аминогликозиды

Примечание: <sup>#</sup> – используются те же критерии, что и для обострения ХОБЛ, \* – цефтазидим, цефепим, карбапенем, пиперациллин-тазобактам.

## Профилактика

### Профилактика другими методами, помимо вакцинации

*Предотвращает ли ИНДП пероральная иммунизация бактериальными экстрактами?*

Важным возбудителем при инфекционных обострениях ХБ является *H. influenzae* [194]. Систематический обзор выявил 6 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, оценивавших эффективность пероральной вакцины против *H. influenzae* для снижения частоты обострений у 440 больных ХБ [233]. В целом получено значительное уменьшение частоты обострений через 3 и 6 мес. лечения по сравнению с

контролем (3 мес.: соотношение Пуассона (*Poisson rate ratio* – *PRR*) 0,666; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,500–0,887,  $p = 0,001$ ; 6 мес.: *PRR* 0,831; 95 % ДИ 0,669–1,031,  $p = 0,093$ ). Этот эффект исчез через 9 мес. Кроме того, снизилась тяжесть обострений через 3 и 6 мес. (–58 %, соотношение шансов Пето 0,42, 95 % ДИ 0,16–1,13 и –65 %, соотношение шансов Пето 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,75, соответственно). Хотя авторы обзора сделали вывод, что проведенная в осенний период пероральная вакцинация против *H. influenzae* снижает частоту и тяжесть обострений в зимние месяцы, они заметили, что необходимы более масштабные клинические исследования для оценки длительного эффекта этого вида лечения.

Другой подход заключается в использовании пероральной вакцины ОМ-85 ВV, представляющей собой смесь бактериальных экстрактов. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 350 жильцов интернатов по уходу в возрасте старше 65 лет показано значительное снижение частоты острых бронхитов у больных, получавших смесь бактериальных экстрактов (снижение числа ИНДП на 28 % (статистически незначимое), числа эпизодов острого бронхита на 40 % ( $p < 0,01$ ), уменьшение частоты назначения антибиотиков на 28 % (статистически незначимое) [234]. Но в этом исследовании также получено увеличение частоты пневмонии и бронхопневмонии на 39 % в группе вакцинированных по сравнению с невакцинированными, что свидетельствует о том, что такой подход не обеспечивает защиты от тяжелой легочной инфекции.

В другом исследовании (190 больных, получавших ОМ-85 ВV, и 191 больной в группе плацебо) не выявлено различий в частоте обострений, но общее число дней госпитализации существенно снизилось (287 дней в группе ОМ-85 ВV против 642 дня в группе плацебо,  $p = 0,037$ ) [235].

До настоящего времени не проведено ни одного исследования экономической эффективности этих препаратов.

#### Рекомендации

Использование пероральной вакцины против *H. influenzae* (В1) или бактериальных экстрактов (ОМ-85 ВV; В2) у больных ХБ или ХОБЛ не рекомендуется.

#### Какова роль профилактической антибактериальной терапии при ХБ и ХОБЛ?

Профилактическое назначение антибиотиков у больных ХБ или ХОБЛ изучалось интенсивно. Исследования, выполненные в период 1960–1970 гг., показали, что профилактическая антибактериальная терапия не эффективна в предотвращении инфекционных обострений [236–238].

#### Рекомендации

На основании опубликованных результатов профилактическое назначение антибиотиков у больных ХБ или ХОБЛ не рекомендуется (А1).

По мнению экспертов, возможно длительное применение антибиотиков у отдельных больных с бронхоэктазами, имеющих частые инфекционные обострения, но для разработки рекомендаций, основанных на доказательствах, проведено недостаточно контролируемых исследований (С4).

Использование небулизированных антибиотиков для профилактики ИНДП у больных с бронхоэктазами также не изучалось систематически, и достаточных доказательств для такого их использования не получено, следовательно, этот подход не рекомендуется (С4).

#### Предотвращает ли ИНДП антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей?

Бактериальные ИВДП могут предшествовать ИНДП. Только в одном исследовании, выполненном с детьми, изучалось, может ли рано начатая антибактериальная терапия инфекционных ИВДП снизить частоту пневмонии; получен отрицательный результат [239]. Лечение обычной ОРВИ антибиотиками или противовирусными препаратами не предотвращает ИНДП [240, 241]. Эффективность предотвращения ИНДП при лечении хронического синусита не доказана.

#### Рекомендации

Лечение ИВДП антибиотиками не предотвращает ИНДП (А1).

#### Предотвращает ли ИНДП терапия ингаляционными стероидами и $\beta_2$ -агонистами длительного действия?

Ингаляционные стероиды могут снизить частоту обострений ХОБЛ у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией. Однако ни в одном исследовании не продемонстрировано предотвращение ИНДП с помощью ингаляционных стероидов. Более того, уменьшение частоты обострений ХОБЛ ограничено только больными тяжелой ХОБЛ. Для более подробной информации по этому вопросу см. другие руководства [242, 243].

Относительно  $\beta_2$ -агонистов длительного действия не получено доказательств их эффективности для профилактики ИНДП.

#### Рекомендации

Регулярное использование ингаляционных стероидов (В1) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (С4) как превентивная мера в отношении ИНДП не рекомендуется. Это не означает, что данные препараты не могут предотвратить обострение ХОБЛ, но эта проблема не рассматривается в данном документе.

#### Предотвращает ли ИНДП регулярная физиотерапия?

Хотя представляется приемлемым назначение физиотерапии как части клинического лечения больных с гиперсекрецией и хроническим заболеванием дыхательных путей, в том числе и с бронхоэктазами, нет данных, подтверждающих эффектив-

ность физиотерапии как профилактической меры против ИНДП [244].

#### Рекомендации

Физиотерапия как превентивный подход в отношении ИНДП не рекомендуется (С4).

#### Предотвращают ли противовирусные препараты инфицирование вирусом гриппа?

В настоящее время доступны 2 класса противовирусных препаратов для профилактики инфекции вируса гриппа. Амантадин и римантадин являются М2-ингибиторами, эффективными только против вируса гриппа А. Новые препараты занамивир и озельтамивир — ингибиторы нейраминидазы — эффективны как против вируса гриппа А, так и В.

Недавно опубликованный систематический обзор охватывал 18 исследований (14 с амантадином и 4 с римантадином) с участием более 10 тыс. человек [33]. Амантадин показал высокую профилактическую эффективность (63 %, 95 % ДИ 42–76 %) при подтвержденных контактах с больными гриппом А. Хотя эффективность римантадина была сравнимой, статистической достоверности не получено из-за меньшего числа участников в этой группе. Однако все доступные результаты показывают значительно меньшую частоту побочных эффектов при использовании римантадина по сравнению с амантадином.

Ингибиторы нейраминидазы занамивир (имеется только в ингаляционной форме) и озельтамивир (имеется только в форме для перорального приема) изучены в меньшей степени [245–248]. Тем не менее, благодаря более сложному дизайну современных исследований показана выраженная превентивная эффективность (74 %, 95 % ДИ 0,50–0,87) обоих препаратов (систематический обзор 8 исследований: 5 — с использованием занамивира, 3 — озельтамивира, 1 180 участников) [249].

Таким образом, получены стабильные доказательства, что амантадин, римантадин и ингибиторы нейраминидазы обладают профилактической эффективностью против инфекции вируса гриппа. Однако самым важным профилактическим методом по-прежнему остается противогриппозная вакцинация. Исследования экономической эффективности не проводились.

#### Рекомендации

Профилактика гриппа с помощью противовирусных препаратов рекомендуются только в особых ситуациях, например, при вспышках инфекции в закрытых коллективах (А1).

#### Возможно ли использование пероральных муколитиков для профилактики ИНДП?

Муколитические препараты, такие как ацетилцистеин, карбоцистеин и амброксол, широко используются у больных ХБ. Недавно выполненный систематический обзор проанализировал 23 исследования,

направленные на снижение числа обострений хронического обструктивного бронхита с помощью муколитических препаратов [250]. Авторы получили взвешенную среднюю разницу (ВСР) в снижении числа обострений  $-0,066$  в мес. (95 % ДИ  $-0,077$  —  $-0,054$ ,  $p < 0,001$ ) или  $-0,84$  обострения в год. При 2,7 обострений в год в контрольной группе больных это дает снижение на 29 %. Число дней нетрудоспособности также снизилось (ВСР  $-0,56$ ; 95 % ДИ  $-0,77$  —  $-0,35$ ,  $p < 0,001$ ). Число больных, не имевших ни одного обострения, было выше в группе, получавшей муколитики (отношение шансов (OR) 2,22; 95 % ДИ 1,93–2,54,  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что у больных ХБ или ХОБЛ лечение муколитиками было связано с небольшим уменьшением частоты обострений и несколько более значимым уменьшением числа дней нетрудоспособности. Однако исследования не выявили превентивного эффекта в отношении ИНДП. Это относится также и к систематическому обзору, посвященному N-ацетилцистеину [251].

#### Рекомендации

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных ХБ или ХОБЛ с целью профилактики ИНДП не рекомендуется (В1).

Это же утверждение большей частью справедливо и для больных бронхоэктазами; систематический обзор по этой теме включил 3 исследования, но авторы не смогли провести метаанализ этих данных [252]. По сравнению с плацебо высокие дозы бромгексина с антибиотиками облегчают откашливание мокроты (ВСР  $-0,53$ ; 95 % ДИ  $-0,81$  —  $-0,25$ ) и к 16-му дню уменьшают продукцию мокроты (ВСР  $-21,5$  %; 95 % ДИ  $-38,9$  —  $-4,1$ ).

Рекомбинантная человеческая ДНК-аза также не дает превентивного эффекта против ИНДП у больных бронхоэктазами по сравнению с плацебо. Гриппоподобные симптомы чаще встречались в группе, получавшей ДНК-азу [252].

#### Рекомендации

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с бронхоэктазами в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (В1).

#### Существуют ли доказательства, что гомеопатические препараты предотвращают ИНДП?

Вопрос об эффективности различных гомеопатических препаратов в профилактике и лечении обычной ОРВИ и ее осложнений изучался во многих исследованиях. Эти препараты включали эхинацею, цинк (назальные спреи, таблетки) и производные осциллококцинума [253–257]. Ни в одном обзоре не доказан значительный превентивный результат.

В настоящее время отсутствуют данные, что гомеопатические препараты оказывают профилактическое действие на ИНДП.

### Рекомендации

Использование гомеопатических препаратов не рекомендуется для профилактики ИНДП (С4).

## Профилактика путем вакцинации

### Вакцина против гриппа

#### История вакцины

Большинство существующих сегодня противогриппозных вакцин основано на инактивированных вирусах. Существует 3 типа вакцин: содержащие целые вирионы, либо субъединицы вирионов, либо частицы вирионов. Вакцины, содержащие целые вирионы, состоят из целых инактивированных или "убитых" вирусов; вакцины из субъединиц вирионов содержат только поверхностные антигены Н и N, вакцины из частиц вирионов состоят из вирусных структур, содержащих как внутренние, так и поверхностные антигены. Кроме того, существует множество живых ослабленных вакцин, в основном в неевропейских странах, которые назначаются эндонозально.

#### Каков иммунный ответ на вакцины?

В иммунологических исследованиях противогриппозных вакцин часто используют гемагглютинирующий (HI) титр  $\geq 40$  как пограничный уровень, так как этот титр является хорошим маркером протективной эффективности вакцины в отношении гриппа с клиническими проявлениями [258]. Однако прогностическое значение этого маркера спорное. В РКИ, проведенном в интернатах по уходу, при сравнении инактивированной трехвалентной и конъюгированной дифтерийным токсином противогриппозных вакцин 50 % участников, перенесших лабораторно подтвержденный грипп, спустя месяц после иммунизации имели HI-титр  $> 1 : 40$ , а 30 % — титр  $> 1 : 640$  [259]. Эти результаты подтверждают, что инактивированная противогриппозная вакцина способствует выработке "защитного" титра против вирусов гриппа А и В у 70–100 % взрослых [258]. У пожилых иммунный ответ не настолько хороший. HI-титр  $> 1 : 40$  был достигнут только в 30–70 % случаев [260–263]. Показано, что в этой возрастной группе при введении двойной дозы вакцины геометрическая средняя концентрация IgG-антител увеличивается примерно на 15 % [264]. Живые ослабленные вакцины не дают таких высоких HI-титров, как инактивированные, но стимулируют значительно более высокие титры местных IgA в слизистой оболочке носа [258].

#### Безопасны ли вакцины?

Инактивированные и живые ослабленные вакцины обычно весьма безопасны, с частотой системных реакций примерно у 6 % вакцинированных [258]. Системные проявления или нетрудоспособность возникают с одинаковой частотой как при введении

плацебо, так и при вакцинации инактивированной вакциной против гриппа. Умеренно выраженные местные реакции, такие как боль в месте инъекции, реже встречаются в группах плацебо, чем после введения вакцин (5–10 % против 15–20 %, соответственно) [265–267]. Инактивированные вакцины также безопасны для больных астмой, в том числе и тяжелой [268]. Инактивированные вакцины из частиц вириона вызывают меньше местных реакций, чем вакцины из целого вириона [269]. В крупном популяционном исследовании с использованием вакцины с частицами вириона местные реакции развились только у 6 % из 4 581 вакцинированных пожилых людей, и наблюдалось всего 10 случаев (0,2 %) лихорадки [270]. После интраназального введения живой ослабленной вакцины местная реакция в виде ринита также возникала чаще, чем в группе плацебо (40 % против 25 %, соответственно) [271].

#### Какова эффективность вакцин?

В Кохрайновском анализе, включившем 20 исследований с участием 26 369 вакцинированных лиц, превентивная эффективность в отношении серологически верифицированного гриппа у взрослых в возрасте от 14 до 60 лет составила 48 % (95 % ДИ 24–64) для живых ослабленных аэрозольных вакцин и 68 % (95 % ДИ 49–79) для инактивированных вакцин [272]. Для клинически значимого гриппа эффективность была ниже: 13 и 24 %, соответственно, и хотя вакцины значительно уменьшали время нетрудоспособности, это составило только 0,4 дня (95 % ДИ 0,1–0,8). Более поздний метаанализ, включивший данные 11 исследований с участием 4 088 вакцинированных человек в возрасте от 1 до 65 лет, показал, что живая ослабленная вакцина и инактивированная вакцина имеют одинаковую эффективность в профилактике вирусологически подтвержденного гриппа — около 70–80 % [258].

У пожилых людей было проведено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [273] с участием 1 838 человек в возрасте  $\geq 60$  лет без состояний, сопровождавшихся высоким риском. Вакцина с частицами вириона показала значительные протективные качества против серологически подтвержденного гриппа (50 %), клинически значимого гриппа (47 %) и против их комбинации (58 %). Многие когортные и случай-контролируемые исследования изучали эффективность противогриппозной вакцины в предотвращении госпитализаций по связанным с гриппом (грипп и пневмония) и другим (сердечная недостаточность и хронические респираторные заболевания) причинам. В соответствии с метаанализом 20 когортных исследований, опубликованных между 1974 и 1992 гг., суммарная оценка эффективности вакцины была: 56 % в профилактике респираторных заболеваний, 53 % в профилактике пневмонии, 50 % в предотвращении всех госпитализаций и 68 % в предотвращении летального исхода [274]. Недавно проведенные крупные когортные

исследования у пожилых людей в обычной популяции подтвердили эти результаты и продемонстрировали эффективность 20–80 % для предотвращения госпитализаций по поводу гриппа и пневмоний, 40 % для профилактики застойной сердечной недостаточности и 40–70 % для предотвращения всех летальных исходов [275–280]. Также получены данные, показывающие, что абсолютный риск снижается в 2–5 раз больше в группах высокого риска, чем у здоровых пожилых людей [281]. Протективная эффективность такого же уровня против гриппа, пневмонии и летальности продемонстрирована у проживающих в интернатах по уходу [282–284]. Получены некоторые доказательства, что противогриппозная вакцинация медицинских работников может снизить летальность у пожилых людей, длительно находящихся в стационарах, хотя процент лиц, положительных по гриппу, среди них был такой же [285, 286].

#### *Эффективны ли вакцины в экономическом плане?*

У здоровых взрослых результаты исследований экономической эффективности вакцин различны. Одно исследование продемонстрировало стоимость в 68 USD на одного вакцинированного человека в год с низким совпадением между вакцинными и инфицирующими штаммами по сравнению со стоимостью в 11 USD в течение следующего года с хорошим совпадением штаммов [287]. Другие исследования показали экономическую целесообразность вакцинации [288, 289]. У пожилых людей вакцинация также была экономически выгодна [275, 290–292]. Вероятно, вакцинация экономически выгодна и по сравнению с антивирусным лечением ингибиторами нейрамидазы [293].

#### *Какова безопасность, иммуногенность и эффективность ревакцинации?*

Ежегодно повторяемые вакцинации не ведут к снижению иммунного ответа и защиты [294]. Хотя они изучались гораздо меньше, ежегодные или даже более частые ревакцинации не вызывают увеличения частоты побочных эффектов по сравнению с первой вакцинацией [294, 295].

#### *Рекомендации по противогриппозной вакцинации*

##### *Может ли противогриппозная вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Вакцина против гриппа должна вводиться ежегодно лицам с повышенным риском осложнений гриппа (A1). Вакцинация рекомендуется иммунокомпетентным взрослым, принадлежащим к одной или несколькими категориям: 1) возраст  $\geq 65$  лет, 2) пребывание в интернатах по уходу, 3) хронические сердечно-сосудистые заболевания, 4) хронические легочные заболевания, 5) сахарный диабет, 6) хроническая почечная патология, 7) гемоглобинопатии, 8) беременные женщины, у которых II и III триместр беременности попадает в сезон заболеваемости

гриппом [296]. Повторные вакцинации безопасны и не снижают иммунного ответа (B1). Для взрослых инактивированная вакцина предпочтительнее, чем живая ослабленная (A1). Медицинским работникам, особенно работающим с пожилыми или группами высокого риска, рекомендуются ежегодные вакцинации (B2). При отсутствии четких данных об экономической эффективности вакцинации здоровых взрослых тотальная вакцинация этой категории лиц не рекомендуется.

#### *Пневмококковая вакцина История вакцины*

В настоящее время доступны две пневмококковые вакцины: 23-валентная (содержащая 23 серотипа) капсулированная полисахаридная вакцина, представляющая примерно 90 % всех серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, и 7-валентная белково-полисахаридная конъюгированная вакцина. Полисахаридная вакцина используется более 15 лет. Конъюгированная вакцина недавно была разрешена в ряде стран и специально разработана для применения в педиатрии.

#### *Каковы ФР для пневмококковых заболеваний?*

Проведено очень мало исследований по ФР пневмококковых заболеваний у иммунокомпетентных взрослых. В случай-контролируемом исследовании в популяции предположительно высокого риска (в основном пожилые мужчины) независимыми ФР развития бактериологически подтвержденной пневмококковой инфекции были деменция, синкопальные состояния, курение, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, помещение в интернат по уходу либо в стационар и ХОБЛ [297]. Риск увеличивался с возрастом и частотой госпитализаций. У здоровых иммунокомпетентных взрослых в возрасте от 18 до 64 лет весомым ФР в развитии инвазивного пневмококкового заболевания было курение, как активное, так и пассивное [298]. Описаны и другие факторы, увеличивающие риск пневмококкового заболевания, такие как возраст  $\geq 65$  лет, хроническая патология печени, сахарный диабет, функциональная или анатомическая аспления и хроническое вытекание спинномозговой жидкости [299].

#### *Каков иммунный ответ на вакцины?*

У пожилых людей после вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной обычно активно нарастают антитела (IgG), что сопоставимо с иммунным ответом у молодых [300–305]. Однако около 20 % пожилых людей слабо отвечают на вакцинацию, как в качественном, так и в количественном отношении. Примерно через 1 мес. после вакцинации после достижения пика наблюдается постепенное снижение уровня антител до "довакцинального" уровня. Продолжительность периода нарастания антител варьирует от 3–4 лет до  $> 5$ –10 лет в различных

исследованиях [306, 307]. "Протективный" уровень IgG-антител или других маркеров защиты против пневмококковых заболеваний пока неизвестен. Однако высокий уровень антител и способность реагировать увеличением его в 4 раза или более ассоциируется с протективной эффективностью против пневмококка [308].

У пожилых людей однократная инъекция белково-полисахаридной конъюгированной вакцины не вызывает более активного увеличения уровня антител, чем полисахаридная вакцина, и введение белково-полисахаридной конъюгированной вакцины после полисахаридной не стимулирует усиление эффекта [309–312].

#### Безопасны ли вакцины?

Первая вакцинация полисахаридной вакциной безопасна и, хотя местные реакции встречаются несколько чаще, чем после противогриппозной вакцинации, серьезные реакции наблюдаются крайне редко [270, 313]. Хотя легкая боль и / или покраснение в горле могут сопровождать до 50 % случаев, эти явления в большинстве очень слабо выражены и кратковременны [313]. Сильная боль в горле и увеличение миндалин (> 10 см) или покраснение появляются только в 2–3 % и разрешаются в течение нескольких дней.

#### Какова эффективность вакцин?

Эффективность пневмококковой полисахаридной вакцины обсуждается в 5 метаанализах и систематических обзорах [314–318]. Качество, как и результаты, этих метаанализов и обзоров различны по времени их выполнения и методологии. Таким образом, уровни доказательности варьируют от А1 до С1. Пять исследований имели малую мощность для оценки эффективности вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний у пожилых людей, потому что ни одно из этих рандомизированных проспективных исследований не оценивало именно этот конечный показатель, в результате чего всего < 20 пожилых людей с пневмококковыми заболеваниями были включены в систематические обзоры.

Вышеупомянутые метаанализы и систематические обзоры ясно показали, что полисахаридная вакцина предотвращает развитие бактериемической пневмококковой пневмонии (70–80%-ная эффективность) у молодых здоровых взрослых, а также вероятную пневмококковую пневмонию и смерть от пневмонии в целом. Эти данные в основном базируются на исследованиях, выполненных у шахтеров на золотых копях Южной Африки в 1970 г. [319, 320].

Метаанализы и систематические обзоры не подтвердили эффективности пневмококковой вакцинации у пожилых. Однако в одном метаанализе получено снижение риска подтвержденной пневмококковой пневмонии у вакцинированных лиц старше 55 лет на 42 % (OR 0,58; 95 % ДИ 0,18–1,0) [317]. Этот результат основан только на 11 случаях пневмо-

кокковых заболеваний (трое вакцинированных против 8 невакцинированных пожилых людей). Из них 6 человек участвовали в единственном крупном исследовании, в котором систематически проводили посева крови [321]. Если бы этот метаанализ включил крупное квази-рандомизированное исследование *Honkanen et al.* [322] с двумя случаями в вакцинированной группе против 5 в контрольной группе, была бы получена значительная протективная эффективность примерно в 60 %. Эффективность вакцины против инвазивных пневмококковых заболеваний у иммунокомпетентных пожилых в нескольких случай-контролируемых и когортных исследованиях была на том же уровне (60–80 %) [323–327].

В рандомизированных исследованиях и систематических обзорах не получены подтверждения, что полисахаридная вакцина предотвращает все пневмонии. Недавно выполненное ретроспективное когортное исследование у пожилых людей с ХОБЛ показало, что пневмококковая вакцинация была связана с 43%-ным снижением числа госпитализаций по поводу пневмоний по сравнению с невакцинированными людьми [328].

#### Эффективны ли вакцины в экономическом плане?

Недавнее исследование экономической эффективности профилактической пневмококковой вакцинации у молодых военнослужащих США выявило, что вакцинация экономически выгодна, если частота пневмококковых пневмоний составляет 2,2 на 1 тыс. в год и эффективность вакцины предположительно составляет 70 % [329].

Уровень эффективности определен в исследованиях, проведенных в Южной Африке у шахтеров на золотых копях. Однако анализ чувствительности показал, что вакцина по-прежнему будет экономически выгодной, даже если ее эффективность снизится до 50 %.

У пожилых людей недавний анализ экономической эффективности полисахаридной вакцины был сфокусирован на профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний, поскольку не получено подтверждений, что эта вакцина эффективна в профилактике пневмонии. В США была определена экономическая выгода вакцины в предотвращении инвазивных пневмококковых заболеваний у людей старше 65 лет [330]. Это исследование было основано на данных эффективности *Shapiro et al.* [325]. Анализ экономической эффективности в США и Европе трудно сравнивать из-за значительных различий в организации и затратах на здравоохранение. В двух европейских исследованиях вакцина не была экономически выгодной, но была умеренно экономически эффективной. Первое, также использовавшее данные *Shapiro et al.* [325], основано на эпидемиологическом материале из пяти европейских стран: Бельгии, Франции, Шотландии (Великобритании), Испании и Швеции. Оно продемонстрировало, что соотношение стоимости и эффективности варьирует

от 11 000 до 22 000 евро на год жизни в профилактике госпитализаций по поводу инвазивных пневмококковых заболеваний [331]. Второе, основанное на эпидемиологических данных и данных по эффективности в нескольких голландских исследованиях, получило примерно такую же экономическую эффективность со стоимостью в чистом виде 10 100 евро на год жизни [332].

#### *Какова безопасность, иммуногенность и эффективность ревакцинации?*

Ревакцинация иммунокомпетентных взрослых пневмококковой полисахаридной вакциной широко не исследовалась. Ничего неизвестно об эффективности ревакцинаций, но несколько исследований оценивали иммунный ответ и безопасность. Местные реакции, в основном легкие, встречаются чаще после ревакцинаций, чем после 1-й вакцинации, но лихорадка и тяжелые побочные эффекты наблюдаются редко. Частота выраженных местных реакций варьирует между 10 и 15 %, риск их возникновения выше в более молодом возрасте и у лиц с высоким уровнем антител до вакцинации [313, 333].

Большинство исследований, изучавших ответ на ревакцинацию, использовали другие, менее специфичные методики радиоиммунного анализа. Эти исследования выявили, что ответ на ревакцинацию может быть не таким выраженным, как на первичную вакцинацию. Однако в одном из последних крупных исследований уровень антител после ревакцинации был ниже, чем после первичной вакцинации, только для 1 из 3 оцениваемых серотипов [313].

#### *Рекомендации по пневмококковой вакцинации*

##### *Может ли пневмококковая вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Доказательства эффективности вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной не настолько сильны, как для противогриппозной вакцинации, но рекомендуется вводить вакцину всем взрослым с высоким риском пневмококковых заболеваний (В4).

ФР пневмококковых заболеваний являются: 1) возраст старше 65 лет, 2) пребывание в интернатах по уходу, 3) деменция, 4) синкопальные состояния, 5) застойная сердечная недостаточность, 6) цереброваскулярные заболевания, 7) ХОБЛ, 8) пневмонии в анамнезе, 9) хроническая патология печени, 10) сахарный диабет, 11) функциональная или анатомическая аспления, 12) хроническое вытекание спинномозговой жидкости (В3). Хотя курение является важным ФР у здоровых молодых людей, в этой группе предпочтительны мероприятия, направленные на уменьшение курения, как активного, так и пассивного.

Ревакцинация может проводиться у пожилых через 5–10 лет после первичной вакцинации (В3).

#### *Применение вакцины*

##### *Какова наилучшая тактика проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции?*

Как официальные рекомендации, так и охват вакцинацией населения для противогриппозной и пневмококковой вакцин значительно варьируют между странами. Вероятно, один из важных факторов правильного использования вакцин состоит в наличии семейных врачей общей практики, которые рекомендуют вакцинацию [334, 335]. Однако страх побочных эффектов существенно снижает частоту вакцинирования.

Как для противогриппозной, так и для пневмококковой вакцин существует весомое подтверждение того, что активные действия могут улучшить охват вакцинацией пожилых людей и других групп высокого риска [336, 337]. Такие активные мероприятия включают меры по повышению потребностей в вакцинации, улучшению ее доступности, а также улучшение обеспечения препаратом. Остается неясным, какой тип деятельности наиболее экономически эффективен. В метаанализе 16 исследований по экономической эффективности деятельности, направленной на повышение иммунизации против гриппа, вакцинация возрастала примерно вдвое в группе, где проводилась активная деятельность независимо от ее вида (работа с пациентами, работа по обеспечению препаратом или комбинированная деятельность), по сравнению с контролем [338]. Однако у пожилых людей и в группах высокого риска в амбулаторных условиях визиты на дом, персональные напоминания и / или бесплатная вакцинация, — возможно, наиболее эффективные способы для улучшения охвата вакцинацией [339–343]. Мероприятия по повышению охвата, например, печатные напоминания, листовки, также эффективны и у госпитализированных больных как в отделениях срочной помощи, так и в условиях длительного пребывания [345].

Улучшение охвата противогриппозной вакцинацией медицинских работников представляется трудной задачей. Во время проведения вакцинации среди медицинских работников первичного звена и штата интернатов по уходу всем предлагалась бесплатная вакцинация. Кроме того, одна группа в рандомизированном порядке получала образовательную информацию [346]. Однако различий между этими группами не было получено, и охват вакцинацией был чрезвычайно низким: 6–10 % среди штата интернатов по уходу и около 20 % среди штата медицинских учреждений первичной помощи.

#### *Рекомендации по внедрению в практику*

Активная деятельность по вакцинации одной либо двумя вакцинами эффективна и необходима для достижения адекватного охвата вакцинацией соответствующих популяций (В1).

## Литература

- ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998; 11: 986–991.
- Davie A.P., Francis C.M., Caruana L., Sutherland G.R., McMurray J.J. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *Q. J. Med.* 1997; 90: 335–339.
- Cost B., Grobbee D.E., Mostert A., Hoes A.W. Detection of heart failure in elderly in general practice. Erasmus University, Amsterdam, Netherlands, 2000.
- Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 98–107.
- Thiadens H.A., de Bock G.H., Dekker F.W. et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998; 316: 1286–1290.
- Hallett J.S., Jacobs R.L. Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma. *Ann Allergy* 1985; 55: 568–570.
- Williamson H.A. Jr., Schultz P. An association between acute bronchitis and asthma. *J. Fam. Pract.* 1987; 24: 35–38.
- Smyrniotis N.A., Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1222–1228.
- Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E. et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.
- McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
- Woodhead M.A., Macfarlane J.T., McCracken J.S., Rose D.H., Finch R.G. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671–674.
- Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440–1445.
- Melbye H., Straume B., Aasebo U., Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J. Prim. Health. Care* 1988; 6: 111–117.
- Melbye H., Straume B., Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J. Prim. Health. Care* 1992; 10: 234–240.
- Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
- Dev D., Wallace E., Sankaran R. et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
- Hedlund J., Hansson L.O. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
- Jonsson J.S., Sigurdsson J.A., Kristinsson K.G., Guthnadottir M., Magnusson S. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J. Prim. Health. Care* 1997; 15: 156–160.
- Reed W.W., Byrd G.S., Gates R.H. Jr., Howard R.S., Weaver M.J. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J. Med.* 1996; 165: 197–204.
- Pavesi L., Subburaj S., Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001; 120: 1121–1128.
- Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD001831.
- Matthys H., Erhardt J., Ruhle K.H. [Objectivation of the effect of antitussive agents using tussometry in patients with chronic cough]. *Schweiz. Med. Wochenschr* 1985; 115: 307–311.
- Smucny J.J., Flynn C.A., Becker L.A., Glazier R.H. Are beta2-agonists effective treatment for acute bronchitis or acute cough in patients without underlying pulmonary disease? A systematic review. *J. Fam. Pract.* 2001; 50: 945–951.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R., McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD000245.
- Evans A.T., Husain S., Durairaj L., Sadowski L.S., Charles-Damte M., Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.
- Verheij T.J., Hermans J., Mulder J.D. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 1994; 44: 400–404.
- Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–960.
- Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., Cosentini R., Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 149–155.
- Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
- Jorgensen A.F., Coolidge J., Pedersen P.A., Petersen K.P., Waldorff S., Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand. J. Prim. Health. Care* 1992; 10: 7–11.
- Sachs A.P., Koeter G.H., Groenier K.H. van der WD, Schiphuis J., Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50: 758–763.
- Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
- Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J., Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating

- influenza A in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD001169.
34. *Guay D.R.* Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994; 5: 8–19.
  35. *McNicholl I.R., McNicholl J.J.* Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann. Pharmacother* 2001; 35: 57–70.
  36. *Monto A.S., Webster A., Keene O.* Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 44: suppl. B 23–29.
  37. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
  38. *Neill A.M., Martin I.R., Weir R. et al.* Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010–1016.
  39. *Lim W.S., Lewis S., Macfarlane J.T.* Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219–223.
  40. *Ewig S., Kleinfeld T., Bauer T., Seifert K., Schafer H., Goke N.* Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 370–375.
  41. *Roson B., Carratala J., Dorca J., Casanova A., Manresa F., Gudiol F.* Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 158–165.
  42. *Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., Wong C.J., Vandervoort M.K., Feagan B.G.* A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. *Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin.* *JAMA* 2000; 283: 749–755.
  43. *Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. et al.* Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296–301.
  44. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q. J. Med.* 1987; 62: 195–220.
  45. *Farr B.M., Sloman A.J., Fisch M.J.* Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 428–436.
  46. *Karalus N.C., Cursons R.T., Leng R.A. et al.* Community-acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991; 46: 413–418.
  47. *Marras T.K., Gutierrez C., Chan C.K.* Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2000; 118: 1339–1343.
  48. *Ewig S., Ruiz M., Mensa J. et al.* Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1102–1108.
  49. *Minogue M.F., Coley C.M., Fine M.J., Marrie T.J., Kapoor W.N., Singer D.E.* Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31: 376–380.
  50. *Porath A., Schlaeffer F., Lieberman D.* Appropriateness of hospitalization of patients with community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27: 176–183.
  51. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
  52. *Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S. et al.* Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 717–723.
  53. *Atlas S.J., Benzer T.I., Borowsky L.H. et al.* Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1350–1356.
  54. *Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A., James B., Hadlock C.J., Hale D.* Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2001; 110: 451–457.
  55. *Levin K.P., Hanusa B.H., Rotondi A. et al.* Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J. Gen Intern. Med.* 2001; 16: 590–598.
  56. *Smith R.P., Lipworth B.J., Cree I.A., Spiers E.M., Winter J.H.* C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995; 108: 1288–1291.
  57. *Hedlund J., Hansson L.O.* Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
  58. *Theerthakarai R., El Halees W., Ismail M., Solis R.A., Khan M.A.* Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181–184.
  59. *Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C., Gupta S., Berkowitz L., Homel P.* Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 346–348.
  60. *Lieberman D., Schlaeffer F., Boldur I. et al.* Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179–184.
  61. *Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A. et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 397–405.
  62. *Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G.* Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1837–1842.
  63. *Marrie T.J., Haldane E.V., Faulkner R.S., Durant H., Kwan C.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 671–680.
  64. *Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr. et al.* Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1709–1718.
  65. *Macfarlane J.T., Colville A., Guion A., Macfarlane R.M., Rose D.H.* Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514.

66. Bishara J., Leibovici L., Ashkenazi S., Samra Z., Pitlik S. Seven-year study of bacteraemic pneumonia in a single institution. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19: 926–931.
67. Kalin M., Lindberg A.A. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: a comparison between microscopic examination of expectorate, antigen detection and cultural procedures. *Scand. J. Infect. Dis.* 1983; 15: 247–255.
68. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 586–599.
69. Gleckman R., DeVita J., Hibert D., Pelletier C., Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26: 846–849.
70. Skerrett S.J. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin. Chest. Med.* 1999; 20: 531–548.
71. Ruiz-Gonzalez A., Nogues A., Falguera M., Porcel J.M., Huelin E., Rubio-Caballero M. Rapid detection of pneumococcal antigen in lung aspirates: comparison with culture and PCR technique. *Respir. Med.* 1997; 91: 201–206.
72. Ruiz-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A., Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.
73. Garcia A., Roson B., Perez J.L. et al. Usefulness of PCR and antigen latex agglutination test with samples obtained by transthoracic needle aspiration for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 709–714.
74. Scott J.A., Hall A.J. The value and complications of percutaneous transthoracic lung aspiration for the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1716–1732.
75. Ishida T., Hashimoto T., Arita M. et al. Efficacy of transthoracic needle aspiration in community-acquired pneumonia. *Intern. Med.* 2001; 40: 873–877.
76. Clark B.D., Vezza P.R., Copeland C., Wilder A.M., Abati A. Diagnostic sensitivity of bronchoalveolar lavage versus lung fine needle aspirate. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 1259–1265.
77. Wimberley N., Faling L.J., Bartlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 337–343.
78. Wearden P.D., Chendrasekhar A., Timberlake G.A. Comparison of nonbronchoscopic techniques with bronchoscopic brushing in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J. Trauma* 1996; 41: 703–707.
79. Bello S., Tajada A., Chacon E. et al. "Blind" protected specimen brushing versus bronchoscopic techniques in the etiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1494–1499.
80. Thorpe J.E., Baughman R.P., Frame P.T., Wesseler T.A., Staneck J.L. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1987; 155: 855–861.
81. Meduri G.U., Beals D.H., Maijub A.G., Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 855–864.
82. Pereira Gomes J.C., Pedreira J.W. Jr., Araujo E.M. et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118: 1739–1746.
83. Rasmussen T.R., Korsgaard J., Moller J.K., Sommer T., Kilian M. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid in community-acquired lower respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2001; 95: 885–890.
84. Cantral D.E., Tape T.G., Reed E.C., Spurzem J.R., Renard S.I., Thompson A.B. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. *Am. J. Med.* 1993; 95: 601–607.
85. Chastre J., Viau F., Brun P. et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 924–929.
86. Torres A., El Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: suppl. 2 198S–202S.
87. Rodriguez R.M., Fancher M.L., Phelps M. et al. An emergency department-based randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 38: 357–363.
88. Nagendra S., Bourbeau P., Brecher S., Dunne M., LaRocco M., Doern G. Sampling variability in the microbiological evaluation of expectorated sputa and endotracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2344–2347.
89. Cooper G.M., Jones J.J., Arbique J.C., Flowerdew G.J., Forward K.R. Intra and inter technologist variability in the quality assessment of respiratory tract specimens. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 2000; 37: 231–235.
90. Reed W.W., Byrd G.S., Gates R.H. Jr., Howard R.S., Weaver M.J. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J. Med.* 1996; 165: 197–204.
91. Drew W.L. Value of sputum culture in diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 6: 62–65.
92. Roson B., Carratala J., Verdaguer R., Dorca J., Manresa F., Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 869–874.
93. Ewig S., Schlotzmeier M., Goke N., Niederman M.S. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest.* 2002; 121: 1486–1492.
94. Geckler R.W., Gremillion D.H., McAllister C.K., Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 6: 396–399.
95. Parry C.M., White R.R., Ridgeway E.R., Corkill J.E., Smith G.W. The reproducibility of sputum gram film interpretation. *J. Infect.* 2000; 41: 55–60.
96. Geckler R.W., McAllister C.K., Gremillion D.H., Ellenbogen C. Clinical value of paired sputum and transtracheal aspirates in the initial management of pneumonia. *Chest* 1985; 87: 631–635.
97. Bartlett J.G., Finegold S.M. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 1019–1027.
98. Lentino J.R., Lucks D.A. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 758–762.
99. Barrett-Connor E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 845–848.

100. *Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D. et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3495–3498.
101. *Dominguez J., Gali N., Blanco S. et al.* Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243–249.
102. *Burel E., Dufour P., Gauduchon V., Jarraud S., Etienne J.* Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 840–841.
103. *Benson R.F., Tang P.W., Fields B.S.* Evaluation of the Binax and Biotest urinary antigen kits for detection of Legionnaires' disease due to multiple serogroups and species of Legionella. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2763–2765.
104. *Dominguez J.A., Gali N., Pedrosa P. et al.* Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest Legionella Urin antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2718–2722.
105. *Dominguez J., Gali N., Matas L. et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 896–898.
106. *Bernander S., Gastrin B., Lofgren S., Olinder-Nielsen A.M.* Legionella urinary antigen in early disease. *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 777–778.
107. *Yzerman E.P., den Boer J.W., Lettinga K.D., Schellekens J., Dankert J., Peeters M.* Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 3232–3236.
108. *Irmen K.E., Kelleher J.J.* Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 396–403.
109. *Reina J., Padilla E., Alonso F., Ruiz De Gopegui E., Munar M., Mari M.* Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (directigen flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B virus antigens from respiratory samples. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 3515–3517.
110. *Vikerfors T., Brodin G., Grandien M., Hirschberg L., Krook A., Pettersson C.A.* Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a clinical evaluation. *Scand. J. Infect. Dis.* 1988; 20: 601–610.
111. *Dorigo-Zetsma J.W., Zaat S.A., Wertheim-van Dillen P.M. et al.* Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection in children. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 14–17.
112. *Thacker W.L., Talkington D.F.* Comparison of two rapid commercial tests with complement fixation for serologic diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1212–1214.
113. *Thacker W.L., Talkington D.F.* Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to Mycoplasma pneumoniae in human serum. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 778–780.
114. *Ramirez J.A., Ahkee S., Tolentino A., Miller R.D., Summersgill J.T.* Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 24: 7–14.
115. *Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A. et al.* Evidence that Chlamydia pneumoniae causes pneumonia and bronchitis. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 1231–1235.
116. *Plouffe J.F., File T.M. Jr., Breiman R.F. et al.* Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 1286–1291.
117. *Petitjean J., Vabret A., Gouarin S., Freymuth F.* Evaluation of four commercial immunoglobulin G (IgG)- and IgM-specific enzyme immunoassays for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 165–171.
118. *Herrmann B., Larsson C., Zwegyberg B.W.* Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA). *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 134–138.
119. *Helms C.M., Viner J.P., Sturm R.H., Renner E.D., Johnson W.* Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 543–547.
120. *Woodhead M.A., Macfarlane J.T.* Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 133–139.
121. *Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., Herva E., Syrjala H.* Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 185–189.
122. *Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
123. *Tang C.M., Macfarlane J.T.* Early management of younger adults dying of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1993; 87: 289–294.
124. *Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080–2084.
125. *Simpson J.C., Macfarlane J.T., Watson J., Woodhead M.A.* A national confidential enquiry into community-acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales. British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. *Thorax* 2000; 55: 1040–1045.
126. *Leroy O., Santre C, Beuscart C. et al.* A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24–31.
127. *Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307–316.
128. *Bohte R., van Furth R., van den Broek P.J.* Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543–547.

129. Gomez J., Banos V., Ruiz G.J. et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15: 556–560.
130. Steinhoff D., Lode H., Ruckdeschel G. et al. Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 958–964.
131. Sopena N., Sabria M., Pedro-Botet M.L. et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 852–858.
132. Socan M., Marinic-Fiser N., Kraigher A., Kotnik A., Logar M. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 777–782.
133. Falguera M., Sacristan O., Nogues A. et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1866–1872.
134. Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S. et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1849–1858.
135. Torres A., Serra-Batilles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 312–318.
136. Marik P.E. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. Norasept II Study Investigators. *J. Crit. Care.* 2000; 15: 85–90.
137. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162: 154–160.
138. Hachtette T.F., Gupta R., Marrie T.J. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1349–1356.
139. Riquelme R., Torres A., El Ebiary M. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1450–1455.
140. Venkatesan P., Gladman J., Macfarlane J.T. et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990; 45: 254–258.
141. Metlay J.P., Hofmann J., Cetron M.S. et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520–528.
142. Lynch III J.P., Martinez F.J. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: suppl. 1 S27–S46.
143. Lonks J.R., Garau J., Gomez L. et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 556–564.
144. Empey P.E., Jennings H.R., Thornton A.C., Rapp R.P., Evans M.E. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann. Pharmacother* 2001; 35: 687–690.
145. Ho P.L., Tse W.S., Tsang K.W. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 701–707.
146. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton J.L. et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 747–750.
147. Pallares R., Linares J., Vadillo M. et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 474–480.
148. Moroney J.F., Fiore A.E., Harrison L.H. et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 797–805.
149. Felmingham D., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191–203.
150. Fluit A.C., Schmitz F.J., Jones M.E., Acar J., Gupta R., Verhoef J. Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: first results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. SENTRY Participants Group. *Int. J. Infect. Dis.* 1999; 3: 153–156.
151. Pedersen G., Schonheyder H.C., Steffensen F.H., Sorensen H.T. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother* 1999; 43: 119–126.
152. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
153. Ewig S., Seifert K., Kleinfeld T., Goke N., Schafer H. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respir. Med.* 2000; 94: 556–563.
154. Meehan T.P., Weingarten S.R., Holmboe E.S. et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am. J. Med.* 2001; 111: 203–210.
155. Hirani N.A., Macfarlane J.T. Impact of management guidelines on the outcome of severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 17–21.
156. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M., Galusha D.H., Fine M.J. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2562–2572.
157. Burgess D.S., Lewis J.S. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 2000; 22: 872–878.
158. Mundy L.M., Oldach D., Auwaerter P.G. et al. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. Hopkins CAP Team. *Chest* 1998; 113: 1201–1206.
159. Cabellos C., Ariza J., Barreiro B. et al. Current usefulness of procaine penicillin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 265–268.
160. Pachon J., Prados M.D., Capote F., Cuello J.A., Garnacho J., Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 369–373.
161. Schentag J.J. Antimicrobial action and pharmacokinetics / pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J. Chemother* 1999; 11: 426–439.

162. Ramirez J.A., Srinath L., Ahkee S., Huang A., Raff M.J. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1273–1276.
163. Ramirez J.A., Vargas S., Ritter G.W. et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2449–2454.
164. Siegel R.E., Halpern N.A., Almenoff P.L., Lee A., Cashin R., Greene J.G. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965–971.
165. Dunn A.S., Peterson K.L., Schechter C.B., Rabito P., Gotlin A.D., Smith L.G. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am. J. Med.* 1999; 106: 6–10.
166. Ramirez J.A., Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 848–850.
167. Sanders W.E. Jr., Morris J.F., Alessi P. et al. Oral ofloxacin for the treatment of acute bacterial pneumonia: use of a nontraditional protocol to compare experimental therapy with "usual care" in a multicenter clinical trial. *Am. J. Med.* 1991; 91: 261–266.
168. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodriguez A.L., Soler-Simon S. et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2001; 111: 367–374.
169. Rhew D.C., Riedinger M.S., Sandhu M., Bowers C., Greengold N., Weingarten S.R. A prospective, multicenter study of a pneumonia practice guideline. *Chest* 1998; 114: 115–119.
170. Rhew D.C., Tu G.S., Ofman J., Henning J.M., Richards M.S., Weingarten S.R. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 722–727.
171. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and / or oral levofloxacin versus ceftriaxone and / or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965–1972.
172. Finch R., Schurmann D., Collins O. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746–1754.
173. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793–800.
174. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., Porta R.D., Tolley E.A., Umberto M.G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
175. Jolliet P., Abajo B., Pasquina P., Chevrolet J.C. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 812–821.
176. 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.
177. Nelson S., Heyder A.M., Stone J. et al. A randomized controlled trial of filgrastim for the treatment of hospitalized patients with multilobar pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 970–973.
178. Metlay J.P., Atlas S.J., Borowsky L.H., Singer D.E. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1998; 92: 1137–1142.
179. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., Morris A.H., Rose D.H. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28–33.
180. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S., Goin J.E., Albeida S.M., Miller W.T. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 630–635.
181. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452–1457.
182. Halm E.A., Fine M.J., Kapoor W.N., Singer D.E., Marrie T.J., Siu A.L. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1278–1284.
183. Fine M.J., Pratt H.M., Obrosky D.S. et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2000; 109: 378–385.
184. Menendez R., Ferrando D., Valles J.M., Martinez E., Perpina M. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 151–156.
185. McCormick D., Fine M.J., Coley C.M. et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? *Am. J. Med.* 1999; 107: 5–12.
186. Metersky M.L., Tate J.P., Fine M.J., Petrillo M.K., Meehan T.P. Temporal trends in outcomes of older patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3385–3391.
187. Halm E.A., Switzer G.E., Mittman B.S., Walsh M.B., Chang C.C., Fine M.J. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia? *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16: 599–605.
188. Feinsilver S.H., Fein A.M., Niederman M.S., Schultz D.E., Faegenburg D.H. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest.* 1990; 98: 1322–1326.
189. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
190. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R.M. et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002–1007.
191. Nouira S., Marghli S., Belghith M., Besbes L., Elatrous S., Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive

- pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
192. *McCrary D.C., Brown C., Gelfand S.E., Bach P.B.* Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–1209.
  193. *Monso E., Ruiz J., Rosell A. et al.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1316–1320.
  194. *Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F.* New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
  195. *Monso E., Rosell A., Bonet G. et al.* Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338–342.
  196. *Soler N., Torres A., Ewig S. et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
  197. *Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
  198. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
  199. *Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., Mauch H., Lode H.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
  200. *Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al.* Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 349–353.
  201. *Lieberman D., Ben Yaakov M., Lazarovich Z., Ohana B., Boldur I.* *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur. J. Clin. Microbio. Infect. Dis.* 2001; 20: 698–704.
  202. *Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
  203. *Ewig S., Soler N., Gonzalez J., Celis R., El Ebiary M., Torres A.* Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 692–697.
  204. *Anzueto A., Niederman M.S., Haverstock D.C., Tillotson G.S.* Efficacy of ciprofloxacin and clarithromycin in acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis: interim analysis. *Bronchitis Study Group. Clin. Ther* 1997; 19: 989–1001.
  205. *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.
  206. *Pang J.A., Cheng A., Chan H.S., Poon D., French G.* The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 14–17.
  207. *Cabello H., Torres A., Celis R. et al.* Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
  208. *Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al.* Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15–19.
  209. *Pela R., Marchesani F., Agostinelli C. et al.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1998; 53: 262–267.
  210. *Groeneveld K., van Alphen L., Eijk P.P., Visschers G., Jansen H.M., Zanen H.C.* Endogenous and exogenous reinfections by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of antibiotic treatment on persistence. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 512–517.
  211. *Hill A.T., Bayley D., Stockley R.A.* The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 893–898.
  212. *Ball P., Make B.* Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998; 113: suppl. 3 199S–204S.
  213. *Biebuyck X.A.* Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. *Azithromycin Study Group. J. Int. Med. Res.* 1996; 24: 407–418.
  214. *Aubier M., Aldons P.M., Leak A. et al.* Telithromycin is as effective as amoxicillin / clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2002; 96: 862–871.
  215. *Blondeau J.M., Tillotson G.S.* Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens—a global perspective. *Semin. Respir. Infect.* 2000; 15: 195–207.
  216. *Langan C.E., Cranfield R., Breisch S., Pettit R.* Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob Chemother* 1997; 40: suppl. A 63–72.
  217. *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.
  218. *Lorenz J., Thate-Waschke I.M., Mast O. et al.* Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J. Int. Med. Res* 2001; 29: 74–86.
  219. *Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A., Vetter N., Fiss E., Wesch R.* Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529–539.
  220. *Grossman R.F.* Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin. Respir. Infect.* 2000; 15: 71–81.
  221. *Miravittles M.* [Treatment failure of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease risk factors and clinical relevance]. *Med. Clin. (Barc)* 2002; 119: 304–314.
  222. *Dewan N.A., Rafique S., Kanwar B. et al.* Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117: 662–671.
  223. *Chodosh S., DeAbate C.A., Haverstock D., Aneiro L., Church D.* Short-course moxifloxacin therapy for treat-

- ment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94: 18–27.
224. *DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H., Heyd A., Church D.* The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2000; 94: 1029–1037.
  225. *Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al.* An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1277–1284.
  226. *Ho P.L., Chan K.N., Ip M.S. et al.* The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594–1598.
  227. *Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J., Hardy C.C., Woodhead M.A.* Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1601–1604.
  228. *Miszkiel K.A., Wells A.U., Rubens M.B., Cole P.J., Hansell D.M.* Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260–264.
  229. *Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al.* Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1628–1632.
  230. *Shah P.L., Mawdsley S., Nash K., Cullinan P., Cole P.J., Wilson R.* Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1340–1344.
  231. *Mitchell J.L., Hill S.L.* Immune response to *Haemophilus parainfluenzae* in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 25–30.
  232. *Tsang K.W., Chan W.M., Ho P.L., Chan K., Lam W.K., Ip M.S.* A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1206–1209.
  233. *Foxwell A.R., Cripps A.W., Dear K.B.* *Haemophilus influenzae* oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD001958.
  234. *Orcel B., Delclaux B., Baud M., Derenne J.P.* Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 446–452.
  235. *Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., Renzi T., Ducruet T., Robinson A.* Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1719–1724.
  236. *Johnston R.N., McNeill R.S., Smith D.H. et al.* Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4: 265–269.
  237. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 5499: 1317–1322.
  238. *Pridie R.B., Datta N., Massey D.G., Poole G.W., Schneeweiss J., Stradling P.* A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet* 1960; 2: 723–727.
  239. *Gadomski A.M.* Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 115–120.
  240. *Arroll B., Kenealy T.* Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000247.
  241. *Jefferson T.O., Tyrrell D.* Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD002743.
  242. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52: suppl. 5 S1–28.
  243. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M., Jenkins C.R., Hurd S.S.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
  244. *Jones A.P., Rowe B.H.* Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000045.
  245. *Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M. et al.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1336–1343.
  246. *Hayden F.G., Gubareva L.V., Monto A.S. et al.* Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1282–1289.
  247. *Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L., Hinson J.M. Jr., Elliott M.J., Crisp A.* Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31–35.
  248. *Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J. et al.* Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 1582–1588.
  249. *Jefferson T., Demicheli V., Deeks J., Rivetti D.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001265.
  250. *Poole P.J., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001287.
  251. *Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramer M.R.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
  252. *Crockett A.J., Cranston J.M., Latimer K.M., Alpers J.H.* Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001289.
  253. *Melchart D., Linde K., Fischer P., Kaesmayr J.* Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000530.
  254. *Belongia E.A., Berg R., Liu K.* A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. *Am. J. Med.* 2001; 111: 103–108.
  255. *Marshall I.* Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001364.
  256. *Jackson J.L., Lesho E., Peterson C.* Zinc and the common cold: a meta-analysis revisited. *J. Nutr.* 2000; 130: suppl. 5 1512S–1515S.
  257. *Vickers A.J., Smith C.* Homoeopathic oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syn-

- dromes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001957.
258. Beyer W.E., Palache A.M., de Jong J.C., Osterhaus A.D. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20: 1340–1353.
  259. Gravenstein S., Drinka P., Duthie E.H. et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 245–251.
  260. Keren G., Segev S., Morag A., Zakay-Rones Z., Barzilai A., Rubinstein E. Failure of influenza vaccination in the aged. *J. Med. Virol.* 1988; 25: 85–89.
  261. Iorio A.M., Zei T., Neri M., Campitelli L., Castrucci M.R., Donatelli I. Immunization of elderly volunteers with the 1988–89 inactivated whole influenza vaccine: assessment of antibody responses by haemagglutination inhibition and single radial haemolysis tests. *Eur. J. Epidemiol* 1992; 8: 491–497.
  262. Govaert T.M., Sprenger M.J., Dinant G.J., Aretz K., Masurel N., Knottnerus J.A. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine* 1994; 12: 1185–1189.
  263. Bernstein E., Kaye D., Abrutyn E., Gross P., Dorfman M., Murasko D.M. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine* 1999; 17: 82–94.
  264. Roos-Van Eijndhoven D.G., Cools H.J., Westendorp R.G., Cate-Hoek A.J., Knook D.L., Remarque E.J. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J. Med. Virol.* 2001; 63: 293–298.
  265. Margolis K.L., Nichol K.L., Poland G.A., Pluhar R.E. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 1139–1141.
  266. Govaert T.M., Dinant G.J., Aretz K., Masurel N., Sprenger M.J., Knottnerus J.A. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993; 307: 988–990.
  267. Allsup S.J., Gosney M., Regan M., Haycox A., Fear S., Johnstone F.C. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. *Gerontology* 2001; 47: 311–314.
  268. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl. J. Med.* 2001; 345: 1529–1536.
  269. al-Mazrou A., Scheifele D.W., Soong T., Bjornson G. Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel. *CMAJ* 1991; 145: 213–218.
  270. Honkanen P.O., Keistinen T., Kivela S.L. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 205–208.
  271. 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. *JAMA* 1999; 282: 137–144.
  272. Demicheli V., Rivetti D., Deeks J.J., Jefferson T.O. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001269.
  273. Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N., Sprenger M.J., Dinant G.J., Knottnerus J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661–1665.
  274. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S., Lau J., Levandowski R.A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 518–527.
  275. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 778–784.
  276. Christenson B., Lundbergh P., Hedlund J., Ortvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008–1011.
  277. Nordin J., Mullooly J., Poblete S. et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 665–670.
  278. Puig-Barbera J., Marquez-Calderon S., Masoliver-Fores A. et al. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J. Epidemiol. Community Health* 1997; 51: 526–530.
  279. Crocetti E., Arniani S., Bordoni F., Maciocco G., Zappa M., Buiatti E. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J. Epidemiol* 2001; 17: 163–168.
  280. Nichol K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1769–1776.
  281. Hak E., Nordin J., Wei F. et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 370–377.
  282. Treanor J.J., Mattison H.R., Dumyati G. et al. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 625–633.
  283. Monto A.S., Hornbuckle K., Ohmit S.E. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154: 155–160.
  284. Deguchi Y., Takasugi Y., Tatara K. Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) epidemic. *J. Med. Microbiol* 2000; 49: 553–556.
  285. Potter J., Stott D.J., Roberts M.A. et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 1–6.
  286. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A. et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 93–97.
  287. Bridges C.B., Thompson W.W., Meltzer M.I. et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655–1663.
  288. Nichol K.L., Lind A., Margolis K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 889–893.

289. *Nichol K.L.* Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 749–759.
290. *Mullooly J.P., Bennett M.D., Hornbrook M.C. et al.* Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 947–952.
291. *Scott W.G., Scott H.M.* Economic evaluation of vaccination against influenza in New Zealand. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 51–60.
292. *Hak E., van Essen G.A., Buskens E., Stalman W., de Melker R.A.* Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J. Epidemiol Community Health* 1998; 52: 120–125.
293. *Muennig P.A., Khan K.* Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1879–1885.
294. *Beyer W.E., de Buijn I.A., Palache A.M., Westendorp R.G., Osterhaus A.D.* Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 182–188.
295. *Buxton J.A., Skowronski D.M., Ng H. et al.* Influenza revaccination of elderly travellers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 188–191.
296. *Bridges C.B., Fukuda K., Cox N.J., Singleton J.A.* Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2001; 50: 1–44.
297. *Lipsky B.A., Boyko E.J., Inui T.S., Koepsell T.D.* Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 2179–2185.
298. *Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
299. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1997; 46: 1–24.
300. *Hedlund J.U., Kalin M.E., Ortqvist A.B., Henrichsen J.* Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1961–1965.
301. *Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Herva E., Leinonen M.* Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 387–393.
302. *Carson P.J., Nichol K.L., O'Brien J., Hilo P., Janoff E.N.* Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2017–2024.
303. *Rubins J.B., Puri A.K., Loch J. et al.* Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431–440.
304. *Rubins J.B., Alter M., Loch J., Janoff E.N.* Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect. Immun.* 1999; 67: 5979–5984.
305. *Romero-Steiner S., Musher D.M., Cetron M.S. et al.* Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281–288.
306. *Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Leinonen M.* Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1100–1104.
307. *Konradsen H.B.* Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 616–620.
308. *Hedlund J., Ortqvist A., Konradsen H.B., Kalin M.* Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 281–286.
309. *Powers D.C., Anderson E.L., Lottenbach K., Mink C.M.* Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 1014–1018.
310. *Shelly M.A., Jacoby H., Riley G.J., Graves B.T., Pichichero M., Treanor J.J.* Comparison of pneumococcal polysaccharide and CRM197-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccines in young and elderly adults. *Infect. Immun.* 1997; 65: 242–247.
311. *Musher D.M., Groover J.E., Watson D.A., Rodriguez-Barradas M.C., Baughn R.E.* IgG responses to protein-conjugated pneumococcal capsular polysaccharides in persons who are genetically incapable of responding to unconjugated polysaccharides. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 1487–1490.
312. *Jonsson S., Vidarsson G., Valdimarsson H., Schiffman G., Schneerson R., Jonsdottir I.* Vaccination of COPD patients with a pneumococcus type 6B tetanus toxoid conjugate vaccine. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 813–818.
313. *Jackson L.A., Benson P., Sneller V.P. et al.* Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243–248.
314. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2666–2677.
315. *Hutchison B.G., Oxman A.D., Shannon H.S., Lloyd S., Altmayer C.A., Thomas K.* Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can. Fam. Physician* 1999; 45: 2381–2393.
316. *Moore R.A., Wiffen P.J., Lipsky B.A.* Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam. Pract.* 2000; 1: 1.
317. *Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., Gaillat J., Boissel J.P., Cucherat M.* Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 4780–4790.
318. *Watson L., Wilson B.J., Waugh N.* Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 2166–2173.
319. *Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G. et al.* Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976; 89: 184–194.
320. *Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R.* Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613–2616.
321. *Ortqvist A., Hedlund J., Burman L.A. et al.* Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and

- elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351: 399–403.
322. *Honkanen P.O., Keistinen T., Miettinen L. et al.* Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493–2500.
  323. *Forrester H.L., Jahnigen D.W., LaForce F.M.* Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am. J. Med.* 1987; 83: 425–430.
  324. *Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S.* The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 653–657.
  325. *Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
  326. *Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–1831.
  327. *Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K. et al.* Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2336–2340.
  328. *Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A.* The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2437–2442.
  329. *Vold P.P., Owens D.K.* Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 157–164.
  330. *Sisk J.E., Moskowitz A.J., Whang W. et al.* Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278: 1333–1339.
  331. *Ament A., Baltussen R., Duru G. et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 444–450.
  332. *Postma M.J., Heijnen M.L., Jager J.C.* Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 215–222.
  333. *Rutherford E.J., Livengood J., Higginbotham M. et al.* Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J. Trauma* 1995; 9: 448–452.
  334. *Rehmet S., Ammon A., Pfaff G., Bocter N., Petersen L.R.* Cross-sectional study on influenza vaccination, Germany, 1999–2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1442–1447.
  335. *Opstelten W., Hak E., Verheij T.J., van Essen G.A.* Introducing a pneumococcal vaccine to an existing influenza immunization program: vaccination rates and predictors of noncompliance. *Am. J. Med.* 2001; 111: 474–479.
  336. *Shefer A., Briss P., Rodewald L. et al.* Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature. *Epidemiol Rev.* 1999; 21: 96–142.
  337. *Siriwardena A.N., Rashid A., Johnson M.R., Dewey M.E.* Cluster randomised controlled trial of an educational outreach visit to improve influenza and pneumococcal immunisation rates in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 735–740.
  338. *Sarnoff R., Rundall T.* Meta-analysis of effectiveness of interventions to increase influenza immunization rates among high-risk population groups. *Med. Care. Res. Rev.* 1998; 55: 432–456.
  339. *Nexoe J., Kragstrup J., Ronne T.* Impact of postal invitations and user fee on influenza vaccination rates among the elderly. A randomized controlled trial in general practice. *Scand. J. Prim. Health. Care* 1997; 15: 109–112.
  340. *Honkanen P.O., Keistinen T., Kivela S.L.* The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population. *Vaccine* 1997; 15: 317–320.
  341. *Satterthwaite P.* A randomised intervention study to examine the effect on immunisation coverage of making influenza vaccine available at no cost. *N. Z. Med. J.* 1997; 110: 58–60.
  342. *Krieger J.W., Castorina J.S., Walls M.L., Weaver M.R., Ciske S.* Increasing influenza and pneumococcal immunization rates: a randomized controlled study of a senior center-based intervention. *Am. J. Prev. Med.* 2000; 18: 123–131.
  343. *Arthur A.J., Matthews R.J., Jagger C., Clarke M., Hipkin A., Bennison D.P.* Improving uptake of influenza vaccination among older people: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 717–718.720–722.
  344. *Shevlin J.D., Summers-Bean C., Thomas D., Whitney C.G., Todd D., Ray S.M.* A systematic approach for increasing pneumococcal vaccination rates at an inner-city public hospital. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 22: 92–97.
  345. *Stevenson K.B., McMahon J.W., Harris J., Hillman J.R., Helgersen S.D.* Increasing pneumococcal vaccination rates among residents of long-term-care facilities: provider-based improvement strategies implemented by peer-review organizations in four western states. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2000; 21: 705–710.
  346. *Dey P., Halder S., Collins S., Benons L., Woodman C.* Promoting uptake of influenza vaccination among health care workers: a randomized controlled trial. *J. Public Health Med.* 2001; 23: 346–348.

Поступила 25.04.06  
УДК 616.23/.24-022

Дж. Камро-мл.

## "Жемчужное" зерно: История стрептомицина

От Ваксмана к Ваксману

Julius H. Comroe, Jr.

## Pay Dirt: The Story of Streptomycin

From Waksman to Waksman

Ваксман: 1939–1944 гг.

Наивысшая радость для специалиста медицинской биологии — сделать совершенно новое открытие, которое моментально спасет человечество, и сделать это не случайно, не при внезапном озарении, а в результате неопровержимых логических умозаключений на основе экспериментальных данных. Зельман Ваксман достиг этого в 1939–1944 гг. В 1939 г. он пришел к заключению, что наиболее подходящее место для поиска антибиотиков — почвенный грунт. Ход его мыслей был следующим:

"Бактерии, патогенные для человека и животных, попадают в почву либо с экскрементами, либо с останками человека и животных. Если посчитать и период, в течение которого растения и животные существуют на планете, и огромное число патогенных микроорганизмов, которые должны были таким образом попасть в почву, можно только удивляться, что на самом деле в почве присутствует очень немного бактерий, способных вызывать инфекционные заболевания у человека и животных. Едва ли кто-то рассматривает почву как источник эпидемий. Что же происходит с микроорганизмами, вызывающими тиф, дизентерию, холеру, дифтерию, пневмонию, бубонную чуму, туберкулез, лепру и множество других заболеваний? Этот вопрос впервые был поднят медицинскими бактериологами в 80-х годах XIX столетия. Проводились исследования почвы на наличие возбудителей инфекционных заболеваний, пока не был сделан вывод, что эти микроорганизмы не выживают в почве долго. Было сделано предположение, что причина исчезновения возбудителей инфекционных заболеваний из почвы следует искать среди бактерий — постоянных обитателей почвы, антагонистичных патогенным микроорганизмам и вызывающих их быстрое разрушение в почве" [1].

Ваксман, почвенный микробиолог, работавший на сельскохозяйственной станции Университета Рутгерс в Нью-Джерси, в 1939 г. решил, что пришло время достать эти сокровища из-под земли и отдать их в руки врачей. Это было серьезное начинание, и хотя

Ваксман изучал микроорганизмы почвы уже 25 лет, эта область была ему незнакома. Позже Ваксман писал:

"Множество ленивых людей считают, что если соответствующая методика уже разработана, то достаточно просто выделить из почвы или из пыли микробов, которые могут продуцировать антибиотики. На моих лекциях меня часто спрашивали, что, вероятно, мне удалось получить стрептомицин, наблюдая на чашке растущие колонии, окруженные чистой зоной, в которой рост бактерий подавлялся. [Подобным образом Флеминг впервые открыл пенициллин, и Ваксман мог открыть стрептомицин в начале 20-х годов прошлого века, когда он наблюдал аналогичное явление у актиномицетов]. Мой обычный ответ был следующим: "Вместе с моими студентами и ассистентами я выделил и исследовал около 10 тыс. культур микроорганизмов из различных природных субстратов. Среди них около 10 %, или 1 тыс. культур, обладали антимикробными свойствами. При выращивании на соответствующих средах только 10 %, или 100 культур, могли продуцировать антибиотик. Все эти 100 антибиотиков отличались друг от друга по химическим свойствам. Поскольку наши возможности по химической очистке и идентификации антибиотиков были ограничены, нам удалось получить и описать только около 10 %, или 10 из них. Эти 10 антибиотиков затем были отправлены на биологическое исследование. Большинство из них были отвергнуты как не имевшие практической ценности, некоторые были неактивными, другие не превосходили уже известные антибиотики. Только один из них был достаточно эффективным — стрептомицин" [2].

Широкомасштабная скрининговая программа была развернута в 1939 г. К 1940 г. Ваксман описал актиномицин [3], но тот оказался слишком токсичным; к 1942 г. он открыл стрептотрицин [4]; летом 1943 г. он пришел к стрептомицину и к 1944 г. Ваксман, *Feldman* и *Hinshaw* [5–7] обнаружили, что стрепто-

мицин эффективен в отношении вирулентной для человека туберкулезной палочки как *in vitro* и у морских свинок, так и у человека. После этого огромное количество потенциальных антибиотиков были получены из почвы — настолько много, что в 1968 г. было высказано предположение, что  $\frac{2}{3}$  из более чем 1 800 антибиотиков, полученных позже, выделены из почвенных микроорганизмов. В 1952 г. Ваксман получил Нобелевскую премию.

Но это не вся история, это ее сжатый вариант, скорее, только конец. Давайте вернемся в ее начало и рассмотрим 25-летний период между 1914 и 1939 гг., потому что это позволит узнать процесс научного открытия.

### За 25 лет до 1939 г.

Американский микробиолог Зельман Абрахам Ваксман родился 2 июля 1888 г. в маленьком украинском городке Прилуки. Его мать, Фредия (Лондон) Ваксман, была владелицей промтоварного магазина, а отец, Яков Ваксман, — арендатором земельного участка. По законам царской России, Ваксман как еврей имел ограниченную возможность получить хорошее образование, и его мать пригласила репетиторов. Весной 1907 г. он приехал в Житомир сдавать в гимназии экзамены экстерном. Он успешно преодолел письменные и устные экзамены по русской литературе и иностранным языкам, а экзамен по географии не сдал. Зельман был очень огорчен, но не сдался: два года он готовился и в 1909 г. в г. Одессе успешно сдал экзамены за 5 классов, а на следующий год — за полный курс гимназии. Он решил продолжить образование. Но во все университеты России вход ему был закрыт: евреев принимали только с золотой или серебряной медалью. Была идея поехать в Швейцарию и поступить в Цюрихский университет, но она была отвергнута: после окончания университета он должен будет вернуться в Россию. Он понимал, что здесь ему нечего ждать. Через год после смерти матери, в 1910 г., Зельман защитил диплом. Мечтая получить университетское образование, Ваксман эмигрировал в США, когда собрал достаточное количество денег для поездки.

Он начал свою научную деятельность в 1914 г., будучи студентом учебного заведения, которое позже получило название Колледжа Рутгерс, и продолжил ее как доктор наук в Университете Калифорнии. Он вернулся в Колледж Рутгерс в 1918 г. как сотрудник одного из факультетов, но из-за инфляции военного времени вынужден был покинуть его спустя 3 мес. и уйти работать в промышленность, где заработная плата была гораздо выше. Ваксман вновь вернулся в Колледж Рутгерс в 1921 г. Тем не менее, между 1914 и 1921 гг. он занимался исследованием актиномицетов почвы и, работая в промышленности, многое узнал о производстве грибковых ферментов и арсфенамина ("волшебной пули" Пауля Эрлиха, активной против возбудителя сифилиса спирохеты), исследовал син-

тетические химиотерапевтические препараты и возможности использования бактерий для производства ферментов.

Но, обосновавшись в Колледже Рутгерс, Ваксман вернулся к своей "первой любви" — микробиологии почвы и изучению актиномицетов, — что стало темой его первой опубликованной работы (совместно с *Curtis*), посвященной свойствам и активности одного из членов рода актиномицетов *Actinomyces griseus* [8]. Тогда он не думал, что в 1943 г. откроет способность этого микроорганизма (известного также как *Streptomyces griseus*) продуцировать стрептомицин, первый антибиотик, эффективный в отношении туберкулеза у человека. Не знал он и того, что до 50 % актиномицетов, находящихся в почве, имеют свойство подавлять рост других микроорганизмов.

Важный вопрос, почему в 1920 или 1921 г. Ваксман не думал об антагонизме бактерий — непрерывной борьбе постоянных обитателей почвы с внесенными в нее извне патогенными бактериями и о том, как почвенные микроорганизмы побеждают в этой борьбе. Если бы это случилось, человечество получило бы стрептомицин 25 годами раньше. Первый ответ, который приходит на ум, — это то, что представление о бактериях в те годы было еще слишком неполным.

Но взгляд в прошлое показывает, что это не так. Для каждого из трех наиболее важных химиотерапевтических препаратов, пришедших в практику между 1938 и 1945 гг., как минимум один исследователь имел возможность открыть его в период 1916–1929 гг. или гораздо раньше.

Первым из этих трех препаратов был пенициллин. В 1877 г. *Tyndall* заметил и описал антагонизм между пенициллиновой плесенью и бактериями. В 1929 г. Флеминг повторно открыл и описал этот феномен, а *Chain* и *Florey* еще раз открыли его в 1940 г. и положили начало его клиническому применению. Вторым препаратом был сульфаниламид. В 1908 г. *Gelmo* синтезировал сульфаниламид и опубликовал эту работу, а в 1909 г. *Horlein* запатентовал этот состав как возможный антибактериальный препарат; затем *Heidelberger* и *Jacobs* повторно синтезировали его в 1916 г., но использовали только как азисное вещество для создания более сложных антибактериальных препаратов; наконец, в 1935 г. *Domagk* повторно открыл сульфаниламид, и через несколько лет сульфаниламид стал первым чудодейственным лекарством. Третий препарат — стрептомицин. Как уже было сказано, Ваксман работал с актиномицетами в течение 25 лет до того, как обнаружил их способность вырабатывать антибиотики. Но что еще более важно, в обширном обзоре, опубликованном им в 1941 г. [9], Ваксман привел список из 14 статей, опубликованных между 1890 и 1935 гг., в которых говорится об антагонизме актиномицетов и бактерий; одна из них опубликована в 1890 г., 9 появились в 1920-х годах и еще 4 — в 1930-х — все до того, как сам Ваксман начал изучать антибиотики.

Таким образом, ученые, и достаточно неплохие, думали о бактерицидных свойствах актиномицетов и даже использовали их практически с самого начала существования микробиологии. И первый большой успех терапевтического применения созданных человеком химических препаратов был достигнут в лечении сифилиса. В 1909–1910 гг. Пауль Эрлих, который уже получил Нобелевскую премию в 1908 г., создал вещество № 606 (сальварсан, или арсфенамин) и продемонстрировал, что эта "волшебная пуля" действительно может убивать спирохеты в организме человека, не убивая при этом самого человека [10]. Можно было предположить, что открытие Эрлиха положит начало повальному увлечению ученых, особенно тех, кто занимался изучением патогенных микроорганизмов, поиском других антибактериальных веществ. Но этого не произошло. Почему?

Возможно, из-за факта, что группа Эрлиха работала и исследовала 605 веществ до того, как они добились успеха с № 606, ученые не пошли в химиотерапевтическую отрасль (рис. 1). Некоторые считали, что настойчивость Эрлиха в поиске "киллеров" вместо "инактиваторов" бактерий делает грань между лечебным и токсическим эффектом антибиотиков настолько тонкой, что это снижает интерес к ним врачей и ученых.

Теория сэра *A. Write* о лучшем безопасном способе борьбы с бактериальной инфекцией, а именно повышение сопротивляемости организма больного путем стимуляции его фагоцитов, возможно, отделила Ваксмана и многих других исследователей от изучения актиномицетов как источника антибиотиков. Позже теория "единства протоплазмы в биологическом мире" была настолько сильна, что большинство ученых (несмотря на № 606 Эрлиха) было уверено, что химические вещества, убивающие один организм, могут нанести вред или убить и все остальные. Даже в 1931 г. *G. Wells* после серии неудач в химиотерапии туберкулеза (с использованием красителей, гуайякола, креозота, моруата, солей мышьяка, меди, золота, ртути, кадмия и магния) писал [11]: "После 1922 г. мы поняли, что химиотерапия в том смысле,

в котором Эрлих использовал этот термин, скорее, мечта, чем реальность. Последнее десятилетие показало почти полное отсутствие систематических, экспериментальных исследований по специфической химиотерапии туберкулеза". И это было написано в то время, когда специфическая химиотерапия туберкулеза была всего лишь в 1–2 дюймах под землей!

Но я сомневаюсь, что Ваксман в 1920-х годах испытывал внутреннюю борьбу, выбирая между исследованиями почвы и поиском антимикробных веществ. Он был в первую очередь специалистом по почве, а не борцом с инфекциями. Он имел ученую степень доктора наук, но не был врачом, и его Колледж Рутгерс не был университетом и не имел в своем составе медицинской школы. Он был микробиологом, увлеченным почвой, и кропотливо изучал ее и живущие в ней организмы, их жизнедеятельность и функции.

### Почва или антибиотики?

Что такого интересного содержится в почве, чтобы ученый посвятил этому всю свою жизнь? Вот что говорил Ваксман в предисловии к книге, которую он и Старки написали в 1931 г. [12], за 10 лет до первого клинического использования пенициллина:

"Почва — это не масса мертвого вещества, возникшего в результате простых химических и физических природных изменений камней, растительных и животных останков под влиянием атмосферных процессов, но это живое сообщество. Каждая маленькая частица почвы содержит огромное количество различных живых организмов, принадлежащих к растительному или животному миру, но настолько маленьких, что их нельзя увидеть невооруженным глазом. Эти микроорганизмы представляют собой множество типов бактерий, грибов, водорослей, простейших, нематод и других беспозвоночных, которые значительно различаются по своей структуре, размеру, жизнедеятельности и участию в почвенных процессах.

Микроорганизмы играют важную, если не лидирующую, роль в циркуляции веществ в природе. Если бы не они, почва скоро бы покрылась огромным количеством останков растений и животных, жизнь бы прекратилась, потому что запасы углерода и азота, наиболее необходимых для роста живых организмов элементов, вскоре бы иссякли и не восполнялись.

Таким образом, микроорганизмы благодаря различным видам активности поддерживают непрерывность органической жизни на планете. Они участвуют в постоянной циркуляции химических элементов, необходимых для растений и животных. Они расщепляют сложные органические молекулы — результат жизнедеятельности растений и животных, — на более простые минерализованные компоненты, делая химические эле-



Рис. 1. "Профессор Эрлих, мы уже создали 605 веществ, и ну ее к черту, эту Вашу идею!"  
Напечатано с любезного согласия *R. Olden* и *The Medical Tribune*

менты вновь доступными для потребления растениями, которые, в свою очередь, становятся пищей для животных".

Так Ваксман посвятил 25 лет своей жизни изучению почвы. В этот период он также написал книгу "Ферменты" [13], классический учебник "Принципы микробиологии почвы" [14] и труд "Хумус" [15].

### Равнодушие к антагонизму микроорганизмов

В 360-страничной книге "Ферменты" (1926 г.) Ваксман посвятил антагонизму между бактериями только один параграф [13]:

"Бактериолитические ферменты бактерий. Некоторые бактерии вырабатывают ферменты, которые обладают бактериолитическими свойствами, как, например, *B. rhusanensis*, которая продуцирует пиоцианазу. Этот фермент относится к нуклеазам, он термоустойчив и разрушается только через 30 мин нагревания до 120 °С. Фильтраты культуры *B. subtilis* могут разрушать пневмококки, возбудители тифа и толстокишечные бактерии, холерный вибрион; если в посевы этих микроорганизмов внести *B. subtilis*, среда станет чистой. Аутолизат *B. anthracis* может разрушать свежие культуры палочки сибирской язвы. Бактерии тифоидной группы разрушают как живые, так и убитые путем нагрева культуры *B. typhosus*, *B. coli*, *B. proteus* и некоторых кокков; такими же способностями обладают некоторые штаммы *B. mycoides*. Это не протеолиз, когда иммунная сыворотка и комплемент вызывают бактериолиз тифозных палочек и толстокишечных бактерий, хотя протеолиз можно воспроизвести, добавляя трипсин к культуре тех же микроорганизмов".

В 894-страничном учебнике "Микробиология почвы" (2-е изд., 1932 г.) он посвятил разделу "Антагонизм и симбиоз микроорганизмов" только 2 страницы (с. 369–371) [14]. В нем он писал:

"Выделение одним организмом токсических веществ, губительных для других организмов, часто наблюдается среди бактерий (*Bact. fluorescens* против спорообразующих бактерий и микрококков), актиномицетов и грибов, растущих на искусственных питательных средах".

На с. 564 он отмечает, что "широко известно ингибирующее воздействие филаментных грибов, особенно аскомицетов, на рост микроорганизмов". На с. 781 он пишет, что "обычная почвенная бактерия, *Bac. subtilis*, способна разрушать токсин *Bac. botulinus*", но он также ссылается на *Schottelius*, который написал в 1890 г., что *B. tuberculosis* живет в почве много лет, не теряя своей вирулентности. Но Ваксман никогда не ссылался на работу *Avery* и *Dubos* 1930 г. о способности почвенных бактерий расщеплять полисахаридную капсулу пневмококков III типа. И в работе 1931 г. "Почва и микробы" (260 с.) [16] он посвятил только одно предложение борьбе между различными типами бактерий [12]: "К счастью, даже

бактерии не являются неустойчивыми против агрессии таких же видов".

Также Ваксман писал в 1973 г. [2]:

"Мои собственные исследования антагонистических свойств микроорганизмов относятся к раннему периоду моей научной работы по изучению микробиологии почвы. Приготовляя агаровые чашки, я часто сталкивался с фактом, что некоторые колонии, обычно актиномицеты, растущие на чашках, окружены чистым ореолом или чистой зоной, в которой другие микроорганизмы либо не растут совсем, либо дают маленькие, точечные колонии. Это часто наблюдается при использовании в приготовлении чашек органических питательных сред".

Хотя Ваксман ясно помнил свои ранние наблюдения, он не придавал им должного значения ни в одной из своих трех основных монографий, написанных между 1926 и 1932 гг. В 1973 г. он просто сказал: "Я уделял слишком мало внимания этому феномену!" [2].

Казалось, так же мало внимания он уделял открытию Флемингом в 1929 г. антибактериального вещества, вырабатываемого плесенью — пенициллина — совершенно безвредного для человека — и Флеминг не упоминается им в монографиях 1931 и 1932 гг. По правде говоря, первоначально открытие Флеминга не было оценено никем, включая фармакологические компании и самого Флеминга; Флеминг констатировал, что его вновь открытый антагонизм между пенициллином и бактериями, главным образом, будет полезен как лабораторный способ элиминации бактерий, загрязняющих и портящих чашки для посевов. Объяснение этому факту очевидно: на самом деле Ваксман не ставил целью уничтожить патогенные бактерии — он интересовался почвой, тем, как она превращается в плодородный хумус, и процессами, благодаря которым почвенные бактерии улучшают грунт и рост всего в земле, в большей степени, чем человеком на земле (который загрязняет ее).

Позиция Ваксмана представляется разумной и, по-видимому, обоснованной. В 1920-х и 1930-х гг. еще не было Национальных Институтов здоровья и Национального Научного фонда, университеты в большинстве были плохо оснащены для научных исследований, и существовало всего несколько фондов, которые давали исследовательские гранты. Еще меньше было промышленных компаний, проводивших свои собственные исследования, которые могли бы поддержать такого одинокого почвенного микробиолога, работавшего в сельскохозяйственной школе. По сравнению с сегодняшним днем университеты имели гораздо меньше факультетов, и только несколько фундаментальных научных отделений с небольшим штатом участвовали в биомедицинских исследованиях. Эти отделения имели в штате несколько научных сотрудников: студентов последних курсов или стипендиатов. Короче говоря, успешное

завершение работы в одной области было значительным достижением, и мало кто имел материальные возможности работать над двумя крупными темами одновременно. Ваксман придерживался одной научной области и был вознагражден за свой труд, будучи избранным в 1942 г. президентом Общества Американских бактериологов и членом Национальной Академии наук (до открытия им стрептомицина).

Даже *Rene Dubos* не занимался серьезным изучением антибиотиков до 1939 г. *Dubos* был студентом Ваксмана в Университете Рутгерс с 1924 по 1927 гг., когда работал над разрушением целлюлозы почвенными бактериями. Затем он перешел к Авери в богатом оснащенный Институт Медицинских исследований Рокфеллера. Его первая блестящая работа там была посвящена разрушению оболочки пневмококков III типа с помощью спорообразующих почвенных бактерий, расщепляющих полисахаридный слой, которым окружен пневмококк, после чего фагоциты поглощали "раздетый", но в остальном еще неповрежденный пневмококк [16, 17]. Кроме этого, *Dubos* имел счастье работать в междисциплинарной группе выдающихся медицинских биологов. Однажды он сказал, что обеденная комната института стала самым важным учебным заведением из всех, которые он когда-либо знал. *Dubos* пришел в Институт, не имея никаких познаний в области медицины, но каждый день в обеденной комнате во время обеда он узнавал что-нибудь о вирусах от *T. Rivers* и его группы. Он слабо знал органическую химию, но поскольку сидел рядом с *Hochkiss* и другими сотрудниками, то вскоре расширил свой кругозор и в этой области. Биохимик *A. Mirsky* имел очень широкие философские познания, и *Dubos* провел с ним много часов. Разумеется, он и сам читал и учился, но его научный успех не пришел бы к нему так быстро без этого важного влияния [18].

## Время настало

Что же, в конце концов, привело Ваксмана в 1939 г. к изменению направления исследований, которое он менял за 25-летний период только на короткое время? Возможно, это была работа *Dubos* 1939 г. В конце 1920-х годов *Dubos* создал питательную среду для почвенных бактерий, которые имеют только один источник атомов углерода, тот же, что и в особом полисахариде, входящем в состав оболочки пневмококка III типа и защищающем его. Он знал, что микроорганизмы способны участвовать в огромном числе биохимических реакций, многие из которых, казалось, не происходят в растительном и животном мире, и что где-нибудь на земле (например, в почве) должны существовать бактерии, разрушающие этот полисахарид, иначе спустя столетия горы его завалили бы землей! Он рассуждал, что любая бактерия либо в нормальных для себя условиях питается этим полисахаридом, либо может приспособиться к нему как источнику питания [19]. Таким образом, исполь-

зуя в целом обеденную, но специфически обогащенную питательную среду, он нашел на клюквенном болоте в Нью-Джерси, бактерию, которую искал. В 1939 г., применяя принцип — что клетки имеют многочисленные возможности, но некоторые из них активируются только в условиях, делающих это необходимым, — он ввел в среду почвенных бактерий грам-положительные бактерии и тем самым индуцировал специфический антибактериальный фермент, убивающий (а не просто замедляющий рост) грам-положительных кокков. Более того, он понял, что из почвенных бацилл можно получить растворимый фактор, губительный для других (граммицидин) [20]. Как технология, так и само открытие теперь делали изучение почвенных антибиотиков очень заманчивым. Во всяком случае, Ваксман в 1939 г. почувствовал, что, наконец, пришло время, и он и его группа начали действовать. В 1943–44 гг. они получили стрептомицин.

Чем стрептомицин привлекал в 1944 и 1945 гг.? К 1945 г. врачи и их пациенты уже имели множество сульфаниламидных препаратов, и уже широко выпускался пенициллин. Но ни один из этих лекарств не был эффективен в отношении туберкулезной палочки; стрептомицин же воздействовал на нее. Это был курьез, что именно Ваксман открыл противотуберкулезный препарат, потому что на различных этапах его научной деятельности у него раз за разом появлялись шансы работать в области химиотерапии туберкулеза, и каждый раз он отвергал их.

Вероятно, он рано узнал, будучи рьяным читателем научной литературы (о чем свидетельствуют огромные списки цитируемой литературы в написанных им как минимум 18 книгах), что *Vaudremer* в 1913 г. использовал настой гриба *Aspergillus fumigatus* для лечения более чем 200 больных туберкулезом, и что *Vaudremer* заметил, что эти инъекции были безвредны для его пациентов, и что некоторые из них заметно поправлялись, но на других этот настой не оказывал положительного влияния. И Ваксман определенно знал о блестящем применении *Avery* и *Dubos* в 1930 г. бактерий, разрушающих полисахаридный слой оболочки пневмококка III типа [16]. Если Ваксман полагал, что туберкулезная палочка неуязвима, потому что покрыта восковой оболочкой, теперь, по крайней мере, стало логично искать бактерии, питающиеся воском. Безусловно, такой же критике можно подвергнуть и *Dubos* (и других, кто знал о работе *Avery–Dubos*): почему они не двинулись в направлении борьбы с туберкулезной палочкой?

## Исследователь туберкулеза поневоле

В 1932 г. Ваксман получил особый заказ от Национального Исследовательского Совета и Национальной Ассоциации туберкулеза на изучение судьбы туберкулезной палочки после помещения ее в почву. Ваксман получил грант и вовлек в этот проект одного из своих студентов, *Ch. Rhines*. *Rhines* опубликовал

в 1935 г. 3 статьи [21–23]. Читая их в 1978 г., я расценил их как начало, а не конец крупного исследования. Но *Rhines*, казалось, был удовлетворен своим наблюдением того, как при определенных обстоятельствах туберкулезные палочки продолжают расти даже в тесной ассоциации с почвенными микроорганизмами, вместо того, чтобы заинтересоваться другим своим результатом, что в некоторых случаях число туберкулезных палочек заметно уменьшается! Ни *Rhines*, ни Ваксман не продолжили это исследование. В 1964 г. Ваксман комментировал это так [24]:

"Я не сделал ничего, чтобы привести упомянутые выше результаты к их логическому заключению. Не было предпринято попыток к изучению химических механизмов деструкции возбудителя туберкулеза в этих особых условиях. Моим общим впечатлением в то время было, что эти исследования никуда не приведут. Необходимо упомянуть, что подобные наблюдения и выводы были сделаны и в других лабораториях в мире. В научном мире того времени эти результаты не предполагали никакого практического применения в лечении туберкулеза... Патогенные микроорганизмы, особенно те, которые требовали расширенных экспериментов с животными, в то время выходили за рамки моей исследовательской деятельности".

Мои впечатления от этого исследования и более поздних комментариев Ваксмана: во-первых, Ваксман имел минимальный интерес к работе своего студента и даже мог изменить свое мнение о результатах проекта до его начала; во-вторых, Ваксман, по-видимому, не получал удовольствия от работы с микроорганизмами, вызывающими серьезные заболевания человека. (Вряд ли можно осуждать его, поскольку Лаеннек умер от туберкулеза, заразившись при лечении своих пациентов, а Фельдман изучал это заболевание на моделях туберкулеза у морских свинок).

Однако этот эпизод также указывает на слабое место в исследованиях, находящихся под руководством комитетов и комиссий. Национальный Исследовательский Совет и Национальная Ассоциация туберкулеза имели причины верить, что решение вопроса о химиотерапии туберкулеза находится в почве. Они были правы, инициировав исследование, но ошиблись, не продолжив его в лаборатории Ваксмана, или Дюбуа, или чьей-то другой. Недооценка проблемы комиссией, задачи, панели исследования меняются год от года, и первоначальная исследовательская группа существует недолго; достаточно трудно инициировать проект, но еще труднее поддерживать длительный интерес к нему и оценить результаты. Другими словами, комиссии, рекомендуемые, что надо делать, имеют возможности, но не несут ответственности за итоги.

Вскоре Ваксману представился еще один шанс взяться за проблему туберкулеза. В 1935–1936 гг. *F. Beaudette*, специалист по домашнему птицеводству

Сельскохозяйственной экспериментальной станции в Университете Рутгерс, Нью-Джерси, принес Ваксману пробирку с культурой туберкулезных палочек, убитой случайно попавшим в пробирку и выросшим на агаре грибок. Позже Ваксман писал:

"Я не понял ценности этого наблюдения. Мой основной интерес в то время был сосредоточен на разрушении органических субстратов и взаимоотношениях между почвенными бактериями, участвующими в этом процессе" [25].

Возможно, он по-прежнему верил, что химиотерапия легочного туберкулеза безнадежная задача, поскольку бациллы защищены фиброзной капсулой и слоем мертвой ткани. Во всяком случае, он не помог себе и не заинтересовался пробиркой, которую поставил перед ним *Beaudette*.

Затем в мае 1942 г., когда Ваксман и *Woodruff* уже сообщили об открытии стрептотрицина в феврале 1942 г. [4], сын Ваксмана Байрон, тогда студент-медик 3-го курса Университета Пенсильвании, написал отцу об его идее летнего исследовательского проекта [26]:

"После прочтения репринта, который ты прислал мне, меня охватило стремление делать что-то в направлении поиска эффективного *in vivo* антагониста бактерии туберкулеза. Меня особенно впечатлила относительная простота метода, который ты использовал для выделения продуцируемых грибами антимикробных веществ, и я удивлен, почему тот же самый метод нельзя использовать с такой же легкостью для выделения штаммов грибов или актиномицетов, которые могли бы воздействовать на *M. tuberculosis*. После выделения их можно было бы протестировать в отношении каких-нибудь быстрорастущих микроорганизмов, как *M. phlei in vitro* и затем в отношении туберкулезной палочки *in vivo*.

Я надеюсь, ты расскажешь мне подробно, что ты думаешь об этом. Из небольшого объема литературы, который я прочитал, я понял, что пока никто не опубликовал других работ на эту тему. Без сомнений, это имеет огромное практическое значение или получит таковое после успешного завершения работ".

Отец ответил:

"Время еще не пришло. Мы не вполне готовы к решению этой проблемы. Но мы скоро приблизимся к этому".

Это трогательный обмен письмами. Сын не просил отца бросить собственный проект для работы над его идеей. Он просто сказал, что он, Байрон, уже готов взяться за проект и ждал одобрения. Байрон был блестящим студентом-медиком; я бы поставил его на 2-е или 3-е место среди 5 тыс. студентов, которых я обучил. Он был единственным, кого я знал, кто никогда не делал записей во время лекций; вместо этого он всегда сидел на переднем ряду и полностью сосредоточивался на том, что говорил или показывал лектор. И он запоминал все сколько-нибудь важное.

Возможно, отец считал, что задача слишком велика для летнего проекта, но он должен был помнить, что поистине "невыполнимая" задача, перед которой отступили многие опытные исследователи — получение инсулина из поджелудочной железы — была начата и завершена в течение летних каникул молодым врачом (*Banting*) и студентом (*Best*) [27]. Во всяком случае, решение было принято, снова с оттенком торжественности: "Время еще не пришло", и вместе с ним исчезла возможность Нобелевской премии в медицине для отца и сына.

На следующий год *Beaudette* снова пришел к Ваксману, на этот раз с агаровой пробиркой, в которой он вырастил микроорганизм из мазка из горла больного ребенка. Ваксман дал ему ассистента для идентификации возбудителя. Им оказался *Streptomyces griseus* (старый друг Ваксмана с 1915 г. — *Actinomyces griseus* — но теперь с другим именем).

Разница между 1915 и 1943 гг. состояла в том, что Ваксман теперь занимался скринингом почвенных микроорганизмов на предмет антимикробной активности. Оказалось, что *S. griseus* продуцирует стрептомицин, который оказался антибиотиком с широким спектром активности, в том числе против туберкулезной палочки.

Вырабатывал ли микроорганизм, выращенный Ваксманом в 1915 г., стрептомицин или это был несколько другой штамм? Этого никто никогда не узнал бы, но микробиологи имеют привычку сохранять специфические штаммы микроорганизмов в течение многих десятилетий для регулярного омоложения путем переноса их на свежую среду. Ваксман сохранил первоначальный штамм *Actinomyces griseus* 1915 г. В 1949 г. *Kelner* обнаружил, что он не продуцирует стрептомицин спонтанно, но начинает продуцировать после облучения. Вероятно, культура 1915 г. активно вырабатывала стрептомицин в 1915 г., но утратила свои способности из-за повторных культивирований на искусственных средах и восстановила их в 1949 г., когда облучение вызвало мутацию [28].

### Открытие без открытия

Наконец, в январе 1944 г. Ваксман-старший с двумя ассистентами (*Schatz* и *Bugie*) сообщили об активности стрептотрицина и стрептомицина против 22 микроорганизмов (10 были грам-положительными, в том числе туберкулезная палочка; 12 были грам-отрицательными) и опубликовали результаты своей работы в "Трудах Общества экспериментальной биологии и медицины" [5].

Эти результаты показывают, что стрептомицин эффективен в отношении туберкулезной палочки. Но нигде в статье (заглавие, введение, обсуждение, резюме) слова "туберкулезная палочка" или "туберкулез" больше не упоминаются. Смерть "Капитана команды смерти" пришла в мир незамеченной! Как писал *G. Birath* в 1969 г. [29], "комментарии по поводу этой сенсационной находки в тексте отсутствуют.

Внимание полностью сосредоточено на других результатах. Открытие было сделано, но не было замечено самими открывателями!"

Следующая статья Ваксмана, вышедшая в августе 1944 г. в журнале "*Science*" [30], полностью посвящена антибактериальной активности стрептомицина. Авторы включили в статью 4 табл., в одной из которых показана эффективность стрептомицина у мышей, зараженных *Salmonella schottimulleri*, в другой — активность против *Pseudomonas aeruginosa*, в третьей — против птичьего тифа (*Shigella gallinarum*) и в последней — против *Brucella abortus*; также отмечено, что стрептомицин полностью защищает животных от *Proteus vulgaris*. Но в статье нет даже упоминания о противотуберкулезной активности препарата.

### Feldman, Hinshaw и Lehmann

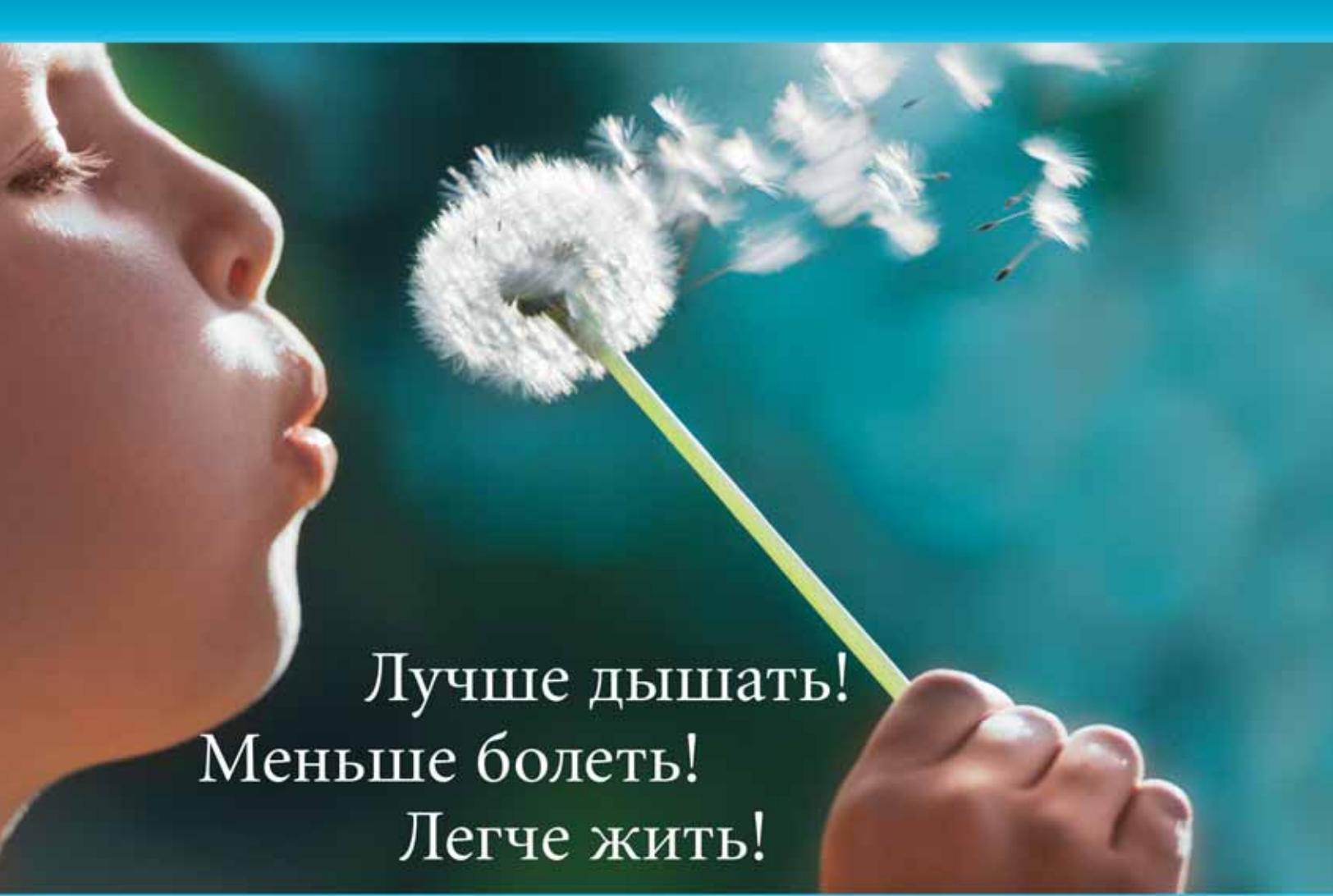
К середине 1940-х годов по-прежнему их Университета Рутгерса не звучало ни слова о туберкулезе и ни предположения, ни размышлений о возможном конце "белой чумы". К счастью, *Feldman* и *Hinshaw* уже занимались тестированием стрептомицина на морских свинках, которых заражали туберкулезом путем внесения вирулентных человеческих штаммов туберкулезной палочки — и стрептомицин работал [6, 7]. Их работы, выполненные в клинике Мейо, а также труды *Lehmann*, который в тот же период работал в Швеции над парааминосалициловой кислотой (ПАСК), многими были приравнены по значимости к работам Ваксмана [29, 31]. Поэтому они заслуживают отдельного рассказа, а не простого параграфа в истории Ваксмана.

### Литература

1. *Waksman S.A. and Woodruff H.B.* The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria, *J. Bacteriol.*, 1940, 40, 581–600.
2. *Waksman S.A.* The Antibiotic Era: A History of the Antibiotics and of Their Role in the Conquest of Infectious Diseases and in Other Fields of Human Endeavor, The Waksman Foundation of Japan, 1975.
3. *Waksman, S.A. and Woodruff H.B.* Bacterio-static and bactericidal substances produced by soil actinomycetes, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, 45, 609–614.
4. *Waksman S.A. and Woodruff H.B.* Strepto-thricin, a new selective bacteriostatic and bactericidal agent, particularly active against gram-negative bacteria, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 49, 207–210.
5. *Schatz A., Bugie, E. and Waksman S.A.* Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 55, 66–69.
6. *Feldman W.H. and Hinshaw H.C.* Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: A preliminary report, *Proc Staff Meetings Mayo Clin.*, 1944, 19, 593–599.
7. *Hinshaw H.C. and Feldman W.H.* Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: A preliminary report, *Proc Staff Meetings Mayo Clin.*, 1945, 20, 313–318.

8. *Waksman S.A. and Curtis R.* The actinomycetes of the soil, *Soil Sci*, 1916, 1, 99–134.
9. *Waksman S.A.*: Antagonistic relations of microorganisms, *Bacteriol. Rev.*, 1941, 5–6, 231–291.
10. *Ehrlich P. and Hata S.* Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Berlin, Springer, 1910.
11. *Wells H.G.* The chemotherapy of tuberculosis, *Yale J. Biol. Med.*, 1931–2, 4, 611–626.
12. *Waksman S.A., and Starkey R.L.* The Soil and the Microbe: An Introduction to the Study of the Microscopic Population of the Soil and Its Role in Soil Processes and Plant Growth, John Wiley, London, 1931.
13. *Waksman S.A. and Davison W.C.* Enzymes: Properties, Distribution, Methods and Applications, Williams and Wilkins, Baltimore, 1926.
14. *Waksman S.A.* Principles of Soil Microbiology, Williams and Wilkins, Baltimore, 1st ed., 1927; 2nd ed, 1932.
15. *Waksman S.A.* Humus: Origin, Chemical Composition, and Importance in Nature, Williams and Wilkins, Baltimore, 1st ed., 1936; 2nd ed., 1938.
16. *Avery O.T. and Dubos R.* The specific action of a bacterial enzyme on pneumococci of type III, *Science*, 1930, 72, 151–152.
17. *Dubos R. and Avery O.T.* Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme, *J. Exp. Med.*, 1931, 54, 51–71.
18. *Bordley J. and Harvey A.M.* Two Centuries of American Medicine, 1776–1976, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 456.
19. *Benison S.* Rene Dubos and the capsular polysaccharide of pneumococcus. *Bull Hist. Med.*, 1976, 50, 459–477.
20. *Dubos R.J.* Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent. Its activity in vitro, *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 1–10. II. Protective effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice, *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 11–17.
21. *Rhines C.* The longevity of tubercle bacilli in sewage and stream-water. *Am. Rev. Tuberc.*, 1935, 31, 493–497.
22. *Rhines C.* The persistence of avian tubercle bacilli in soil and in association with soil microorganisms, *J. Bacteriol*, 1935, 29, 299–311.
23. *Rhines C.* The relationship of soil protozoa to tubercle bacilli, *J. Bacteriol*, 1935, 29, 369–381.
24. *Waksman S.A.* The Conquest of Tuberculosis, University of California Press, Berkeley, 1964.
25. *Waksman S.A.* Tenth anniversary of the discovery of streptomycin, the first chemotherapeutic agent found to be effective against tuberculosis in humans. *Am. Rev. Tuberc*, 1954, 70, 1–8.
26. *Waksman S.A.* My Life with the Microbes, Simon and Schuster, New York, 1954.
27. *Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.R.R. and Noble E.C.* The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Am. J. Physiol.* 1922, 62, 162–176.
28. *Kelner A.* Studies on the genetics of antibiotic formation: The induction of antibiotic-forming mutants in actinomycetes, *J. Bacteriol*, 1949, 57, 73–92.
29. *Birath G.* Introduction of para-amino-salicylic acid and streptomycin in the treatment of tuberculosis, *Scand. J. Resp. Dis.*, 1969, 50, 204–209.
30. *Jones D., Metzger H.J., Schatz A. and Waksman, S.A.* Control of gram-negative bacteria in experimental animals by streptomycin. *Science*, 1944, 100, 103–105.
31. *Dowling H.F.* Fighting Infection; Conquests of the Twentieth Century, Harvard University Press, Cambridge, 1977, p. 162.

Поступила 03.05.06  
УДК 615.332.012(091)



Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!

## Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*<sup>1</sup>
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%<sup>1</sup>
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ<sub>1</sub> на 6%)<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>1,3</sup>
- Повышает качество жизни<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

<sup>2</sup> Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

<sup>3</sup> Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725



**Пульмозим**  
дорназа альфа



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Представительство в России  
Россия, 125455, Москва,  
ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Пульмозим (дорназа альфа):

**Международное непатентованное название:** Дорназа альфа (*Dornase alfa*).

**Торговое название препарата:** Пульмозим (*Pulmozyme*).

**Фармакотерапевтическая группа:** Муколитическое средство.

**Состав и форма выпуска:** Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке — 6 ампул. Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа — 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы Пульмозима предназначены только для разового введения.

**Фармакологическое действие:** Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу (дорназу альфа), идентичную ДНКазе человека. Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

**Фармакокинетика:** Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

**Показания:** Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

**Способ применения:** Ингаляционно, с помощью компрессорного ингалятора. Рекомендованная доза — 2 500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 раз в сут., что соответствует ингаляции содержимого 1 ампулы. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сут. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

**Побочное действие:** К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса. Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без. После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты — возрасти.

**Меры предосторожности:** На фоне лечения Пульмозимом необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение больных.

**Беременность и лактация:** Безопасность Пульмозима для беременных не установлена. Пульмозим следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

**Фармацевтическая несовместимость:** Пульмозим представляет собой водный раствор, который не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и / или функциональным изменениям Пульмозима.

**Передозировка:** Случаев передозировки Пульмозима не было.

**Срок годности:** 2 года.

**Условия хранения:** Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача.

**Производитель:** "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария), Произведено "Дженентек Инк.", США.

Представительство в России: 125445, Смольная ул. д. 24Д. Тел. (495) 258-2777, факс: (495) 258-2771.

Пульмозим включен в "Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи" — Раздел XXVI.

Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №601 от 28.09.2005 г.

М.Г.Гамбарян<sup>1</sup>, Н.А.Дидковский<sup>2</sup>, А.М.Калинина<sup>1</sup>, А.Д.Деев<sup>1</sup>

## Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость

1 – ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава;

2 – ФГУ НИИ "физико-химической медицины" Росздрава

*M.H. Gambaryan, N.A. Didkovsky, A.M. Kalinina, A.D. Deev*

## Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: The Interrelationships and prognostic value

### Summary

A cross-sectional study investigated interrelationships between A1AT levels, PIM subtypes, IgE, IgA, IgG, IgM, lysozyme levels, lung function parameters and smoking as well as prognostic values of these factors for COPD occurrence in 109 patients. The patients were smokers or non-smokers with COPD symptoms or without them. The study revealed the A1AT deficiency related to PIM3 subtypes and associated with lung function decline. This suggests along with the revealed associations of IgE, IgA, IgG, IgM, and lysozyme levels with respiratory symptoms and lung function decline that the intrinsic factors play the substantial role in COPD occurrence. Smoking has the highest prognostic value for respiratory symptoms arising: OR = 5.15 [CI 95 % 1.61–16.55]. However, after including all the risk factors into a model, the lung function parameters, particularly PEF, had the highest prognostic value for respiratory symptoms occurrence: OR = 0.90 [CI 95 % 0.86–0.95]. The intrinsic factors may enhance the risk of lung function decline and in turn development of COPD in smokers.

### Резюме

В одномоментном клинико-эпидемиологическом исследовании, у 109 человек, в стратифицированных по респираторным симптомам и курению, изучены взаимосвязи основных факторов риска (ФР) развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): альфа-1 антитрипсина (А1АТ) в ассоциации с фенотипом PIM, IgE, иммуноглобулинов классов А, М, G, лизоцима, параметров функции внешнего дыхания (ФВД) и курения, и их прогностическое значение в развитии ХОБЛ. Выявленные взаимосвязи позволяют предположить возможную роль фенотипа PIM3 в формировании респираторных нарушений и причастность дефицита А1АТ к формированию функциональных нарушений легких, роль IgE, и факторов гуморального и местного иммунитета в формировании респираторных и вентиляционных нарушений. Курение обладает наибольшей прогностической значимостью в отношении развития РС: ОШ = 5,15 [ДИ 95 %, 1,61–16,55]. В комплексной модели с включением всех изучаемых ФР наибольшую прогностическую значимость в отношении развития респираторных симптомов имеют показатели, и, особенно, ПСВ: ОШ = 0,90 [ДИ 95 %, 0,86–0,95]. Эндогенные ФР способны потенцировать риск формирования РН и развития ХОБЛ у курящих.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медико-социальная проблема в мире [1]. Курение – основной фактор риска (ФР) развития ХОБЛ. Однако при сочетании курения с конституциональными и наследственными ФР риск развития ХОБЛ увеличивается [2]. Дефицит альфа-1 антитрипсина (А1АТ), связанный с «патологическими» фенотипами гена PI – единственный пока признанный генетический ФР развития тяжелой ХОБЛ и быстрого снижения функции легких [3–6]. Роль функционально "нормальных" фенотипов аллелей PIM, в частности M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, в развитии болезни обсуждается в литературе [5–7], тем более что эти подтипы часто выявляются среди пациентов с ХОБЛ [5, 6]. Гиперчувствительность бронхов – другой независимый прогностический фактор быстрого снижения функция внешнего дыхания (ФВД) и прогрессирования обструкции дыхательных путей у курящих с ранними формами ХОБЛ [2, 8, 9]. В возникновении ХОБЛ существенную роль играют иммунореактивность организма в целом, и местные защитные механизмы легких, в частности [10]. Обсуждается также возможная роль лизоцима в возникновении ХОБЛ

и, в частности эмфиземы легких [11, 12]. Курение и бронхолегочные инфекции приводят к его повышению. Таким образом, все вышеуказанные факторы приводят к респираторной дисфункции, которая в свою очередь является независимым прогностическим фактором смертности от всех причин у курящих [13].

Целью настоящего исследования было изучение взаимоотношений основных ФР развития ХОБЛ, их связи с респираторными симптомами (РС) различной степени выраженности и прогностической значимости в отношении риска развития ХОБЛ.

### Материал и методы

Настоящая работа – клинико-эпидемиологическое исследование. На основании стандартного эпидемиологического обследования мужчин и женщин 35–64 лет – 821 человек (отклик – 53,7 %), в зависимости от наличия или отсутствия у них РС и курения были составлены стратифицированные выборки для углубленного изучения риска развития ХОБЛ. Критерии ХОБЛ и курения устанавливались на основа-

нии вопросника ВОЗ: Хронический бронхит (ХБ) при наличии кашля с мокротой почти каждый день, на протяжении 3 мес. в год, нерегулярный кашель с мокротой (НКМ) – при наличии кашля с мокротой по утрам и / или в течение дня или ночи в холодное время года, респираторные симптомы – при наличии регулярного или нерегулярного кашля с мокротой, респираторные нарушения (РН) – на основании наличия РС и / или нарушений ФВД, оцениваемые по критериям *Р.Ф.Клемента*. Курение – регулярное курение, по крайней мере, по одной сигарете в день. В стратифицированные выборки входили: курящие с ХБ, курящие с НКМ, курящие без РС, некурящие с ХБ, некурящие с НКМ, некурящие без РС.

Углубленное обследование, включало: определение параметров ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>25–75</sub>, ПСВ; определение фенотипа PI A1AT методом изоэлектрического фокусирования сыворотки; определение уровня A1AT в сыворотке крови методом нефелометрии; уровня IgA, IgM и IgG – методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини; общего IgE сыворотки крови – иммуноферментным методом на основе моноклональных антител к общему IgE человека; активности лизоцима сыворотки крови – методом *В.Г.Дорофейчука*. Критерии оценки устанавливались на основании норм, отраженных в публикациях лаборатории клинической иммунологии НИИ физико-химической медицины МЗ РФ: A1AT: 190–250 мг, %, IgA: 100–250 мг, %, IgM: 80–200 мг, %, IgG: 900–2000 мг, %, IgE: 40–150 МЕ [14].

## Результаты и обсуждение

Фенотип PI, подтипы фенотипа PIM (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>), A1AT и их взаимосвязь с другими ФР развития ХОБЛ. У 86 обследованных (78 %) был выявлен фенотип PI M<sub>1</sub> и M<sub>2</sub>, у 23 (21 %) – различные сочетания аллеля M<sub>3</sub>: фенотипы PIM<sub>3</sub>, PIM<sub>1</sub>M<sub>3</sub> и PIM<sub>2</sub>M<sub>3</sub>. Выявлена достоверная связь уровня A1AT (подсчитанного в логарифмической шкале) с подтипом феноти-

па PIM: значения уровня A1AT при фенотипах с присутствием аллеля M<sub>3</sub> были достоверно ниже:  $3,13 \pm 0,41$ , (что при потенцировании результатов соответствует 24,4 мг, % A1AT), чем при фенотипах PIM<sub>1</sub> и M<sub>2</sub> –  $5,10 \pm 0,27$  (168 мг, % A1AT, соответственно) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

Это подтверждают появившиеся в отечественной и зарубежной литературе предположения о возможной "ущербности" указанных подтипов, в частности, M<sub>3</sub>. Этот факт требует дальнейшего научного изучения в целях возможного использования для выделения групп повышенного риска развития обструктивной патологии легких.

При изучении взаимосвязей между A1AT и другими ФР развития ХОБЛ, выявлена статистически достоверная обратная корреляционная связь между A1AT и IgE ( $p < 0,005$ ). Данное наблюдение не описывается в литературе, и требует дальнейшего изучения; оно представляется интересным с точки зрения взаимодействий разных механизмов, приводящих к формированию обструкции дыхательных путей.

Согласно полученным данным, низкие уровни A1AT тесно коррелируют с основными параметрами респираторной функции: выявлена положительная зависимость всех параметров ФВД, и статистически достоверная зависимость ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ( $p < 0,05$ ), МОС<sub>50</sub> ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>25–75</sub> ( $p < 0,005$ ) и ПСВ ( $p < 0,01$ ) от уровня A1AT сыворотки крови. Установление возможного дефицита A1AT при "функционально полноценных" фенотипах PIM и зависимость функциональных нарушений от низких уровней A1AT сыворотки крови подтверждают то предположение, что активное выявление дефицита A1AT может быть использовано в определении риска развития ХОБЛ и планировании профилактических вмешательств.

IgM, IgA, IgG и лизоцим; их связь с другими ФР развития ХОБЛ. Уровень IgM был достоверно ниже у курящих, по сравнению с лицами, никогда не курившими ( $p < 0,05$ ). Наличие респираторных симптомов делает эту разницу более очевидной: уровень IgM у лиц, не имеющих РС, достоверно ниже у курящих, чем у некурящих:  $4,28 \pm 0,11$  – против  $4,85 \pm 0,06$  ( $p < 0,0001$ ) и у некурящих с симптомами НКМ:  $4,28 \pm 0,11$  – против  $4,80 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ).

Выявлены достоверно более низкие показатели IgM у курящих с ХБ, по сравнению со "здоровыми" некурящими:  $4,35 \pm 0,12$  – против  $4,85 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ) и некурящими с симптомами НКМ:  $4,35 \pm 0,12$  – против  $4,80 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ). Как следует из полученных результатов, низкий уровень IgM коррелирует со снижением основных показателей функции внешнего дыхания: ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub> ( $p < 0,05$ ), а также СОС<sub>25–75</sub> и ПСВ ( $p < 0,01$ ). Полученные данные соответствуют существующим утверждениям, что курение и хронические респираторные заболевания могут угнетать синтез иммуноглобулинов. Уровень иммуноглобулинов подсчитан в логарифмической шкале.

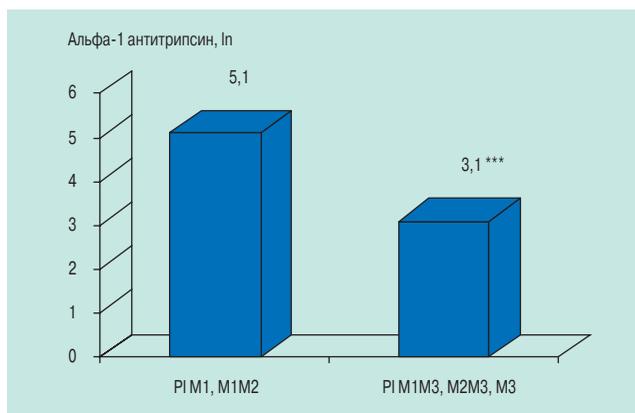


Рис. 1. Связь уровня альфа-1 антитрипсина и подтипов фенотипа PIM; \*\*\* –  $p < 0,0001$

**Таблица 1**  
**Активность лизоцима и эффективность лизиса у лиц с РС разной степени выраженности,  $M \pm t$**

	Лизоцим (ед. опт. пл.)	Эффективность лизиса
<sup>1</sup> Лица без РС, n = 22	8,87 ± 0,27*** <sup>2,3</sup>	38,61 ± 0,44*** <sup>2,3</sup>
<sup>2</sup> Лица с НКМ, n = 30	14,83 ± 0,47*** <sup>1, **3</sup>	44,27 ± 0,77*** <sup>1</sup>
<sup>3</sup> Лица с ХБ, n = 57	17,44 ± 0,67*** <sup>1, **2</sup>	43,15 ± 1,1*** <sup>1</sup>

Примечание: \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$ ; <sup>1,2,3</sup> – номер строки, в отношении которой указана достоверность.

Получена обратная связь между средними значениями IgA и параметрами ФВД: ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – ( $p < 0,0001$ ), МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub> – ( $p < 0,05$ ), СОС<sub>25–75</sub> – ( $p < 0,005$ ), а также между IgG и ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ ). Установлена обратная корреляционная связь между средними значениями IgA и IgM ( $p < 0,005$ ). Это значит, что повышение концентрации IgA и IgG в крови повышает риск развития обструктивных нарушений дыхательных путей, преимущественно на уровне мелких и средних бронхов, что свидетельствует о напряжении иммунитета, и указывает на возможную роль респираторных инфекций в формировании функциональных нарушений дыхательных путей. Эти данные согласуются с результатами в рамках настоящего исследования по изучению кривых активности лизоцима сыворотки, которые показывают, что активность лизоцима и эффективность лизиса самые высокие у лиц с симптомами ХБ, ниже – у лиц с НКМ, и самые низкие – в группе лиц без РС (табл. 1).

Активность лизоцима оказалась выше у курящих, по сравнению с некурящими ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

Таким образом, полученные данные, подтверждают наличие достоверной связи активности лизоцима и эффективности лизиса с наличием РС разной степени выраженности и статусом курения.

IgE и его связь с другими ФР развития ХОБЛ. Согласно полученным результатам, уровень общего IgE нарастает в зависимости от выраженности РС: от наименьших значений у лиц без РС ( $4,16 \pm 0,15$ ) к наибольшим ( $4,79 \pm 0,25$ ) – у лиц с симптомами ХБ (в логарифмической шкале при потенцировании соответствуют 64 и 121 МЕ IgE). Таким образом, лица с симптомами ХБ имеют достоверно выше уровень общего IgE, по сравнению с обследованными, не

**Таблица 3**  
**Общий IgE у лиц с РС разной степени выраженности и разным статусом курения в логарифмической шкале,  $M \pm t$**

Общий IgE (МЕ)	Лица без РС n = 22	Лица с НКМ n = 30	Лица с ХБ n = 57
Некурящие	1	2	3
	4,78 ± 0,15 <sup>*2, ***4</sup>	3,89 ± 0,4 <sup>*1,3</sup>	5,11 ± 0,4 <sup>*2, ***4</sup>
Курящие	4	5	6
	3,55 ± 0,27*** <sup>1, **3, *6</sup>	4,23 ± 0,46	4,47 ± 0,3 <sup>*4</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$ .

**Таблица 2**  
**Активность лизоцима и эффективность лизиса у лиц с разным статусом курения,  $M \pm t$**

	Лизоцим (ед. опт. пл.)	Эффективность лизиса
<sup>1</sup> Некурящие	9,63 ± 0,29	39,78 ± 0,47
<sup>2</sup> Курящие	13,60 ± 0,38 <sup>***1</sup>	41,32 ± 0,60 <sup>*1</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$ ; <sup>1,2</sup> – номер строки, в отношении которой указана достоверность.

имеющими РС ( $p < 0,05$ ). Получена также достоверная связь между повышенным уровнем IgE и наличием РС в сочетании с курением (табл. 3).

Корреляционный анализ уровня IgE и показателей ФВД выявил достоверную обратную корреляцию показателя форсированного выдоха в периферических отделах бронхов МОС<sub>25</sub> от уровня общего IgE ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, распространенность РС, как среди курящих, так и никогда не куривших, коррелирует с уровнем общего IgE. Выявлена достоверная корреляционная связь между значениями общего IgE и вентиляционными нарушениями в периферических отделах бронхов, являющимися наиболее прогностически неблагоприятным и признаками развития ХОБЛ.

Курение и его связь с РС и состоянием ФВД. Распределение лиц с разным статусом курения в группах обследованных с респираторными симптомами разной интенсивности представлено на рис. 2. В группе "курящие" объединены лица курящие в прошлом и в настоящее время.

Анализ результатов показал, что средние показатели ФВД ниже у курящих, по сравнению с группой никогда не куривших (табл. 4).

Выявлена достоверная связь между показателями ФВД, статусом курения и РС. Связь показателей ФВД с сочетанием курения и РС оказалась высоко достоверно значимой для всех параметров ФВД, и более выраженной, чем связь ФВД только со статусом курения (табл. 5).

Прогностическая значимость изучаемых ФР в формировании ХОБЛ. В рамках данного исследо-

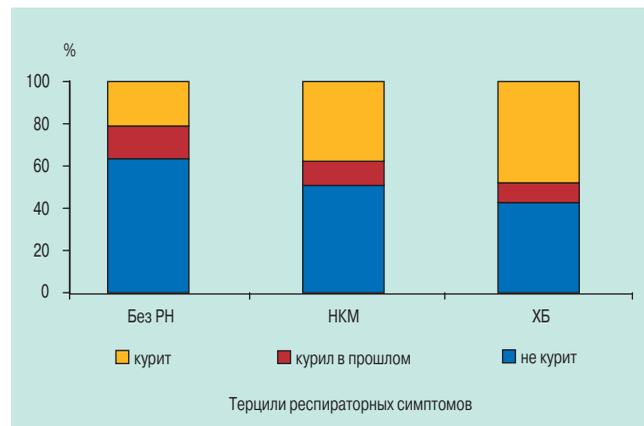


Рис. 2. Связь между статусом курения и респираторными симптомами разной интенсивности

**Таблица 4**  
**Показатели функции внешнего дыхания у курящих и некурящих,  $n = 109, M \pm t$**

Параметры ФВД, % <sub>долж.</sub>	Некурящие, $n = 43$		Курящие, $n = 66$	
	<sup>1</sup>	<sup>2</sup>	<sup>3</sup>	<sup>4</sup>
ФЖЕЛ	80,21 ± 1,85	79,76 ± 2,03		
ОФВ <sub>1</sub>	82,30 ± 1,62	78,60 ± 1,78		
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	103,62 ± 1,69	98,66 ± 1,85 *		
МОС <sub>50</sub>	64,87 ± 2,91	61,74 ± 3,20		
МОС <sub>25</sub>	50,82 ± 2,70	41,19 ± 2,97 *		
СОС <sub>25-75</sub>	68,13 ± 2,92	60,38 ± 3,21		
ПСВ	87,96 ± 2,96	79,40 ± 3,25 *		

Примечание: \* –  $p_{2-1} < 0,05$ .

вания проведен анализ, определяющий прогностическую значимость изучаемых эндогенных и экзогенных ФР в отношении развития ХОБЛ и их возможный вклад в формирование болезни. Логистический регрессионный анализ ФР развития ХОБЛ выявил высокую прогностическую значимость в формировании РС фактора курения: ( $\chi^2 = 7,59$  ( $p < 0,001$ )), ОШ = 5,15 (ДИ 95 %, 1,61–16,55).

Из изученных в настоящей работе эндогенных ФР развития ХОБЛ достоверной прогностической значимостью в отношении ХБ, обладал показатель общий IgE:  $\chi^2 = 4,04$  ( $p < 0,05$ ), ОШ = 1,69 (ДИ 95 %, 0,99–2,74), а также показатели ФВД, и, в большей степени – ПСВ:  $\chi^2 = 17,00$ ;  $p < 0,0001$ ; ОШ = 0,90 (ДИ 95 %, 0,86–0,95); вероятность развития ХБ и РС достоверно возрастает при снижении показателей бронхиальной проходимости ( $p < 0,05$ ), а при снижении ПСВ на 1 % – риск РС возрастает на 10 %. Отметим, что, ПСВ, как фактор, единственный из показателей ФВД, ассоциированный с сокращением продолжительности жизни описывается в литературе [15]. Обращает внимание то обстоятельство, что прогностическая значимость фактора курения в отношении к ХБ и РС резко уменьшается, по мере увеличения прогностической значимости параметров ФВД.

Связь отдельных эндогенных ФР с формированием респираторных нарушений. В результате пошагового отбора изучаемых ФР в отношении состояния респираторной функции, (с определением  $\beta$  – коэффициента регрессии и с применением 0,05

предела уровня достоверности), получены следующие взаимосвязи. Выявлена достоверная зависимость ФЖЕЛ от состояния системы PI:  $\beta = -6,05 \pm 2,05$  ( $p < 0,05$ ): а также от уровня иммуноглобулинов А:  $\beta = 7,55 \pm 2,12$  ( $p < 0,005$ ) и М:  $\beta = 4,19 \pm 2,09$  ( $p < 0,05$ ). Выявлена также достоверная зависимость параметров ОФВ<sub>1</sub>:  $\beta = -5,42 \pm 2,0$  ( $p < 0,01$ ) и МОС<sub>25</sub>:  $\beta = -7,87 \pm 3,06$  ( $p < 0,05$ ) от статуса системы PI. Получена высоко значимая зависимость ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ от IgA:  $\beta = -9,7 \pm 1,88$  ( $p < 0,0001$ ). Получена также достоверная зависимость скоростных показателей форсированного выдоха от содержания IgA: МОС<sub>50</sub>:  $\beta = -11,49 \pm 3,21$  ( $p < 0,005$ ), МОС<sub>25</sub>:  $\beta = -7,49 \pm 3,07$  ( $p < 0,05$ ) и СОС<sub>25-75</sub>:  $\beta = -12,30 \pm 3,22$  ( $p < 0,005$ ); выявлена достоверная зависимость МОС<sub>50</sub>:  $\beta = 2,33 \pm 0,69$  ( $p < 0,001$ ), СОС<sub>25-75</sub>:  $\beta = 2,24 \pm 0,69$  ( $p < 0,005$ ) и ПСВ:  $\beta = 1,96 \pm 0,75$  ( $p < 0,01$ ) от содержания А1АТ в крови.

Таким образом, проведенное исследование выявило достоверные взаимосвязи отдельных эндогенных факторов риска ХОБЛ с развитием РС и снижением ФВД. Особый интерес представляют выявленные обратнo-корреляционные взаимосвязи А1АТ и IgE, как противоположных механизмов, приводящих к формированию обструкции дыхательных путей, что отдельно, а также во взаимосвязи с курением, требует дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Уровень А1АТ при фенотипах Р1М М3, достоверно ниже чем при фенотипах Р1М1 и М2, что позволяет предположить роль фенотипа Р1М3 в формировании РН. Достоверная зависимость ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub> и ПСВ от А1АТ свидетельствует в пользу причастности дефицита А1АТ к формированию функциональных нарушений в легких.
2. Достоверные связи между IgA, IgM, IgG, активность лизоцима сыворотки крови с РС и нарушениями ФВД свидетельствуют о роли факторов гуморального и местного иммунитета в формировании РС и обструктивных нарушений. Курение табака поддерживает нарушения в системе

**Таблица 5**  
**Показатели ФВД у лиц с респираторными симптомами различной степени выраженности,  $M \pm t$**

Параметры ФВД % <sub>долж.</sub>	Лица без респираторных нарушений, $n = 22$		Лица с НКМ, $n = 30$		Лица с ХБ, $n = 57$	
	<sup>1</sup> Некурящие	<sup>2</sup> Курящие	<sup>3</sup> Некурящие	<sup>4</sup> Курящие	<sup>5</sup> Некурящие	<sup>6</sup> Курящие
ФЖЕЛ	85,4 ± 1,3	80,5 ± 2,5	78,1 ± 3,8	79,7 ± 4,27	77,1 ± 3,6* <sup>1</sup>	79,1 ± 2,7* <sup>1</sup>
ОФВ <sub>1</sub>	89,9 ± 1,2	81,8 ± 2,2** <sup>1</sup>	79,2 ± 3,2** <sup>1</sup>	79,2 ± 3,73** <sup>1, *6</sup>	77,8 ± 3,1** <sup>1</sup>	74,8 ± 2,4*** <sup>1, *4</sup>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	105,8 ± 1,2	101,8 ± 2,3* <sup>6</sup>	102,7 ± 3,3* <sup>6</sup>	99,8 ± 3,89* <sup>6</sup>	102,4 ± 3,3	98,4 ± 2,1*** <sup>1</sup>
МОС <sub>50</sub>	75,8 ± 2,1	64,8 ± 3,9* <sup>1</sup>	59,6 ± 5,8* <sup>1</sup>	63,9 ± 6,7	59,2 ± 5,6** <sup>1</sup>	56,5 ± 4,3*** <sup>1</sup>
МОС <sub>25</sub>	58,2 ± 1,9	46,6 ± 3,6** <sup>1</sup>	47,9 ± 5,4	37,6 ± 6,2** <sup>1</sup>	46,4 ± 5,2* <sup>1</sup>	39,4 ± 4,0*** <sup>1</sup>
СОС <sub>25-75</sub>	79,5 ± 2,1	65,2 ± 3,9** <sup>1</sup>	63,1 ± 5,8* <sup>1</sup>	59,8 ± 6,7* <sup>1</sup>	61,8 ± 5,6** <sup>1</sup>	56,1 ± 4,3*** <sup>1</sup>
ПСВ	104,2 ± 2,1	86,7 ± 3,9** <sup>1</sup>	79,9 ± 5,9*** <sup>1</sup>	78,6 ± 6,8** <sup>1</sup>	79,8 ± 5,7*** <sup>1</sup>	72,9 ± 4,4*** <sup>1</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$ ; <sup>1,4,6</sup> – номер столбца, в отношении которого указана достоверность.

перечисленных классов иммуноглобулинов и лизоцима, потенцируя риск развития респираторных дисфункций.

3. IgE способствует формированию РС и РН в легких, о чем свидетельствуют прямая корреляционная взаимосвязь между IgE и распространенностью РС и РН, а также, достоверная прогностическая значимость IgE в отношении развития ХБ.
  4. Курение обладает наибольшей прогностической значимостью в отношении развития РС. В комплексной модели с включением всех изучаемых ФР, наибольшую прогностическую значимость в отношении развития респираторных симптомов имеют показатели ФВД, и особенно ПСВ. Следовательно, определение ФВД в группах риска важно для своевременной профилактики ХОБЛ.
  5. Эндогенные ФР способны потенцировать риск формирования РН и развития ХОБЛ у курящих, о чем свидетельствует обратная достоверная зависимость показателей ФВД от фенотипа P1M, IgA и IgM, уровня A1AT в крови.
5. *Спицин В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. и др.* Генетический полиморфизм и профессиональные заболевания: история 10-летнего исследования. Вестн. РАМН 2000; 5: 27–32.
  6. *Kwok J.S., Lawton J.W., Yew W.W. et al.* Protease inhibitor phenotypes and serum alpha-1-antitrypsin levels in patients with COPD: a study from Hong Kong. *Respirology* 2004; 9 (2): 265–270.
  7. *Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N.* Passive smoking and lung function in alpha (1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren. *Thorax* 2003; 58 (3): 237–241.
  8. *Jensen E.J., Dahl R., Steffensen F.* Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum –immunoglobulin E and blood eosinophil and leucocyte counts. *Respir. Med.* 2000; 94 (2): 119–127.
  9. *Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M. et al.* Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (5): 499–504.
  10. *Дидковский Н.А., Чучалин А.Г.* Наследственность и хронические болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1998. 309–321.
  11. *Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al.* The effect of lysozyme on elastase-mediated injury. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2002; 227 (2): 108–113.
  12. *Shteyngart B.; Chaiwiriyaikul S., Wong J., Cantor J.O.* Preferential binding of lysozyme to elastic fibres in pulmonary emphysema. *Thorax* 1998; 53 (3): 193–196.
  13. *Stavem K., Aaser E., Sandvik L. et al.* Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 618–625.
  14. *Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и др.* Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *Int. J. Immunorehabil.* 2000; 2 (1): 102–111.
  15. *Simons L.A., Simons J., McCallum J. et al.* Impact of smoking, diabetes and hypertension on survival time in the elderly: the Dubbo Study. *Med. J. Aust.* 2005; 182: 219–222.

## Литература

1. Calverley, PMA, COPD – Early detection and intervention. *Chest* 2000; 117: 365S–371S, [Medline].
2. *Pauwels R. A., Buist S.A., Calverley P.M. et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): 1256–1276.
3. *DeMeo D.L., Silverman E.K.* Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59 (3): 259–264.
4. *Hutchison D.C., Cooper D.* Alpha-1-antitrypsin deficiency: smoking, decline in lung function and implications for therapeutic trials. *Respir. Med.* 2002; 96 (11): 872–880.

Поступила 15.06.05  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-036.12-02

Л.Б.Постникова<sup>1</sup>, О.П.Алексеева<sup>1</sup>, Н.И.Кубышева<sup>2</sup>, Т.Н.Горшкова<sup>3</sup>, С.К.Соодаева<sup>4</sup>

## Гематосаливарные механизмы в развитии хронической обструктивной болезни легких

1 — Военно-медицинский институт Федеральной службы безопасности РФ;

2 — Детская городская больница № 27 "Айболит";

3 — МЛПУ "Больница № 28", г. Нижний Новгород

4 — НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ

*L.Postnikova, O.Alexeeva, N.Kubysheva, T.Gorshkova, S.Soodaeva*

## Hematosalivary mechanisms of occurrence and progression of chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The study was designed to assess a role of the hematosalivary barrier (HSB) in progression of chronic inflammation and airway obstruction in healthy smokers and patients with COPD.

Biochemical indices of saliva and blood were studied in 97 patients with exacerbation of COPD, 25 tobacco smokers without COPD and 28 healthy subjects. The HSB activity for magnesium increased in COPD patients and smokers. The HSB buffer function for iron decreased in COPD patients according to the severity of the airway obstruction. We found a high HSB activity for LDG and AST in patients with severe COPD.

Conclusion. The changes of the HSB activity for some biochemical parameters were associated with adaptation dysfunction and could contribute to the pathogenesis of inflammation and airway obstruction in COPD patients.

### Резюме

Цель работы: уточнить роль гематосаливарного барьера (ГСБ) в формировании, прогрессировании воспаления и бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Материалы и методы: исследовали уровень кальция, магния, железа, ферментов на биохимическом анализаторе в слюне и сыворотке крови у 97 больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, 25 курильщиков без ХОБЛ и 28 здоровых лиц. Результаты: активность ГСБ для магния прогрессивно нарастала с тяжестью бронхообструктивных нарушений на фоне дефицита магния в слюне. Буферная функция (проницаемость) ГСБ в отношении катионов железа усиливалась на фоне повышения сливарного железа при средней и тяжелой степени тяжести ХОБЛ. У больных с тяжелым течением ХОБЛ зарегистрирована высокая степень активности ГСБ для ЛДГ и АСТ.

Заключение: изменения активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных ХОБЛ способствуют нарушению адаптационных процессов и устанавливают новый уровень гомеостаза, что может служить одним из звеньев патогенеза хронического воспаления и бронхиальной обструкции. Ключевые слова: ХОБЛ, слюна, гематосаливарный барьер, магний, железо, ЛДГ.

До сих пор современный уровень научных знаний и клинический опыт не позволяют предупредить развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Практическая медицина не имеет в своем распоряжении маркеров, позволяющих прогнозировать риск формирования и прогрессирование ХОБЛ, использование которых позволило бы на доспирометрическом этапе выявлять болезнь, определять активность воспаления и на ранних этапах проводить базисную терапию [6]. По мнению исследователей, идеальное обследование больного должно удовлетворять следующим условиям: быть неинвазивным, специфичным, высокочувствительным и простым в исполнении. На наш взгляд, всем этим требованиям соответствует исследование особой биологической среды — слюны. Секрет ротовой полости относится к факторам местной защиты и участвует в регуляции гомеостаза благодаря функционированию гематосаливарного барьера (ГСБ) [3]. В смешанной слюне возможно определение многих показателей (активность ферментов, содержание гликопротеинов, иммуноглобулинов, гормонов, микроэлементов, цито-

кинов и др.), что использовано в диагностике ряда заболеваний [1, 3, 5–9]. Однако исследование и динамика биохимического состава слюны у больных ХОБЛ в доступной литературе не отражена.

Цель работы: оценить особенности функционирования ГСБ у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, курящих лиц без симптомов заболевания, уточнить его роль в развитии и прогрессировании бронхообструкции.

### Материалы и методы

Обследовано 122 курящих мужчин, возраст которых варьировал в диапазоне 39–67 лет. Из них 97 человек проходили стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ, 25 — составили группу курильщиков без клинико-функциональных проявлений заболевания. Пациенты с ХОБЛ были разделены на 3 группы: 1-я группа ( $n = 38$ ) — больные ХОБЛ легкой степени (объем форсированного выдоха (ОФВ) — 80–70 %<sub>долж.</sub>), во 2-ю группу ( $n = 34$ ) включены пациенты со средней степенью ХОБЛ (ОФВ — 69–50 %)

**Таблица 1**  
**Биохимические показатели сыворотки крови здоровых лиц, курильщиков без проявлений ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ, М ± т**

Показатели крови	Здоровые (n = 28)	Курильщики (n = 25)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 25)
Кальций, ммоль / л	2,14 ± 0,03	2,15 ± 0,02	2,03 ± 0,03	2,2 ± 0,10	1,99 ± 0,02
Магний, ммоль / л	0,91 ± 0,03	0,88 ± 0,02	0,92 ± 0,02	0,88 ± 0,02	0,84 ± 0,02
Железо, мкмоль / л	14,3 ± 0,44	13,5 ± 0,27	13,1 ± 0,27	12,8 ± 0,32	13,2 ± 0,38
ЛДГ, и / 1	156,1 ± 5,17	130,3 ± 3,46	160,5 ± 4,18	189,9 ± 9,84	209,4 ± 6,11
АЛТ, и / 1	23,1 ± 1,43	28,41 ± 1,71	35,6 ± 2,01	37,9 ± 2,17	36,5 ± 1,24
АСТ, и / 1	31,8 ± 1,79	35,2 ± 1,89	33,9 ± 1,91	35,5 ± 1,68	81,7 ± 3,23*

Примечание: М — среднее значение показателя, т — ошибка средней величины; 1-я группа — больные с обострением ХОБЛ легкой степени тяжести, 2-я группа — пациенты с обострением ХОБЛ средней степени тяжести, 3-я группа — больные с обострением ХОБЛ тяжелой степени тяжести; \* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

и 3-я группа ( $n = 25$ ) — больные ХОБЛ тяжелой степени тяжести (ОФВ — менее 50 %). Контрольную группу составили 28 практически здоровых некурящих мужчин в возрасте 23–25 лет. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клинико-функциональными, лабораторными и инструментальными критериями [2]. Биохимические показатели (кальций, магний, железо, ЛДГ, АСТ, АЛТ) в слюне и крови определяли в парных образцах на биохимическом анализаторе "Ciba Corning", Англия. Кровь брали утром натощак из локтевой вены. Слюну собирали до чистки зубов после полоскания рта водой путем оплевывания в стеклянные пробирки около 20 мин. После центрифугирования слюны исследовали ее надосадочную часть. Активность ГСБ определяли по величине коэффициента распределения (КР — соотношение вещества между кровью и слюной) [3]. У здоровых лиц КР условно принимали за 100 %. КР выше 100 % подчеркивает преобладание вещества в крови, ниже 100 % — его избыток в слюне.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы "Statistica" с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты биохимических параметров крови у больных ХОБЛ, курильщиков без ХОБЛ и у здоровых лиц. Следует отметить, что в 95,9 % случаев биохимические составляющие крови у больных с обострением ХОБЛ не имели достоверных различий с контрольной группой. Лишь при обострении ХОБЛ тяжелой степени тяжести зарегистрировано

увеличение системного уровня АСТ — в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) и ЛДГ — в 1,4 раза ( $p > 0,05$ ). Подобные изменения у 3-й группы, вероятно, обусловлены развитием системных осложнений, таких как хроническое легочное сердце, легочная гипертензия. Полученные результаты доказывают малоинформативность "основной" биологической среды — крови в диагностике ХОБЛ.

В табл. 2 представлена динамика содержания кальция, магния, железа, ЛДГ, АСТ, АЛТ в слюне у больных с обострением ХОБЛ, курящих лиц без симптомов ХОБЛ и здоровых добровольцев. Сравнительный анализ биохимического профиля слюны продемонстрировал существенные сдвиги для магния, железа и ЛДГ у больных с обострением ХОБЛ и курящих лиц, а содержание кальция, АСТ, АЛТ в слюне не отличалось от контроля.

Наиболее выраженное снижение слюварного магния зарегистрировано при обострении ХОБЛ средней степени тяжести (в 2,2 раза) и на фоне тяжелых нарушений бронхиальной проходимости (в 2,7 раза) по сравнению с нормативами контроля. Следует отметить, что и в группе курящих лиц без проявлений ХОБЛ имеет место дефицит магния в слюне, что, вероятно, может служить ранним диагностическим критерием хронического воспаления в бронхах.

Концентрация общего железа в слюне достоверно повышалась во 2-й (в 2 раза) и 3-й группах (в 1,6 раза) относительно контроля. У курящих лиц без симптоматики ХОБЛ изменений слюварного железа не зарегистрировано.

Мобильность ЛДГ в секрете ротовой полости при обострении ХОБЛ носила разнонаправленный харак-

**Таблица 2**  
**Биохимические параметры слюны здоровых лиц, курильщиков без проявлений ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ, М ± т**

Показатель	Здоровые (n = 28)	Курильщики (n = 25)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 25)
Кальций, ммоль / л	1,31 ± 0,05	1,26 ± 0,06	1,53 ± 0,07	1,37 ± 0,05	1,16 ± 0,08
Магний, ммоль / л	0,63 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,49 ± 0,05*	0,29 ± 0,02**	0,23 ± 0,02**
Железо, мкмоль / л	5,94 ± 0,21	6,83 ± 0,46	8,43 ± 0,40	11,66 ± 0,4*	9,57 ± 0,48*
ЛДГ, и / 1	155,7 ± 21,4	282,3 ± 37,4*	529,4 ± 49,6**	467,2 ± 32,9**	101,3 ± 5,96*
АЛТ, и / 1	20,6 ± 2,3	30,5 ± 3,9	48,8 ± 3,9	40,3 ± 5,8	39,3 ± 2,6
АСТ, и / 1	44,9 ± 4,1	54,1 ± 4,8	51,4 ± 4,6	61,3 ± 8,9	64,4 ± 7,3

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

тер, что связано со степенью выраженности обструктивных нарушений. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания в период активации воспаления уровень ЛДГ в слюне достоверно повышался по сравнению с контрольной группой. Однако для пациентов с тяжелым течением ХОБЛ было зарегистрировано достоверное снижение саливарной концентрации данного фермента.

Подтверждение значимости биохимического тестирования слюны для диагностики воспаления и оценки тяжести обструктивных нарушений у больных ХОБЛ было бы не полным без уточнения корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами секрета ротовой полости и ОФВ<sub>1</sub>. Линейная связь зарегистрирована между содержанием саливарного магния и ОФВ<sub>1</sub> у больных со средней степенью тяжести ХОБЛ ( $r = +0,39$ ) и на фоне тяжелых нарушений ( $r = +0,46$ ). При легком течении ХОБЛ и у курильщиков без признаков заболевания взаимосвязи между ОФВ<sub>1</sub> и уровнем магния в слюне терялись ( $r = +0,12$  и  $r = +0,09$ , соответственно). О глубине нарушений метаболизма магния может свидетельствовать положительная корреляция между содержанием циркулирующего магния и ОФВ<sub>1</sub> при ХОБЛ тяжелой степени тяжести ( $r = +0,42$ ).

Отрицательная корреляционная зависимость выявлена между концентрацией железа в слюне и скоростью выдыхаемого воздуха за 1-ю с во 2-й группе пациентов ХОБЛ ( $r = -0,46$ ). У больных с легким и тяжелым течением заболевания взаимосвязи между этими показателями имели слабовыраженный характер ( $r = -0,19$ ;  $r = -0,15$ , соответственно). Так же как и для системного магния, выявлена умеренная корреляция между содержанием железа в крови и ОФВ<sub>1</sub> у больных с тяжелым течением ХОБЛ ( $r = +0,39$ ).

Изменения биохимического состава слюны у больных с обострением ХОБЛ на фоне видимого "благополучия" циркулирующих биохимических компонентов могут свидетельствовать о нарушении равновесия между протективной и агрессивной функциями секрета ротовой полости, что, вероятно, определяет неблагоприятные "последствия" как для крови, так и в отношении респираторного тракта. Влияние измененного биохимического состава слюны на процесс прогрессирования хронического воспаления при ХОБЛ, следует рассматривать в комплексе с особенностями функционирования ГСБ (табл. 3).

Отмечено, что существенные изменения функциональной активности ГСБ сопряжены со средней и тяжелой степенью тяжести ХОБЛ. Так, для магния зарегистрировано значительное повышение активности и снижение проницаемости ГСБ: у больных 2-й группы КР — 210,4 %, 3-й группы КР — 253,4 %. Такой тип нарушений функции ГСБ для магния может отражать ограничение защитных возможностей секрета ротовой полости и служить критерием прогрессирования хронического воспаления и нарушений бронхиальной проходимости.

Другим отличительным типом дисфункции ГСБ явилось ослабление его активности и усиление проницаемости для катионов железа. Накопление саливарного железа, вероятно, может выполнять функцию "депо" для дополнительного перераспределения железа в кровь, как ответный шаг на усиление тканевой гипоксемии. Следует отметить, что умеренное изменение активности ГСБ для железа определяется даже при минимальной степени тяжести ХОБЛ в период обострения (снижение КР на 28,6 %), что, вероятно, может свидетельствовать о растормаживании свободнорадикальных процессов [4]. Более выраженное снижение активности ГСБ для катионов железа выявлены у больных со средним (на 49,8 %) и тяжелым течением (на 36,9 %) заболевания в период обострения.

Таким образом, повышенная экскреция железа слюной и нарастание проницаемости ГСБ для данных катионов, с одной стороны, могут быть отнесены к разряду положительных компенсаторных реакций, поддерживающих равновесие внутренней среды организма в условиях недостатка одного из важнейших элементов "жизни" — кислорода, а с другой стороны, косвенно отражать выраженность оксидативного стресса.

Зарегистрированы изменения активности ГСБ у больных с обострением ХОБЛ и при анализе ферментов. Установлено повышение проницаемости ГСБ для ЛДГ у курильщиков без проявлений ХОБЛ, больных 1-й и 2-й групп, что может отражать напряженность системных физиологических реакций организма, требующих дополнительных субстратов для реализации энергетических процессов в условиях снижения доставки кислорода к тканям, что согласуется с данными литературы [8]. Противоположный характер изменений выявлен у больных с тяжелым течением ХОБЛ. У данной категории пациентов

Таблица 3

Коэффициенты распределения для биохимических показателей при ХОБЛ и у здоровых лиц

КР	Здоровые (100 %)	Курильщики	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Кальций	1,63	1,70 (104,2)	1,32 (80,9)	1,54 (94,4)	1,71 (104,9)
Магний	1,44	2,09 (145,1)	1,88 (130,6)	3,03 (210,4)	3,65 (253,4)
Железо	2,17	1,98 (91,2)	1,55 (71,4)	1,09 (50,2)	1,37 (63,1)
ЛДГ	0,96	0,46 (47,9)	0,30 (31,3)	0,40 (41,6)	2,06 (214,5)
АЛТ	1,2	0,93 (83)	0,73 (65,1)	0,94 (83,9)	0,93 (83,1)
АСТ	0,71	0,65 (91,5)	0,66 (92,9)	0,58 (81,6)	1,27 (178,8)

Примечание: в скобках — проценты.

обнаружено усиление активности и снижение проницаемости ГСБ для ЛДГ на фоне ее сливарного дефицита и системного повышения. Полученные результаты, вероятно, характеризуют выраженные нарушения как функции, так и морфологии жизненно важных органов (сердце, печень, почки, мозг), развивающихся не только в результате кислородного "голодания" и анаэробного гликолиза, но и в ответ на повреждающее действие оксиредуктаз. Можно предположить, что в этих условиях сливарный барьер ограничивает поступление ЛДГ в кровь, что обеспечивает некоторое снижение активности энзима на системном уровне. Кроме того, выявлены существенные изменения функции ГСБ в отношении АСТ, но только при тяжелом течении ХОБЛ. Зарегистрировано повышение активности ГСБ и снижение его проницаемости для АСТ, что может свидетельствовать о глубине системных "поломок".

Обобщая результаты сравнительной оценки функционирования ГСБ для некоторых биохимических компонентов у больных с обострением ХОБЛ, мы обратили внимание на разнонаправленные сдвиги. Наиболее выраженные изменения функции ГСБ сочетаются с прогрессированием бронхиальной обструкции. В случае ограничения проницаемости ГСБ в отношении биохимических компонентов можно думать о снижении его компенсаторных резервов для крови, что характеризует высокий риск развития системных осложнений. С другой стороны, повышение буферной функции ГСБ свидетельствует о гомеостатирующей роли слюны с переходом биохимического состава крови на новый уровень и о потере секретом ротовой полости местных протективных функций, что может влиять на активность топического воспаления.

Таким образом, изменения активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных ХОБЛ отражают тяжесть нарушений адаптационных процессов и определяют новый уровень гомеостатирования крови слюной, что может служить одним из звеньев патогенеза хронического воспаления и бронхиальной обструкции. Оценка функциональной активности ГСБ позволяет уточнить степень резервных возможностей и устойчивости компенсаторных реакций организма, прогнозировать формирование и прогрессирование хронического воспаления и бронхообструктивных нарушений у курильщиков без симптомов ХОБЛ и больных с обострением ХОБЛ.

## Выводы

1. У курящих лиц без симптомов заболевания и больных ХОБЛ нарушается оптимальный биохимический состав слюны и изменяется функциональная активность гематосаливарного барьера, что подчеркивает патогенетическую роль данного барьера в неуклонном прогрессировании воспаления и нарушений проходимости дыхательных путей.

2. Ранним критерием хронического воспаления бронхов на фоне курения и прогностическим маркером прогрессирования бронхообструктивных нарушений у больных ХОБЛ может служить нарастающее повышение активности гематосаливарного барьера в отношении магния на фоне его сливарного дефицита.
3. Прогрессирующее усиление буферной функции (проницаемости) ГСБ в отношении катионов железа на фоне повышения продукции сливарного железа может характеризовать процесс активации воспаления и ухудшения бронхиальной проходимости у больных с обострением ХОБЛ. У курильщиков и больных с обострением ХОБЛ легкой и средней степени тяжести буферная функция ГСБ в отношении ЛДГ усиливается, при тяжелом течении болезни — теряется.
4. Разнонаправленные сдвиги функциональной активности ГСБ в отношении некоторых биохимических параметров у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести и курящих лиц позволяют прогнозировать развитие и темпы прогрессирования воспаления, бронхиальной обструкции и определять объем противовоспалительной терапии.

## Литература

1. Григорьев И.В., Чиркин А.А. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний. Клини. лаб. диагн. 1998; 6: 18–20.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико-биохимический аспект). Н.Новгород; 1994, 95.
4. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1998, 92–110.
5. Уланова Е.А., Григорьев И.В., Новикова И.А. Гематосаливарные механизмы регуляции при ревматоидном артрите. Тер. арх. 2001; 11: 92–94.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
7. Nagler R., Lischinsky S., Diamond E. et al. Effect of cigarette smoke on salivary proteins and enzyme activities. Arch. Biochem. Biophys. 2000; 379 (2): 229–236.
8. Schmekel B., Ahlner J., Malmstr M., Vengr P. Eosinophil cationic protein (ECP) in saliva: a new marker of disease activity in bronchial asthma. Respir. Med. 2001; 95 (8): 670–675.
9. Winkler O., Hadnagy W., Idel H. Cytokines detectable in saliva of children as appropriate markers of local immunity of the oral cavity — an approach for the use in air pollution studies. Int. J. Hyg. Environ. Hlth 2001; 2: 181–84.

Поступила 16.12.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-036.12-07:[616.15::616.316-008.8]-074

Н.Н.Вавилова, Е.В.Колотова

## Эргоспирометрические критерии течения хронической обструктивной болезни легких

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

N.N.Vavilova, E.V.Kolotova

## Ergospirometric criteria of chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

Lung function and physical capacity of 27 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable period and exacerbation were monitored. The purpose was to determine ergospirometric criteria of changes in respiratory function under maximal muscular exertion. We used "Ergopneumotest" equipment (Erich Jaeger, Germany). We investigated physical tolerance and cardiorespiratory capacity, ventilation, hemodynamic parameters, and gas exchange with analysis of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> in the exhaled air. Adaptive capability of O<sub>2</sub> transport system in exacerbation of COPD depended on the disease severity.

### Резюме

Проведен мониторинг функции внешнего дыхания (ФВД) и физической работоспособности у 27 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в фазе ремиссии и обострения заболевания. Цель: определить эргоспирометрические признаки изменений функционального состояния дыхательной системы при максимальной мышечной деятельности в динамике. Исследования проводились на аппарате "Эргопневмотест" (Эрих Егер, Германия). Определялась толерантность к физической нагрузке и ее максимальное кардиореспираторное обеспечение с оценкой деятельности аппарата вентиляции, гемодинамики и газообмена с анализом выдыхаемого воздуха по O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>. Адаптационные возможности системы транспорта кислорода у больных по мере прогрессирования ХОБЛ изменяются в зависимости от степени тяжести заболевания.

Эргоспирометрическое тестирование изменений легочного газообмена во время физической нагрузки позволяет выявить наиболее ранние изменения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1]. Динамическая оценка эффективности газообменной функции легких, наряду с определением физической работоспособности, может служить критерием прогрессирования заболевания. С этой точки зрения наиболее важным является сопоставление исходных уровней газов крови, ФВД и физической работоспособности с их изменениями при текущем обострении [2]. Однако в клинической практике чаще оперируют данными ограничения привычного уровня физической активности пациентов, чем количественными критериями снижения работоспособности. В этой связи, при оценке клинической ситуации в тактике ведения больных с обострением ХОБЛ необходим учет способности пациента к выполнению физической нагрузки, достигнутого уровня газообмена.

В ходе настоящего исследования нами проведен мониторинг ФВД и физической работоспособности у больных ХОБЛ в фазе ремиссии и обострения заболевания с целью определения эргоспирометрических признаков изменений функционального состояния системы транспорта кислорода при максимальной мышечной деятельности в зависимости от степени тяжести заболевания.

### Объект и методы обследования

Комплексное клиничко-функциональное обследование проведено у 27 больных, которым в соответствии с экспертной оценкой был выставлен диагноз ХОБЛ легкого (I стадия) и среднетяжелого (II стадия) течения заболевания (основная группа,  $n = 14$ ) и 0 стадии ХОБЛ (группа повышенного риска,  $n = 13$ ). Группа сравнения состояла из 27 здоровых лиц. Показатели антропометрии данных лиц достоверно не отличались от среднегрупповых значений обследованных больных.

По протоколу исследований проводилось парное тестирование у одних и тех же больных в фазе ремиссии (первичное обследование) и умеренного неосложненного обострения заболевания в интервале 3–4 нед. (повторное обследование).

Вентиляционная функция легких изучалась методами спирометрии на аппарате "Ultrascreen" ("Erich Jaeger", Германия) с определением параметров форсированного выдоха. Велоэргометрическое исследование с субмаксимальными физическими нагрузками проводилось в конце 1-й нед. пребывания в стационаре при стабилизации основных параметров вентиляции и гемодинамики с учетом клинических и электрокардиографических противопоказаний для проведения нагрузочного теста, при соблюдении общих требований. Абсолютные и относительные противопоказания к тестированию и состоянию, тре-

бующие особого внимания и предосторожности, учитывались на основе рекомендаций Американского торакального общества (2000, 2003) [3, 4].

Эргоспирометрия проводилась на аппарате "Ergopneumotes" OM/05-Ц ("Erich Jaeger", Германия). Определялись толерантность к физической нагрузке и ее максимальное кардиореспираторное обеспечение с оценкой деятельности аппарата вентиляции, гемодинамики и газообмена с анализом выдыхаемого воздуха по  $O_2$  и  $CO_2$ . Для определения физической работоспособности использовался тест на велоэргометре ЭР/2. Физическая нагрузка задавалась в положении сидя под контролем мониторной электрокардиографии и контролем артериального давления по Короткову. В разработанном нами методе тестирования использовалась нагрузка возрастающей мощности, стандартизированная по отношению к должной аэробной мощности для индивидуума данного пола, возраста и массы тела [5].

Анализ максимальных абсолютных и относительных величин системы транспорта кислорода проводился по максимальному потреблению кислорода ( $PO_2$ ), метаболической интенсивности (Мет). Оценивалось функциональное аэробное несоответствие (ФАН), указывающее на отклонение аэробной мощности от нормальных значений. Расчетным методом определялось дополнительное выведение  $CO_2$  за время работы ( $BCO_{2\text{доп}}$ ), анаэробная фракция работы (ААФ) и суммарная величина анаэробной работы ( $PO_2A$ ), характеризующие анаэробные механизмы энергообеспечения. В процессе исследования определялся дыхательный коэффициент (ДК) — показатель объема выдыхаемого  $CO_2$  к объему поглощаемого  $PO_2$ .

Газотранспортная деятельность определялась по минутному объему дыхания (МОД) и кислородному пульсу (КП) на высоте нагрузки. В процессе исследования регистрировалась максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) и определялась хронотропная реакция сердца ( $\Delta\text{ЧСС} / \text{Мет}$ ). Физическая работоспособность оценивалась в единицах работы (W) и мощности ( $\dot{W}$ ). Экономичность мышечной деятельности оценивалась по кислородной стоимости выполненной работы ( $PO_2 / W$ ).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики. Достоверность различий показателей между группами больных ХОБЛ и данными здоровых лиц определялась с помощью непарного t-критерия Стьюдента, в группах в различные фазы заболевания — с помощью парного t-критерия Стьюдента.

## Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей ФВД у больных ХОБЛ по данным форсированного выдоха определялась при ремиссии и обострении заболевания. По данным спирометрии у больных группы риска развития ХОБЛ при обострении заболевания было отмечено

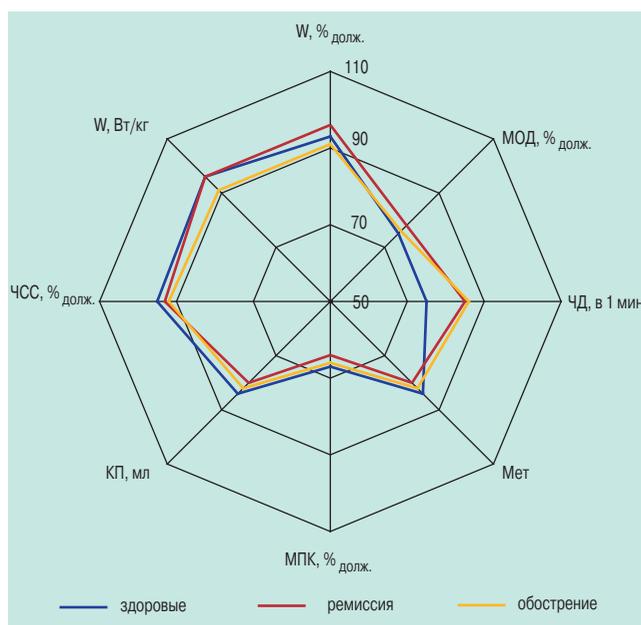


Рис. 1. Динамика эргоспирометрических показателей больных ХОБЛ 0-й стадии заболевания

ухудшение пиковой объемной скорости выдоха с  $9,3 \pm 0,76$  до  $8,7 \pm 0,71$  л / с ( $p < 0,05$ ), в то время как у больных 1–2 стадии ХОБЛ отмечена статистически недостоверная тенденция к снижению данного показателя (соответственно, с  $6,9 \pm 1,19$  до  $5,5 \pm 0,88$  л / с,  $p < 0,05$ ) по сравнению с фазой ремиссии.

Показатели физической работоспособности, вентиляции, гемодинамики и газообмена у обследованных больных, полученные в процессе тестирования в фазу ремиссии и при обострении заболевания, представлены на рис. 1 и 2.

Проведенные исследования функционального состояния системы транспорта кислорода у больных

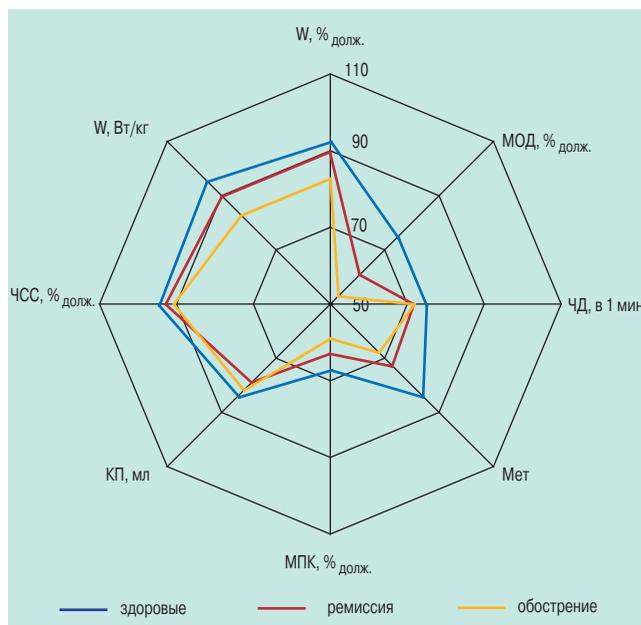


Рис. 2. Динамика эргоспирометрических показателей больных ХОБЛ I–II стадии заболевания

0-й стадии ХОБЛ показали отсутствие достоверного различия уровня физического состояния больных по сравнению с показателями здоровых лиц (рис. 1). Уровень ФАН<sub>долж.</sub> в различные фазы заболевания составил в пределах 34–36 % ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что поддержание высокого уровня работоспособности достигалось нерациональным режимом функционирования аппарата вентиляции. У больных 0-й стадии ХОБЛ как в фазу ремиссии, так и в фазу обострения высокий уровень МОД на высоте физической нагрузки обеспечивался более высокой частотой дыхания (ЧД) по сравнению с уровнем здоровых лиц (соответственно,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ). В фазу ремиссии и обострения заболевания ЧД на высоте физической нагрузки составила  $36,9 \pm 1,30$  и  $36,52 \pm 1,39$  в 1 мин ( $p > 0,05$ ). При этом дыхательный эквивалент по кислороду был достоверно выше, чем у здоровых лиц.

В динамике заболевания абсолютные и относительные показатели толерантности к физической нагрузке больных в фазу обострения были значительно ниже (табл. 1). В среднем по группе максимальный уровень выполненной нагрузки, выраженный в ваттах и в %<sub>долж.</sub>, достоверно снизился на 5,2 и 5,3 %, соответственно.

Достоверное снижение толерантности к физической нагрузке в динамике заболевания (рис. 1) не сопровождалось ухудшением гемодинамики при достижении максимального потребления кислорода (МПК). Достигнутый уровень ЧСС и величина КП (мл) на высоте нагрузки в различные фазы заболевания достоверно не различались. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных 0-й стадии ХОБЛ в фазу ремиссии заболевания не увеличивается производительность сердечно-сосудистой системы за счет ударного объема крови. Анализ данных эргоспирометрии в динамике позволяет предположить, что снижение толерантности к физической нагрузке в фазу обострения заболевания больных 0-й стадии ХОБЛ в большей степени связано с наруше-

нием экономичности мышечной деятельности, весьма характерным признаком которого являлось повышение  $\text{PO}_2 / \dot{W}$  (мл / кДж), в то время как показатели газообмена, выраженные в единицах  $\text{Met}$ , суммарного потребления кислорода ( $\text{PO}_2\text{T}$ , л) и выведения углекислого газа за время тестирования ( $\text{VCO}_2\text{T}$ , л), достоверно не изменились (табл. 1).

Таким образом, в целом можно констатировать, что выявленное преодоление 5%-ного барьера вариативности максимальной нагрузки больных 0-й стадии ХОБЛ означает умеренное ухудшение состояния физической работоспособности. При мониторинге заболевания оптимальным является выбор 1–2 нагрузочных параметров, определяемых методом велоэргометрии с целью оценки физической работоспособности.

Сравнительный анализ показателей физической работоспособности и кардиореспираторного обеспечения максимального уровня метаболизма у больных I–II стадиями ХОБЛ, полученных в процессе тестирования, представлен на рис. 2. Изменения вентиляции, гемодинамики и газообмена больных основной группы соответствовали уровню их энергообмена во время мышечной деятельности и были достоверно ниже показателей здоровых лиц (табл. 2).

Несмотря на отсутствие выраженных изменений в респираторном статусе больных I–II стадиями ХОБЛ в фазу обострения, при динамическом наблюдении достоверно изменилось функциональное состояние системы транспорта кислорода по сравнению с данными, полученными в фазу ремиссии заболевания. Из данных табл. 2 видно, что суммарное потребление кислорода и выведение углекислого газа за время тестирования достоверно снизилось в период обострения ( $p < 0,05$ ). В среднем по группе  $\text{PO}_2\text{T}$  (л) и  $\text{VCO}_2\text{T}$  (л) снизились на 10,2 и 11,1 %, соответственно, по сравнению с исходными данными.

Для достижения максимального уровня газообмена, при низких показателях минутного объема развиваемой вентиляции, увеличилась нагрузка на

**Таблица 1**  
*Динамика максимальных показателей работоспособности, потребления кислорода и суммарных показателей газообмена в процессе тестирования у пациентов 0-й стадии ХОБЛ*

Показатель	Здоровые	Группа повышенного риска		
		ремиссия	обострение	$p$
ОФВ <sub>1</sub> , л	$3,93 \pm 0,37$	$4,1 \pm 0,39$	$3,9 \pm 0,34$	$> 0,05$
W, кДж	$62,03 \pm 4,39$	$62,37 \pm 4,55$	$57,56 \pm 4,91$	$> 0,05$
$\dot{W}$ , Вт	$205,56 \pm 10,05$	$207,66 \pm 11,61$	$197,04 \pm 12,64$	$< 0,05$
$\dot{W}$ , Вт / кг	$2,90 \pm 0,10$	$2,86 \pm 0,21$	$2,74 \pm 0,21$	$> 0,05$
$\dot{W}$ , % <sub>долж.</sub>	$92,98 \pm 2,35$	$96,43 \pm 4,01$	$91,42 \pm 4,79$	$< 0,05$
$\text{PO}_2$ , л	$2,10 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,11$	$2,07 \pm 0,15$	$> 0,05$
$\text{PO}_2 / \dot{W}$ , мл / кДж	$31,2 \pm 3,00$	$34,9 \pm 2,17$	$37,3 \pm 1,36^{**}$	$< 0,01$
$\text{PO}_2\text{T}$ , л	$16,59 \pm 0,84$	$16,83 \pm 0,77$	$16,63 \pm 1,14$	$> 0,05$
$\text{VCO}_2\text{T}$ , л	$17,07 \pm 0,85$	$18,25 \pm 0,85$	$18,34 \pm 0,85$	$> 0,05$
$\text{VCO}_2\text{допT}$ , л	$3,46 \pm 0,26$	$4,20 \pm 0,41$	$3,84 \pm 0,35$	$> 0,05$

Примечание: \* — здесь и далее достоверные различия показателей здоровых лиц и больных: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Таблица 2

Максимальные показатели кардиореспираторной системы на высоте нагрузки и суммарные показатели газообмена у больных I–II стадиями ХОБЛ в динамике заболевания

Показатель	Здоровые	Основная группа		
		ремиссия	обострение	p
ОФV <sub>1</sub> , л	3,93 ± 0,37	2,7 ± 0,33	2,4 ± 0,37	> 0,05
W, кДж	62,03 ± 4,39	49,63 ± 4,03	44,42 ± 5,05*	> 0,05
Ẇ, Вт	205,56 ± 10,05	207,66 ± 11,61	164,07 ± 13,42*	> 0,05
Ẇ, Вт / кг	2,90 ± 0,10	2,66 ± 0,20	2,61 ± 0,22	> 0,05
Ẇ, % <sub>допж.</sub>	92,98 ± 2,35	90,62 ± 4,66	83,84 ± 4,47	> 0,05
ПО <sub>2</sub> , л	2,10 ± 0,10	1,65 ± 0,11*	1,51 ± 0,16**	> 0,05
ПО <sub>2</sub> , мл / кг	29,48 ± 1,05	25,71 ± 1,74	24,02 ± 2,42*	> 0,05
Мет	8,42 ± 0,30	7,35 ± 0,50	6,85 ± 0,69*	> 0,05
ФАН	0,33 ± 0,02	0,37 ± 0,04	0,41 ± 0,06	> 0,05
ВСО <sub>2</sub> доп, л	0,60 ± 0,05	0,38 ± 0,05*	0,36 ± 0,11*	> 0,05
ДК	1,13 ± 0,02	1,15 ± 0,03	1,11 ± 0,02	> 0,05
ЧСС, в 1 мин	161,93 ± 1,95	152,79 ± 2,65*	151,54 ± 3,76*	> 0,05
КП, мл	13,59 ± 0,66	11,40 ± 0,76	13,11 ± 0,82	> 0,05
ΔЧСС / Мет	10,03 ± 0,36	10,01 ± 1,09	11,45 ± 1,17	< 0,05
ЧД, в 1 мин	32,34 ± 0,79	31,64 ± 0,72	31,78 ± 1,76	> 0,05
МОД, л	64,98 ± 3,20	54,85 ± 3,43	48,28 ± 3,82*	< 0,05
ААФ, %	16,1 ± 1,50	11,44 ± 2,41	14,08 ± 2,40	> 0,05
ПО <sub>2</sub> / W, мл / кДж	31,2 ± 3,00	36,4 ± 2,70	34,9 ± 2,17	> 0,05
ПО <sub>2</sub> A, л	-1,94 ± 0,14	-1,93 ± 0,20	-1,53 ± 0,18	> 0,05
ПО <sub>2</sub> T, л	16,59 ± 0,84	14,30 ± 1,20	12,44 ± 1,43*	< 0,05
ВСО <sub>2</sub> T, л	17,07 ± 0,85	15,45 ± 1,30	13,41 ± 1,59	< 0,05
ВСО <sub>2</sub> допT, л	3,46 ± 0,26	2,68 ± 0,32	2,67 ± 0,74	> 0,05

работу сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствовало снижение МОД на 13,2 % и повышение хронотропной реакции (ΔЧСС / Мет) на 11,1 % по сравнению с эргоспирометрическими значениями, полученными в фазе ремиссии заболевания.

Таким образом, при проведении оперативного контроля с применением эргоспирометрии у больных I–II стадиями ХОБЛ необходимо сопоставить изменения данных физической работоспособности с учетом динамики 2–3 количественных (МОД, Мет) и качественных показателей (ΔЧСС / Мет) реакции кардиореспираторной системы при мышечной деятельности. Преодоление 10%-ного барьера по ПО<sub>2</sub> и ВСО<sub>2</sub> и 15%-ного барьера по МОД является объективным критерием в комплексной оценке клинико-функционального статуса пациента с точки зрения доказательной медицины [6, 7]. Сравнительный анализ данных эргоспирометрии, полученных М.Г. Гуревой и соавт. (1997), свидетельствует о более значительном ухудшении адаптационных возможностей к физической нагрузке больных бронхиальной астмой (БА) в фазе обострения [8]. При этом авторы обследовали две различные группы больных — с обострением и вне обострения заболевания. Наши данные о менее выраженной динамике у больных ХОБЛ можно объяснить как отличиями в характере течения ХОБЛ и БА, так и использованной технологией эксперимента с применением парного тестирования у одних и тех же больных.

Проводя анализ полученных данных по динамике эргоспирометрических показателей больных ХОБЛ в различные стадии заболевания можно сделать следующие выводы:

1. Применение велоэргометрического тестирования у больных ХОБЛ должно стать неотъемлемой частью исследования функционального состояния кардиореспираторной системы на всех стадиях развития заболевания. Использование теста с нагрузкой ежеминутно возрастающей мощности позволяет определить уровень физической готовности больных ХОБЛ как в фазу ремиссии, так и в период умеренного обострения, что является необходимым для уточнения прогноза течения заболевания.
2. По данным эргоспирометрии установлено, что наиболее чувствительным маркером обострения у больных повышенного риска развития ХОБЛ является снижение мощности выполненной нагрузки (Вт) на 5 % и повышение кислородной стоимости работы (мл / кДж) на 10 % и более.
3. У больных легкой и среднетяжелой стадиями ХОБЛ при велоэргометрии необходимо определение максимального уровня вентиляции, газообмена и достигнутой ЧСС. При этом информативными критериями положительной динамики в фазе становления ремиссии заболевания является повышение данных показателей более, чем на 10–15 % от исходного уровня.

## Литература

1. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Проблемы функционального диагноза и эргоспирометрия у больных ХОЗЛ. Пульмонология 1996; 3: 13–20.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЗ РФ, НИИ пульмонологии МЗ РФ; 2004.
3. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000;161 (1): 309–329.
4. ATS / ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003;167: 211–277.
5. Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Дозированная велотерапия в реабилитации больных хроническим бронхитом: Метод. рекомендации: Благовещенск; 1991.
6. Вавилова Н.Н. Воспроизводимость показателей энергодеятельности и газообмена у здоровых лиц и больных хроническим бронхитом. В кн.: Сборник резюме 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания, Киев 9–12 окт. 1990 г. Киев; 1990. № 963.
7. Вавилова Н.Н. Воспроизводимость и повторяемость эргоспирометрических параметров у здоровых людей. Бюл. физиол. и патол. дыхания 1999; 5: 24–27.
8. Гиреева М.Г., Эседов Э.М., Абдулматихов Д.Д., Алиев Т.С. Сравнительный анализ адаптационных возможностей к физической нагрузке у больных бронхиальной астмой в фазе ремиссии и обострения. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1997. № 0028.

Поступила 15.03.06

© Вавилова Н.Н., Колотова Е.В., 2006

УДК 616.24-036.12-072.7

## Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких

Кафедра госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, Городская многопрофильная больница № 2, г. Санкт-Петербург

*P.K.Yablonsky, G.V.Nikolaev, T.A.Filippova, A.M.Petrunkin*

## Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for surgical reduction of lung volume

### Summary

The article presents review of literature on selection criteria of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for surgical reduction of lung volume (SRLV). The main criteria are radiological methods, such as routine chest X-ray examination and lung computed tomography, functional status, gas exchange, physical tolerance of the patients. Prognostic factors have been analyzed as well. The authors emphasize that nowadays there is the initial stage of SRLV implication in severe COPD patients. Indications and contraindications for this method need further specification. Additional randomized trials have to be performed to determine the role of SRLV in the management of COPD patients.

### Резюме

В статье представлен обзор литературы по критериям отбора больных ХОБЛ для хирургической редукции объема легких (ХРОЛ), среди которых основное место занимают лучевые методы диагностики — рентгенография и компьютерная томография легких; функциональные критерии, показатели газового состава крови, переносимость больными физических нагрузок. Анализируются факторы, определяющие прогноз операции. Авторы подчеркивают, что ХРОЛ в лечении тяжелой стадии ХОБЛ пока находится на начальном этапе внедрения в клиническую практику. Показания и противопоказания к данному методу продолжают уточняться. Для уточнения места ХРОЛ в лечении больных ХОБЛ необходимы дополнительные рандомизированные исследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных нозологических форм среди пациентов пульмонологического профиля [1]. В России этой патологией страдает свыше 11 млн людей, а в структуре причин летальности ХОБЛ занимает 4–5-е место, после сердечной патологии, рака легкого и церебральных сосудистых заболеваний [2, 3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ — единственная из причин смертности, частота которой продолжает возрастать.

Несмотря на колоссальный прогресс в области диагностики, стадирования, фармакотерапии ХОБЛ, внедрения многочисленных образовательных программ добиться значимого прогресса в лечении больных тяжелыми формами заболевания не удастся. Неуклонно прогрессирующее течение болезни приводит к разрушению альвеол и диффузной эмфизематозной перестройке легких. В такой ситуации консервативные мероприятия, как правило, мало эффективны.

Патофизиологические аспекты развития дыхательной недостаточности у больных с тяжелым течением ХОБЛ тесно связаны с патоморфологическими изменениями в легких. Известно, что ухудшение бронхиальной проходимости как основной патогенетический фактор при диффузной эмфиземе определяет степень дыхательной недостаточности. Необратимая бронхиальная обструкция развивается вследствие нарушения эластического каркаса лег-

ких, поддерживающего в норме проходимость мелких дыхательных путей [4]. Кроме того, потеря эластичности легочной паренхимы приводит к экспираторному коллапсу мелких бронхов, и как следствие, увеличению внутриальвеолярного давления, разрушению альвеол и накоплению воздуха в легких [5]. Высокий объем малоэластичного легкого, который значительно превышает объем грудной клетки, приводит к повышению работы диафрагмы, дисфункции дыхательной мускулатуры, что приводит к развитию дыхательной недостаточности.

В отличие от ситуации с первичной эмфиземой, которая наблюдается у больных с недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина, эмфизема при ХОБЛ имеет, как правило, гетерогенный (неравномерный) характер. Чаще разрушаются периферические отделы легкого, так называемый "плащ", а зоны, расположенные ближе к корню, сохраняются малоизмененными, но оказываются сдавленными снаружи. В результате возникает вентиляционно-перфузионный дисбаланс, когда наиболее вентилируемые участки легких кровоснабжаются плохо, и наоборот, хорошо кровоснабжаемые зоны практически не вентилируются [6].

Возможность хирургической коррекции перечисленных патогенетических механизмов была разработана впервые в 1957 г. *O.C.Brantigan u E.A.Mueller* [7], предложивших в качестве лечебной меры у подобных больных иссечение "плаща" легкого. В дальнейшем этот метод получил название хирургической редукции объема легких (ХРОЛ) или редукционной

пневмопластики. Ввиду высокой операционной летальности, достигавшей 20 %, до середины 90-х годов, эти операции выполнялись крайне редко. Клиническое внедрение метода началось только после опубликования *J.D. Cooper et al.* [8] результатов 20 успешных двусторонних ХРОЛ с усовершенствованной техникой легочного шва. Среди положительных эффектов ХРОЛ выделяют следующие: восстановление эластического каркаса легкого; улучшение вентилиционно-перфузионных соотношений и диастолической функции правого желудочка, повышение эффективности работы дыхательной мускулатуры [9]. Работы, посвященные хирургическому лечению ХОБЛ, осложненной тяжелой дыхательной недостаточностью, свидетельствуют об улучшении качества жизни, функции внешнего дыхания (ФВД), увеличении диффузионной способности легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам после ХРОЛ [10–12]. Результаты мультицентрического исследования в 17 хирургических центрах, включавшего 1 218 пациентов, выявили преимущество редуцированной пневмопластики перед консервативными методами лечения тяжелых форм ХОБЛ у правильно отобранных кандидатов на операцию [13].

Практически все исследователи обращают внимание на первостепенное значение тщательного отбора больных для ХРОЛ. Тем не менее, как показывает анализ литературы, единства во взглядах на эту проблему пока нет. *R.D. Yusen et al.* [14], *P.A. Coris et al.* [15] считают, что хирургическому лечению подлежат пациенты с диффузной мелкобуллезной эмфиземой легких, страдающие инкурабельной инвалидизирующей одышкой и способные перенести хирургическое вмешательство. По мнению *T.R. Todd* [16], наиболее важным показанием для выбора хирургического метода лечения ХОБЛ является неравномерное распределение эмфиземы в легких. *F.C. Cordova et al.* [17] включили в программу отбора, в качестве необходимого условия для вмешательства, возможность прохождения больным предоперационной легочной реабилитации. В то же время *T.C. Mineo et al.* [18] полагают, что основными критериями к хирургическому лечению у таких больных могут быть: дыхательная недостаточность вследствие сдавления легкого крупными или гигантскими буллами, хронический нагноительный процесс в буллах, рецидивирующий спонтанный пневмоторакс.

Большинство авторов сходятся во мнении, что наряду с клиническими и функциональными показателями ключевым диагностическим тестом при отборе больных на ХРОЛ является последовательный анализ результатов 3 рентгенологических методов: рентгенографии грудной клетки в 3 проекциях, компьютерной томографии (КТ) легких в режиме высокого разрешения и перфузионной сцинтиграфии (ПС) легких.

Стандартная рентгенография грудной клетки позволяет уже на этапе первичного обследования определить кандидатов с выраженной гиперинфляцией

легких. Среди основных рентгенологических признаков диффузной эмфиземы выделяют такие, как равномерное повышение прозрачности легочных полей, увеличение межреберных промежутков, уплощение и снижение высоты куполов диафрагмы [19]. *R.M. Slone et al.* [20] предложили 5 степеней гиперинфляции легких, определяемой по стандартной рентгенографии грудной клетки при полном выдохе:

0-я степень — нормальная кривизна диафрагмы,

1–3-я степень — от умеренного снижения кривизны до уплощения диафрагмы,

4-я степень — купол диафрагмы изогнут вниз.

Эти исследователи рекомендуют также измерять подвижность диафрагмы при глубоком вдохе и выдохе. У кандидатов на ХРОЛ этот показатель составляет, как правило, менее 2 см.

С помощью КТ в режиме высокого разрешения уточняется локализация наиболее воздушных зон в легких. Денситометрическая плотность нормальной легочной ткани находится в пределах от 600 до 900 НУ. При эмфиземе этот показатель повышается до 900–1 000 НУ [21]. Кроме того, сравнение денситометрических показателей смежных участков легкого на вдохе и выдохе помогает определить не только перераздутые, но и плохо вентилируемые отделы [22]. Для оценки регионального снижения кровотока в программу исследований кандидатов включается ПС легких в прямой, боковой и задней проекциях. С целью одномоментного выявления зон ухудшения вентиляции и перфузии в легких целесообразно выполнить вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию. Однако ввиду использования радиоактивных аэрозолей этот метод не всегда доступен, и поэтому он не нашел пока широкого применения.

Одной из главных задач рентгенологических методов исследований у кандидатов на ХРОЛ является, с одной стороны, определение "зон-мишеней", то есть участков легких, подлежащих резекции, с другой стороны, оценка степени однородности эмфизематозных нарушений. *W. Wisser et al.* [23] для этого проводят спиральную КТ и денситометрию 3 горизонтальных срезов легких: 1-й — на уровне дуги аорты, 2-й — на 2 см ниже карины и 3-й — на 2 см выше купола диафрагмы. Исследователи предлагают сравнивать воздушность наиболее и наименее измененных экстраанатомических сегментов на исследуемых срезах легкого. Этот метод позволил выделить у кандидатов на ХРОЛ следующие типы эмфиземы: гомогенный, верхний, нижний, передний, задний, лобарный и распространенный. *R. Thurnheer et al.* [24] с аналогичной целью применяют похожую методику. Отчетливая разница по данным КТ между денситометрической плотностью, по крайней мере, в двух смежных анатомических сегментах каждого легкого свидетельствует о выраженной гетерогенности эмфиземы. Отличие плотности между двумя участками легкого, находящимися не в смежных сегментах, расценивается как умеренная гетерогенная эмфизема. Отсутствие значимой разницы в воздушности между

любыми выбранными сегментами в легком считается гомогенной эмфиземой. *K.Cederlund et al.* [25] для определения степени однородности эмфизематозной деструкции используют ПС легких. Измеряется соотношение перфузии верхней и нижней долей легкого. Если этот показатель находится в диапазоне 0,75–1,25, то эмфизема считается гомогенной, если вне указанного диапазона — гетерогенной.

Вопрос о целесообразности ХРОЛ при различных типах эмфиземы остается открытым. Некоторые авторы считают гетерогенные нарушения с преимущественным изменением в верхних отделах легких (верхний тип эмфиземы) положительным прогностическим фактором для ХРОЛ, а более выраженная эмфизема в нижних долях (нижний тип эмфиземы) или гомогенные нарушения — отрицательным [26, 27]. Пациенты с верхним типом эмфиземы в сочетании с низким уровнем переносимости максимальной физической нагрузки (< 25W для женщин, < 40W для мужчин) после ХРОЛ имели низкую госпитальную смертность, большую вероятность снижения одышки и улучшения функциональных параметров, чем больные с нижним типом эмфиземы и высоким уровнем переносимости максимальной физической нагрузки [28, 13]. По мнению *E.Ingenito et al.* [29], *K.Bloch et al.* [30], верхний тип эмфиземы ассоциируется с более коротким периодом функционального улучшения после ХРОЛ. В то же время, *W.Weder et al.* [31] показали возможность улучшения функции дыхания после ХРОЛ и при гомогенной эмфиземе. Исследователи сходятся во мнении, что благоприятный послеоперационный прогноз определяется не типом эмфиземы или локализацией регионального снижения перфузии и вентиляции, а наличием полноценных зон в легких [32, 14].

У части пациентов при рентгенологическом обследовании выявляются образования в легких. *S.Hazelrigg et al.* [33] доложили, что при рентгенографии грудной клетки у 39,5 % из 281 кандидата на ХРОЛ была выявлена, по крайней мере, одна тень в легких. У 6,4 % прооперированных больных при гистологическом исследовании верифицирован рак легкого.

Так как среди больных ХОБЛ преобладают курящие, логично предположить, что эти заболевания не редко могут протекать одновременно. Должны ли эти пациенты исключаться из списка кандидатов? *T.C.Ojo et al.* [34], *S.DeMeester et al.* [35], *C.Choong et al.* [36] опубликовали результаты успешных симультанных операций ХРОЛ и резекции легкого по поводу рака I стадии. *E.A.Sinjan. et al.* [9] доложили об улучшении качества жизни, показателей спирографии через 3 мес. после одномоментной левосторонней нижней лобэктомии и ХРОЛ у нескольких пациентов с IIb стадией плоскоклеточного рака легкого. По мнению *J.J.DeRose et al.* [37], хирургическое лечение ХОБЛ с одновременной резекцией легкого по поводу рака показана больным только с I стадией опухоли при условии выраженного снижения качества жизни вследствие эмфиземы. При ос-

тальных стадиях рака легкого хирургическое лечение ХОБЛ нецелесообразно ввиду плохого прогноза онкологического заболевания.

Функциональные критерии отбора больных для ХРОЛ уже разработаны в достаточной степени. Среди главных выделяют такие как: снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) после пробы с бронходилататором менее 40 %; уменьшение диффузионной способности легких в устойчивом состоянии менее 60 %; увеличение остаточного объема более 200 %; общей емкости легких более 120 %<sub>долж.</sub> [32].

Важными критериями считаются также показатели газового состава крови. Несмотря на одышку, у больных с тяжелой степенью ХОБЛ значения PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub> в крови в течение длительного периода могут оставаться в пределах нормы за счет компенсаторных механизмов — увеличения работы дыхательной мускулатуры, частоты сердечных сокращений, эритроцитоза [38]. Только крайнее ухудшение этих параметров — выраженная гипоксемия и гиперкапния при дыхании воздухом (PaO<sub>2</sub> < 50 мм рт. ст. и PaCO<sub>2</sub> > 50 мм рт. ст.) — рассматриваются как противопоказание для ХРОЛ [32].

Некоторые исследователи используют в качестве критерия отбора 6-минутный тест — максимальную дистанцию, которую может пройти пациент за 6 мин. Это простое исследование было впервые предложено для первичного отбора потенциальных реципиентов на трансплантацию легких. У кандидатов на ХРОЛ этот показатель находится, как правило, на уровне менее 400–450 м. При прохождении больным более длинной дистанции одышка чаще не носит инвалидизирующий характер, достаточный для мотивации оперативного лечения.

Целесообразность хирургического вмешательства при крайне резкой степени дыхательной недостаточности считается мало оправданной. Так при сравнении факторов прогноза после ХРОЛ было установлено, что наиболее неблагоприятными из них являются увеличение PaCO<sub>2</sub> в покое более 45 мм рт. ст., а также значение 6-минутного теста до операции менее 250 м. *D.Geddes et al.* [39] отметили высокую госпитальную смертность среди пациентов с исходным значением 6-минутного теста ниже 150 м и диффузионной способностью легких < 30 %<sub>долж.</sub> Рандомизированное мультицентрическое исследование также продемонстрировало высокую операционную смертность среди больных, у которых ОФВ<sub>1</sub> < 20 % сочетается с ΔLCO < 20 %<sub>долж.</sub> или гомогенным характером эмфиземы [28]. В виду высокого операционного риска *R.McKenna et al.* [26] исключают из списка кандидатов на ХРОЛ больных, находящихся на ИВЛ. В то же время, *J.Eugene et al.* [40] и другие сообщают об успешных результатах ХРОЛ у больных с исходным абсолютным значением ОФВ<sub>1</sub> менее 500 мл.

Другим важным прогностическим критерием принято считать легочную гипертензию, хотя в пограничных цифрах этого показателя авторы иногда

расходятся. Так, *F.C.Cordova et al.* [17] считают среднее давление в легочной артерии более 50 мм рт. ст. противопоказанием к ХРОЛ. Однако в большинстве хирургических центров увеличение систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст., а среднего до 35 мм рт. ст. является предельным для выполнения вмешательства [32].

Наряду с традиционными методами исследований у кандидатов на ХРОЛ уточняется степень одышки и снижение качества жизни. По мнению *J.Young et al.* [12], одышка и ограничение физической активности следует рассматривать как основное показание к хирургическому лечению ХОБЛ. Для оценки диспноэ при ХОБЛ были предложены шаговый индекс Малера [41], шкала *MRC* [42], Борга [43] и др. При отборе кандидатов на ХРОЛ чаще используют шкалу *MRC* (*Medical Research Council*), которая разработана американской торакальной ассоциацией для отбора кандидатов на трансплантацию легких [42]. Согласно этой шкале дыхательная недостаточность может быть оценена следующим образом:

0-я степень — отсутствие одышки, кроме сильной физической нагрузки;

1-я степень — одышка при ускоренной ходьбе или при небольшом подъеме в гору;

2-я степень — снижение скорости ходьбы ниже обычной для своей возрастной группы, частые остановки для отдыха;

3-я степень — остановка каждые 100 м или через несколько мин ходьбы;

4-я степень — одышка при минимальной физической нагрузке, одевании или раздевании.

Показанием к операции считается одышка 3–4 уровня по шкале *MMRC*, некорректируемая медикаментозной терапией [32].

Снижение качества жизни у больных ХОБЛ оценивается с помощью специально разработанных опросников, позволяющих объективно уточнить влияние одышки на физическое, психическое здоровье пациента, его социальную активность. Некоторые авторы предпочитают использовать общие опросники, которые характеризуют качество жизни больного независимо от нозологической формы заболевания. Среди них чаще применяются такие, как "Профиль влияния болезни", "Ноттингемский профиль здоровья", "Краткий медицинский опросник — SF-36" [44, 45]. Вместе с тем эти анкеты более чувствительны для оценки острых состояний и менее чувствительны при хронической патологии легких. Поэтому другие авторы предпочитают специализированные вопросники для больных ХОБЛ такие как "Анкета хронических респираторных болезней" [19], "Респираторная анкета больницы Св. Георгия" [46]. Эти тесты больше ориентированы на оценку специфических проявлений ХОБЛ, т. е. одышку, кашель, толерантность к физическим нагрузкам, зависимость от медикаментозной терапии.

Многие исследователи подчеркивают важность оценки социального статуса пациентов и их готов-

ности к сотрудничеству с медицинским персоналом. Прекращение курения за 3–6 мес. перед операцией рассматривается как обязательное условие при планировании ХРОЛ [32]. Этот вопрос приобретает принципиальное значение еще и потому, что продолжение курения, независимо от медикаментозной терапии, ведет к прогрессированию эмфиземы. Никотиновая зависимость отрицательно влияет на заживление операционной раны, увеличивает риск осложнений при хирургических вмешательствах на легких. Кроме того, у курящего пациента затрудняется проведение и оценка специальных тестов, позволяющих правильно сформулировать показания к ХРОЛ.

По мнению *T.R.Todd et al.* [16], *F.C.Cordova et al.* [17], гнойный бронхит, вирусная инфекция, бронхоэктазии, трахеобронходискинезия у больных ХОБЛ значительно повышают операционный риск и поэтому часто рассматриваются как противопоказание к ХРОЛ. В то же время, в случаях, когда проводимая терапия позволяет достичь длительной ремиссии инфекционного процесса в легких, оперативное лечение возможно. Другим противопоказанием считается зависимость пациента от кортикостероидной терапии с ежедневной дозой преднизолона > 10–15 мг, что резко увеличивает риск послеоперационных инфекционных осложнений [26].

Значимым прогностическим фактором также является и возраст пациентов. Ретроспективный анализ результатов ХРОЛ у разной возрастной категории свидетельствует о том, что риск послеоперационных осложнений среди больных старше 65 лет значительно возрастает, а выживаемость в ближайшие и отдаленные сроки после операции снижается. В исследовании *I.N.Glaspole et al.* [47] показано, что среди больных в возрасте до 65 лет госпитальной смертности после ХРОЛ отмечено не было. У пациентов от 65 до 70 лет летальность составила уже 15 %, а в группе старше 70 лет достигала 20 %. У 35 % больных старше 65 лет имели место ранние послеоперационные осложнения, а у 47 % пациентов старше 70 лет проводилась повторная интубация. В то же время, *R.J.McKenna et al.* [26] не исключают, что у отдельных пациентов старше 70 лет с благоприятным функциональным статусом можно достичь приемлемых результатов ХРОЛ.

Состояние питания и активность регенеративных процессов также оказывают влияние на исход операции. Так, *P.Mazolewski et al.* [48] в проспективном исследовании результатов двусторонней ХРОЛ обнаружили, что у 26 % больных с пониженным питанием выполнялась продленная вентиляция после вмешательства, а в группе с нормальной массой тела лишь у 4 %. Длительность послеоперационного лечения в стационаре составила 15,8 и 11,7 дней, соответственно. В то же время, избыточная масса тела значительно увеличивала вероятность ранних инфекционных осложнений и поэтому ухудшала прогноз. Отклонение этого показателя более чем на 125 % или его сни-

жение менее чем на 75 %<sub>долж.</sub>, особенно дистрофия, чаще рассматривается как противопоказание к ХРОЛ [32].

Показания к ХРОЛ при первичной эмфиземе на почве дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина пока остаются спорными [49]. По мнению *J.D.Cooper et al.* [50], результаты ХРОЛ при первичной эмфиземе, чаще оказываются хуже, чем при обычном варианте ХОБЛ. При отсутствии замещающей терапии, которая не всегда доступна в связи с высокой стоимостью, продолжительность улучшения после операции ограничивается несколькими мес., после чего наступает прогрессирование эмфиземы [51]. В этой связи определение уровня дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови считается обязательным компонентом предоперационного обследования, особенно у кандидатов на ХРОЛ с быстро прогрессирующим течением заболевания.

Вместе с тем, *P.C.Cassina et al.* [52] считают применение ХРОЛ в лечении дыхательной недостаточности, обусловленной эссенциальной эмфиземой, обоснованным. Через год после вмешательства уменьшение одышки и улучшение функциональных показателей были одинаковыми в группах с ХОБЛ и первичной эмфиземой. Через 2 года у пациентов с недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина произошло незначительное ухудшение показателей спирометрии, хотя одышка не прогрессировала. *A.F.Gelb et al.* [10] сообщили об увеличении ОФВ<sub>1</sub> на 30–33 % от исход-

ного у 6 пациентов с первичной эмфиземой вследствие недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина через 27 мес. после ХРОЛ с преимущественной резекцией нижних долей.

Важно подчеркнуть, что оперативное лечение ХОБЛ может предлагаться пациентам только после исключения возможности добиться улучшения их состояния индивидуально подобранной и проведенной несколькими курсами комплексной консервативной терапии. В среднем ХРОЛ проводится только у 15–25 % пациентов с диффузной эмфиземой легких. У остальных больных хирургическое вмешательство, как правило, может быть отсрочено или выявляются противопоказания к операции. На сегодняшний день в доступной литературе не описано единого алгоритма по выявлению кандидатов для хирургического лечения диффузной эмфиземы. Сложившиеся к настоящему времени представления об отборе больных на ХРОЛ по данным *F.C.Cordova et al.* [17], *J.Young et al.* [12] представлены в таблице.

В заключение необходимо отметить, что клиническое применение ХРОЛ в лечении тяжелой стадии ХОБЛ пока находится на начальном этапе внедрения. Накопленный опыт свидетельствует о том, что далеко не все пациенты с выраженной одышкой и диффузной эмфиземой подлежат хирургическому вмешательству. Показания и противопоказания к данному методу продолжают уточняться.

Среди обсуждаемых вопросов можно выделить следующие: какова верхняя граница возраста больных и основные функциональные противопоказания для выполнения ХРОЛ; являются ли абсолютными противопоказаниями к операции бронхоэктазии, выраженная легочная гипертензия, ИВЛ; возможно ли добиться положительных результатов ХРОЛ при нижнем типе диффузной эмфиземы или при гемогенных нарушениях в легких?

Для ответа на эти вопросы необходимы дополнительные рандомизированные исследования и, возможно, оценка отдаленных результатов хирургического лечения ХОБЛ у более широкого круга кандидатов на операцию.

## Литература

1. 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.
2. Кокосов А.Н. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. СПб.; 2004, 303.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 8 (4): 6–22.
4. Hogg J. C., Chu F., Utokaparch S., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645–2653.
5. Rodriguez-Roisin R., MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Mon. 1998; 7: 107–126.

**Таблица**  
**Основные показания и противопоказания к ХРОЛ**

Показания к ХРОЛ
Установленный диагноз диффузной эмфиземы легких
Некоррегируемая инвалидизирующая одышка 3–4 по шкале MRC
ОФВ <sub>1</sub> менее 40 % <sub>долж.</sub> после пробы с бронходилататором
Остаточный объем более 200 % <sub>долж.</sub>
Общая емкость легких более 120 % <sub>долж.</sub>
Диффузионная способность легких менее 50 % <sub>долж.</sub>
Гетерогенность эмфиземы с наличием измененных и полноценных зон в легких (по данным КТ и ПС)
Возможность участия в программе специальной предоперационной подготовки

Противопоказания к ХРОЛ
Возраст старше 75 лет
Курение в течение последних 6 мес.
Легочная гипертензия (систолическое более 45 мм рт. ст., среднее более 35 мм рт. ст.)
РаСО <sub>2</sub> в покое более 55 мм рт. ст.
Диффузионная способность легких менее 20 % <sub>долж.</sub> или более 50 % <sub>долж.</sub>
Кахексия (масса тела менее 75 % <sub>долж.</sub> ) или ожирение (масса тела более 125% <sub>долж.</sub> )
Продолжающаяся ИВЛ
Хронические воспалительные и нагноительные заболевания легких, выраженный спаечный процесс
Тяжелые конкурирующие заболевания (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, некурируемые опухоли, наркомания)

6. Zompatori M., Fasano L., Fabbri M. et al. Assessment of the severity of pulmonary emphysema by computer tomography. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52 (2): 147–154.
7. Brantigan O.C., Mueller E.A. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am. Surg.* 1957; 23: 789–804.
8. Cooper J.D., Trulock E.P., Triantafillou A.N., Patterson G.A. Bilateral pneumectomy for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109 (1): 106–119.
9. Sinjan E.A., Van Shil P.E., Ortmanns P. et al. Improved ventilatory function after combined operation for pulmonary emphysema and lung cancer. *Int. Surg.* 1999; 84 (3): 185–189.
10. Gelb A.F., McKenna R.J., Brenner M. et al. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest.* 1999; 116 (6): 1608–1615.
11. Payne D.K., Markewitz B.A., Owens M.W. et al. Surgical treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med. Sci.* 1999; 318 (2): 89–95.
12. Young J., Fry-Smith A., Hyde C. et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54 (9): 779–789.
13. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (21): 2059–2073.
14. Yusen R.D., Lefrak S.S., Trulock E.P. et al. Evaluation and preoperative management of lung volume reduction surgery candidates. *Clin. Chest Med.* 1997; 18 (2): 199–224.
15. Corris P.A., Higenbottam T., Goldstrow P. et al. Surgical treatment for diffuse emphysema. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 7: 288–296.
16. Todd T.R. The preoperative selection of patients for emphysema surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 16 (1): 51–56.
17. Cordova F.C., Criner G.J. Surgery for chronic obstructive pulmonary disease: the place for lung volume reduction and transplantation. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (2): 93–104.
18. Mineo T.C., Pompeo E., Ris H.B. et al. Surgery for emphysema: surgical aspects. *Eur. Respir. Mon.* 2004; 29: 113–118.
19. Gierada D.S., Yusen R.D., Villanueva I.A. Patient selection for lung volume reduction surgery. *Chest* 2000; 117: 991–998.
20. Slone R.M., Gierada D.S. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 1: 61–82.
21. Stern E., Frank M. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification and correlation with pathologic and physiologic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 791–798.
22. Costantini A.M., Sallustio G., Misciasci T. et al. CT and functional respiratory tests. Evaluation of efficacy of bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Radiol. Med.* 2004; 108 (1–2): 17–27.
23. Wisser W., Klepetko W., Kontrus M. et al. Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 793–799.
24. Thurnheer R., Hermann E., Weder W. et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (1): 301–310.
25. Cederlund K., Hogberg S., Jorfeldt L. et al. Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. *Acta Radiol.* 2003; 44 (3): 246–251.
26. McKenna R.J., Brenner A., Fischel J. et al. Patient selection criteria for lung volume reduction surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114 (6): 957–964.
27. Utz J.P., Hubmayr R.D., Deschamps C. et al. Lung volume reduction surgery for emphysema: Out on a limb without a NETT. *Mayo Clin. Proc.* 1998; 73: 552–566.
28. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (11): 1075–1083.
29. Ingenito E., Loring S., Moy M. et al. Comparison of physiological and radiological screening for lung volume reduction surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1068–1073.
30. Bloch K., Georgescu C., Russi E., Weder W. Gain and subsequent loss of lung function of severe emphysema with different morphologic patterns. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123: 845–854.
31. Weder W., Thurnheer R., Stammberger U. et al. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 313–320.
32. Flaherty K.R., Martinez F.J. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (4): 819–848.
33. Hazelrigg S., Boley T., Weber D. et al. Incidence of lung nodules found in patients undergoing lung volume reduction. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64 (2): 303–306.
34. Ojo T.C., Martinez F.J., Paine R. et al. Lung volume reduction surgery after management of pulmonary nodules in patients with severe COPD. *Chest* 1997; 112 (6): 1494–1500.
35. DeMeester S., Patterson G., Sundaresan R. et al. Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 115 (3): 681–688.
36. Choong C.K., Meyers B.F., Battafarano R.J. et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1323–1331.
37. DeRose J., Argenziano M., El-Amir N. et al. Lung reduction operation and resection of pulmonary nodules in patients with severe emphysema. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65 (2): 314–318.
38. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280.
39. Geddes D., Davies M., Koyama H. et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 239–245.
40. Eugene J., Dajee A., Kayaleh R. et al. Reduction pneumoplasty for patients with a forced expired volume in 1 second of 500 milliliters or less. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 186–192.
41. Mahler D., Weinberg D., Wells C. et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indices. *Chest.* 1984; 85 (6): 751–758.
42. Sweer L., Zwillich C.W. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* 1990; 11 (3): 417–445.

43. Carverley P.M., Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur. Respir. Mon.* 1998; 7: 6–24.
44. Hunt S., McKenna S., McEwen J. et al. The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc. Sci. Med.* 1981; 15 (3): 221–229.
45. Ware Jr. J., Sherbourne C. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30 (2): 473–481.
46. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327.
47. Glaspole I.N., Gabbay E., Smith J.A. et al. Predictors of peri-operative morbidity and mortality in lung volume reduction surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (6): 1711–1716.
48. Mazolewski P., Turner J.F., Baker M. et al. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery. A prospective study. *Chest* 1999; 116 (3): 693–696.
49. Russi E.W., Weder W. Surgical lung volume reduction for severe pulmonary emphysema—a new review series. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 480–481.
50. Cooper J.D. The history of surgical procedures for emphysema. *J. Thorac. Surg.* 1997; 63 (2): 312–319.
51. Sugi K., Kaneda Y., Esato K. et al. Subjective symptoms and prognosis after lung volume reduction surgery in patients with severe pulmonary emphysema. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 47 (10): 489–494.
52. Cassina P.C., Teschler H., Konietzko N. et al. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1 antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1028–1032.

Поступила 01.03.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-036.12-08:616.24-089

Б.С.Кибрик, О.Г.Челнокова

## Особенности ранней диагностики казеозной пневмонии

Ярославская государственная медицинская академия

B.S.Kibrik, O.G.Chelnokova

### Early diagnosis of caseating pneumonia

#### Summary

An analysis of clinical, radiological and laboratory findings of 278 patients with caseating pneumonia allowed distinguishing several types of this pathology: early, infiltrative-and-necrotizing, caseating-and-destructive, and terminal ones. The early type is the initial period of the caseating pneumonia and is characterized by relatively local lesion of the lung (3 to 6 segments) and the absence of the acute multiple organ insufficiency. Complex intensive etiotropic and pathogenic therapy including regional lymphotropic treatment and extracorporeal immunopharmacotherapy resulted in negative sputum smear in 69 % of the patients. Clinical recovery was reached in 63 % of the patients with early type of caseating pneumonia. No fatal outcomes were observed in early type of caseating pneumonia. This trial demonstrated the importance of distinguishing clinical-and-radiological types of caseating pneumonia for early diagnosis, early start of the therapy and improving the outcomes in most severe lung tuberculosis patients.

#### Резюме

Исследование клинико-рентгенологических и лабораторных данных 278 больных казеозной пневмонией позволило выделить варианты данной формы: ранний, инфильтративно-некротический, казеозно-деструктивный и терминальный вариант. Ранний вариант являлся начальным этапом развития казеозной пневмонии, отличался относительно ограниченным объемом альтеративного поражения до 3–6 сегментов и отсутствием признаков выраженной полиорганной недостаточности. Использование комплекса интенсивных методов этиотропной и патогенетической терапии, в том числе региональной лимфотропной терапии и экстракорпоральной иммунофармакотерапии, привело к прекращению бактериовыделения у 89 % больных. Клиническое излечение было достигнуто у 63 % больных с ранним вариантом казеозной пневмонии. Летальных исходов у больных с ранним вариантом казеозной пневмонии не наблюдалось. Исследование показало значение выявления клинико-рентгенологических вариантов казеозной пневмонии для ранней диагностики, раннего лечения, что приводит к улучшению исходов у наиболее тяжелых больных туберкулезом.

Увеличение числа больных казеозной пневмонией до 11–13 % в структуре форм легочного туберкулеза у впервые выявленных больных и высокая смертность определяют необходимость совершенствования диагностики данной формы туберкулеза с целью наиболее раннего начала и дифференцированного подхода к лечению с учетом вариантов течения и прогноза заболевания. Полиморфизм клинико-рентгенологических проявлений и отсутствие достаточных знаний о современных особенностях казеозной пневмонии приводит к поздней диагностике не только в условиях общесоматических стационаров, но и противотуберкулезных учреждений, где основной проблемой становится частная дифференциальная диагностика казеозной пневмонии, особенно на ранних этапах ее развития.

Нами изучены клинико-рентгенологические и лабораторные данные 278 больных казеозной пневмонией. Ретроспективный анализ диагностического процесса в 1994–2004 гг. выявил значительную задержку в установлении диагноза казеозной пневмонии. На 1-м диагностическом этапе в общесоматических лечебных учреждениях задержка диагностики казеозной пневмонии в сроки от 1 до 3 мес. отмечена у 56 % больных. На 2-м этапе в специализированной службе задержка диагностики казеозной пневмонии в сроки от 2 нед. до 3 мес. наблюдалась у 46 % больных. Трудности своевременной частной дифференциальной диагностики казеозной пневмонии с инфильтративным или диссеминированным тубер-

кулезом возникали обычно при ограниченном объеме поражения в пределах 3–6 сегментов. При этом отмечалось отсутствие больших деструктивных изменений и относительно удовлетворительное состояние больных без признаков полиорганной недостаточности с ярко выраженной интоксикацией и бронхолегочным синдромом.

Целью исследования явилось совершенствование диагностики с выделением клинико-рентгенологических вариантов казеозной пневмонии. Диагностика формы осуществлялась на основании известных клинических критериев: ярко выраженной интоксикации и бронхолегочного синдрома, рентгенологических признаков альтеративного поражения и лабораторных данных, указывающих на выраженную эндогенную интоксикацию, иммунодефицит, метаболические нарушения и массивное бактериовыделение [1–5]. Наблюдение динамики заболевания с замедленной клинико-рентгенологической инволюцией, формирование множественных деструкций при благоприятном течении или прогрессирование процесса с неблагоприятным исходом позволило подтвердить наличие у больных исходной формы казеозной пневмонии.

Систематизация клинико-рентгенологических данных в начале исследования позволила выделить два полярных варианта казеозной пневмонии, которые были определены как ранний и терминальный варианты. Ранний вариант казеозной пневмонии отличался относительно ограниченным объемом пора-

жения легочной ткани, отсутствием выраженных признаков полиорганной недостаточности и характеризовался наиболее благоприятным течением с отсутствием летальных исходов при своевременном начале лечения. Терминальный вариант казеозной пневмонии отличался тотальным или субтотальным поражением легких. Вариант выделялся наиболее тяжелой клинической картиной с полиорганной недостаточностью и высокой смертностью до 94 % на фоне стандартных режимов лечения в течение 1-го мес. после выявления.

Наблюдение 138 больных, которые имели больший объем поражения легких по сравнению с больными ранним вариантом, показало также неоднородную клинико-рентгенологическую характеристику данной группы больных казеозной пневмонией. Скиалогические особенности указывали на наличие у 61 больного, кроме выраженных казеозно-деструктивных изменений, распространенного инфильтративного поражения легочной ткани. Наблюдение благоприятной динамики у 67 % больных данной группы с инволюцией инфильтративных изменений и формированием деструкций средних размеров на месте альтеративного поражения подтвердило данное положение. Это позволило выделить инфильтративно-некротический вариант казеозной пневмонии. Скиалогические особенности, указывающие на казеозно-деструктивный характер поражения, были выявлены у 78 больных казеозной пневмонией. Благоприятная динамика наблюдалась у 51 % больных данной группы. На месте казеозно-деструктивного поражения формировались большие и гигантские каверны. Степень инволюции рентгенологических изменений была незначительной, что позволило обозначить данный вариант казеозной пневмонии как казеозно-деструктивный.

Клинико-рентгенологическая классификация казеозной пневмонии была подтверждена исследованием морфологических особенностей процесса у умерших и оперированных больных. Характеристика выделенных вариантов казеозной пневмонии может быть представлена следующим образом.

Ранний вариант казеозной пневмонии наблюдался у 13 % больных. Основными признаками являлись рентгенологические данные. Наблюдалось сходство рентгенологической картины с инфильтративным туберкулезом у 24 больных и диссеминированным туберкулезом у 8 больных. Объем инфильтративно-альтеративных изменений у больных с ранним этапом развития казеозной пневмонии был наименьшим. У 24 больных изменения занимали 3–6 сегментов. Интенсивная инфильтрация с деструкциями, отражающими альтеративный компонент воспаления, занимали от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  части от общего объема поражения и сочетались с менее интенсивными участками инфильтрации. У 3 больных при выявлении казеозной пневмонии отсутствовали четко определяемые деструкции. В остальных случаях диаметр множественных деструкций не превышал

6 см. Клиническая картина у больных с ранним этапом развития казеозной пневмонии была относительно благоприятной. Ярко выраженный интоксикационный и бронхолегочный синдром наблюдался у 22 больных, умеренно выраженный у 14 больных данной группы. При ярко выраженной интоксикации потеря веса не превышала 10 кг. Признаки полиорганной недостаточности отсутствовали, за исключением токсической полинейропатии у 19 % и гепато-лиенального синдрома у 9 % больных. Характерным для раннего этапа развития казеозной пневмонии было умеренное бактериовыделение и ярко выраженный эндотоксикоз. Сравнение с другими группами больных казеозной пневмонией выявило меньшую степень эндотоксикоза по уровню гематологического показателя интоксикации [2, 3], который составил от 6 до 8 ЕД.

Морфологические проявления казеозной пневмонии на ранних этапах характеризовались развитием специфического экссудативно-альтеративного бронхолита с последующим формированием ацинозной, ацинозно-лобулярной, сливной лобулярной и сегментарной туберкулезной пневмонии на фоне поражения сосудистого русла с развитием фокусов инфаркт-пневмонии, с быстрой казеификацией и расплавлением пораженных участков ткани легкого, формированием экссудативно-некротических очагов острой бронхогенной диссеминации со склонностью к распаду.

Представленные нами клинико-рентгенологические, лабораторные и морфологические данные позволили выделить ранний вариант казеозной пневмонии как начальный этап развития казеозной пневмонии. Этот вариант характеризуется ограниченным объемом альтеративного поражения легочной ткани, имеющего склонность к быстрому распространению.

Инфильтративно-некротический вариант казеозной пневмонии наблюдался у 22 % больных. Рентгенологическая картина характеризовалась сочетанием участков интенсивной инфильтрации, занимающей вместе с деструкциями более  $\frac{1}{2}$  от общего объема поражения, с менее интенсивной инфильтрацией. Наблюдалась множественные деструкции диаметром 6–8 см без четко определяемых стенок, в том числе с секвестрами. Соотношение инфильтративного и альтеративного компонента поражения легочной ткани было в пользу альтеративного, что определяет сущность развития казеозной пневмонии. В то же время, наличие инфильтративного компонента отражало этапность прогрессирования казеозной пневмонии и возможность инволюции части поражения при ранней диагностике. Это наблюдение позволило определить вариант казеозной пневмонии как инфильтративно-некротический. Клиническая картина была типичной для казеозной пневмонии с проявлениями выраженной интоксикации и бронхопультмонального синдрома, с развитием полиорганной недостаточности у 81 % боль-

ных, в основном, в виде сочетания признаков недостаточной функции коры надпочечников — 63 %, гепато-лиенального синдрома — 49 %, токсической полинейропатии — 37 %, сердечно-сосудистой недостаточности — 19 %. Клинические проявления гипокортицизма у больных данным вариантом казеозной пневмонии носили эпизодический характер в виде непостоянного снижения артериального давления (АД) до уровня 90 / 60 мм рт. ст. и возникновения выраженной слабости и анорексии. Потеря веса у больных не превышала 15 кг. Характерным являлось массивное или умеренное бактериовыделение и лабораторные признаки выраженного эндотоксикоза. Гематологический показатель интоксикации составлял 9–10 ЕД, повышение СОЭ наблюдалось от 30 до 50 мм / ч.

Морфологические проявления инфильтративно-некротического варианта казеозной пневмонии характеризовались наличием обширных зон перифокальной воспалительной реакции со слабой гранулематозной реакцией вокруг участков казеозного некроза. Развитие выраженной инфильтрации определялось ишемизацией ткани вследствие прогрессирования процесса с возникновением аллергических и казеозно-некротических васкулитов с тромбозами сосудов вокруг участков казеозного некроза, а также вследствие нарушения дренажной функции бронхов в связи с развитием специфического панбронхита.

Наши наблюдения показали, что инфильтративно-некротический вариант казеозной пневмонии является этапом прогрессирования казеозной пневмонии с выраженным инфильтративным и альтеративным компонентом поражения с преобладанием последнего и склонностью к быстрому замещению инфильтративной фазы альтеративной. Выраженный инфильтративный компонент определяет возможность инволюции процесса и относительно благоприятный прогноз при раннем интенсивном лечении.

Казеозно-деструктивный вариант казеозной пневмонии наблюдался у 28 % больных. Рентгенологическая картина у больных данной группы характеризовалась наличием участков затемнения с высокой интенсивностью тенеобразования, что в сочетании с большими и гигантскими полостями составило весь объем поражения. Это позволило определить вариант казеозной пневмонии как казеозно-деструктивный. Типичным явилось тотальное поражение одного легкого с очагами отсева в другое легкое. Быстрое образование и экспансивный рост каверн привели к разрушению пораженной доли или всего легкого в течение 14–30 дней. Размеры пневмониогенных каверн превышали 8 см, они имели неправильную форму и секвестры, выдающиеся в просвет полостей. Клиническая картина у больных с казеозно-деструктивным вариантом казеозной пневмонии была представлена ярко выраженными интоксикационным и бронхопальмональным синд-

ромами с проявлениями полиорганной недостаточности у 100 % больных. Наблюдалось сочетание гипофункции коры надпочечников в 100 %, сердечно-сосудистой недостаточности в 82 %, гепато-лиенального синдрома в 94 %, токсической полинейропатии в 89 %, токсической энцефалопатии в 39 %. Токсические изменения со стороны мочевыделительной системы с гематурией и протеинурией наблюдались у 30 % больных с казеозно-деструктивным вариантом казеозной пневмонии. Клиническим проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания явилось развитие тромбоза крупных сосудов у 13 % больных. У больных казеозно-деструктивным вариантом казеозной пневмонии наблюдалась максимальная потеря веса, составляющая 15–20 кг, по сравнению с инфильтративно-некротическим и ранним вариантом казеозной пневмонии, при котором потеря веса не превышала 10–15 кг. У больных казеозно-деструктивным вариантом казеозной пневмонии отмечались клинические проявления гипофункции коры надпочечников. Наблюдалась стойкая артериальная гипотония до 90 / 60 мм рт. ст. и менее, общая слабость достигала полной адинамии и невозможности больных к самообслуживанию. Анорексия заключалась в полном отсутствии аппетита. Больные принимали только жидкую пищу небольшими порциями. Характерным для больных казеозно-деструктивным вариантом явилось массивное бактериовыделение и наиболее ярко выраженный эндотоксикоз с гематологическим показателем интоксикации более 10 ЕД, повышение СОЭ 40–70 мм / ч. В отдельных случаях наблюдалась анергия по данным гемограммы в виде гипохромной анемии, нормо- или лейкопении, лимфопении и нормальной СОЭ.

Морфологическая характеристика казеозно-деструктивного варианта казеозной пневмонии отличалась протяженностью поражения с тотальным или субтотальным альтеративным поражением легких, с распадом казеоза и образованием каверн. Типичным являлось наличие лимфобронхогенной диссеминации с экссудативно-альтеративными и альтеративными очагами, обширное поражение бронхов, перифокальная пневмоническая реакция вокруг участков казеоза. Наблюдалось распространение воспаления по контакту, специфические и аллергические васкулиты, поражение прилежащего участка плевры и регионарных лимфатических узлов в виде гранулем, в том числе с казеозом.

Таким образом, казеозно-деструктивный вариант казеозной пневмонии характеризовался быстрым формированием обширных зон альтеративного поражения легких с преимущественным механизмом инфарктирования больших участков легких вследствие тромбоза крупных сосудов и быстрым распространением процесса по контакту на фоне выраженного иммунодефицита.

Терминальный вариант казеозной пневмонии наблюдался у 37 % больных. Рентгенологическая

картина характеризовалась тотальным или субтотальным поражением обоих легких с множественными деструкциями разных размеров и скиалогическими признаками доминирования альтеративных изменений. Ярко выраженные клинические проявления интоксикации и бронхопальмонального синдрома сочетались с развитием тяжелой полиорганной недостаточности у 100 % больных, в том числе сердечно-сосудистой недостаточности 100 %, гипофункции коры надпочечников 100 %, гепато-лиенального синдрома 96 %, токсической полинейропатии 91 %, токсической энцефалопатии 67 %, токсических изменений мочевыделительной системы 51 %. Высокая смертность больных данным вариантом пневмонии в 94 % случаев была обусловлена поздней диагностикой туберкулеза и поздним началом специальной терапии. Продолжительность пребывания в противотуберкулезном стационаре данной категории больных составила от нескольких часов до 20 дней. Тотальное или субтотальное альтеративное поражение обоих легких, полиорганная недостаточность определяли неэффективность проводимой терапии.

Морфологические особенности терминального варианта казеозной пневмонии состояли в обширном, иногда тотальном, казеозно-деструктивном поражении легких с развитием тяжелых дистрофических изменений в жизненно важных органах — миокарде, печени, почках, надпочечниках.

Таким образом, терминальный вариант казеозной пневмонии представляет собой поздно диагностированный процесс с тотальным альтеративным поражением легких и развитием полиорганной недостаточности вследствие дистрофического поражения жизненно важных органов при ярко выраженной и длительной интоксикации, гипоксии и развитии ДВС-синдрома.

Клинические наблюдения и морфологические исследования показали, что варианты казеозной пневмонии являлись этапами прогрессирования данной формы с трансформацией раннего варианта в инфильтративно-некротический, казеозно-деструктивный и терминальный. Как показали наши предыдущие исследования [2], скорость прогрессирования была различной от острейшего прогрессирования, приводящего к летальному исходу в течение 1–2 мес. до медленного прогрессирования в течение 6–8 мес. с периодами стабилизации. Это придает значение своевременной диагностики казеозной пневмонии на самых ранних этапах развития в виде раннего и инфильтративно-некротического вариантов.

Результаты лечения больных казеозной пневмонии были тесно связаны с вариантами заболевания и использованием новых технологий интенсивных методов этиотропной и патогенетической терапии с индивидуальным мониторингом эффективности и

коррекцией лечения с учетом преодоления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). В основную группу наблюдения был включен 131 больной казеозной пневмонией с использованием в начальном курсе лечения одного из 4–5 препаратов микобутина (рифабутин) вместо рифампицина или фторхинолонов (максаквин, таваник, ксенаквин) и канамицина или амикацина вместо стрептомицина. Интенсификация этиотропной терапии достигалась также регионарным лимфотропным введением изониазида [2, 3], внутривенным введением рифампицина. Патогенетическая терапия включала комплекс методов, воздействующих на основные звенья острого прогрессирования. Применялись экстракорпоральная иммунофармакотерапия с диуцифоном или лейкоинфероном, малообъемный плазмаферез, длительная иммунотерапия с последовательным применением лейкоинферона и липоида, сосудистая и метаболическая терапия.

Оценка эффективности лечения показала, что при ранней диагностике казеозной пневмонии и применении интенсивных методов лечения удалось стабилизировать процесс и прекратить бактериовыделение у 89 % больных. Клиническое излечение достигнуто у 63 % больных казеозной пневмонией, выявленной на ранних этапах развития данной формы.

## Заключение

Современные подходы к диагностике позволяют выявить казеозную пневмонию на ранних этапах развития у 35 % больных, включая ранний и инфильтративно-некротический варианты. Ранее интенсивное лечение с применением новых технологий значительно влияет на исход заболевания, снижает смертность и повышает эффективность лечения более тяжелой категории больных туберкулезом легких.

## Литература

1. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Земскова З.С. и др. Особенности морфологических реакций при казеозной пневмонии. Пробл. туб. 2001; 7: 50–55.
2. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Казеозная пневмония (эпидемиология, диагностика, лечение). Ярославль; 2001.
3. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Остропрогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. Ярославль; 2005.
4. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл. туб. 2001; 3: 22–29.
5. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. и др. Диагностика, клиника и тактика лечения остропрогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. Пробл. туб. 1999; 1: 22–27.

*А.Ю.Разумовский, К.А.Аллаберганов, В.Е.Рачков, М.Б.Алхасов*

## Особенности диагностики острых гнойно-деструктивных пневмоний у детей

Торакальное отделение ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова, г. Москва

*A.Yu.Razumovsky, K.A.Allaberganov, V.E.Rachkov, M.B.Alkhasov*

## Detection of acute purulent destructive pneumonia in children

### Summary

Different diagnostic methods in evaluation of pneumonia were analyzed. The study enrolled 81 children with severe pneumonia treated in the Filatov paediatric hospital, Moscow, Russia. We created an effective diagnostic algorithm allowing reduction of delayed complications of pneumonia.

### Резюме

В работе проделан анализ диагностических методов при различных формах деструктивных пневмоний у детей, показана их диагностическая ценность. В ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова исследовался 81 больной. Доказана эффективность применения имеющихся методов диагностики, которые способствуют быстрейшему установлению диагноза.

Проблемы диагностики и лечения деструктивных форм пневмонии существуют практически во всех странах; с ними приходится сталкиваться широкому кругу врачей почти всех специальностей. Трудности, возникающие у клиницистов, вполне естественны: они обусловлены многообразием возбудителей и клинических вариантов течения болезни; появлением множества новых лекарственных средств; необходимостью начинать лечение с эмпирического подхода (до выявления возбудителя); сложностью дифференциальной диагностики и сравнительно быстрым изменением клинической картины заболевания за последние годы. С другой стороны, в большинстве классических руководств по диагностике и лечению деструктивных форм пневмонии, ориентированных на педиатров, рассматривалась главным образом антибактериальная терапия, в то время как вопросы инфузионной терапии, коррекции дыхательной недостаточности, своевременная диагностика и лечение осложнений оставались вне поля зрения педиатров и детских хирургов [1–4].

Сопоставляя рентгенологическую картину с результатами патоморфологических изменений, на большом материале, доказано, что рентгенография отображает только гнойно-некротические полости размерами более 0,5–0,6 см в диаметре, что создает трудности при диагностике множественных мелкоочаговых форм деструкции легких. Также требуют дифференцированной оценки дренирующиеся через бронх абсцессы и деструктивные полости в легких с уровнем экссудата.

Одним из наиболее значительных событий в диагностической медицине следует считать появление в ней новых технологий по лучевой диагностике. Это ультразвук, компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография. КТ, по существу, поз-

волила клиницистам получать, не прибегая к инвазивным методикам, достаточно полную картину состояния бронхолегочной системы. При этом результаты КТ оказались своеобразной находкой, констатирующей эти изменения, которые не проявляли себя клинически [5, 2, 6].

При диагностике гнойно-воспалительных заболеваний легких (ГВЗЛ) и плевры у детей с недавнего времени начало применяться ультразвуковое исследование органов грудной полости. В отличие от рентгенографии, при которой имеющееся скопление экссудата видно как гомогенное затемнение, и невозможно определить объем и характер содержимого, а также стадию заболевания, ультразвуковое исследование дает такую возможность. Самым существенным является то, что при ультрасонографии гнойных поражений легких и плевры можно определить стадию заболевания, что очень важно при лечебной тактике ОГДП [2–4, 7].

Между тем, в литературе нет информации о применении ультразвукового сонографического контроля за течением патологического процесса, что позволило бы оценить эффективность лечения и выявить адекватность метода оперативных вмешательств.

Таким образом, КТ является одним из основных методов диагностики при осложненных и опухолевидных образованиях легких и средостения, но нет данных о применении этого метода при исследовании преддеструктивных и не осложненных ГВЗЛ и плевры у детей.

### Материалы и методы

Исследованы результаты лечения 81 больного, наблюдавшегося в клинике детской хирургии на базе

ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова за период с 1998 по 2004 гг. с различными формами с ГВЗЛ и плевры (таблица).

По данным клинического исследования у пациентов отмечались симптомы интоксикации, одышка, повышение температуры тела. У 17 больных гнойным эндобронхитом произведена 51 бронхоскопическая санация, у 5 больных с абсцессом легких — 18 бронхоскопических санаций. Активная аспирация при дренировании плевральной полости по Бюлау проведена у 7 больных, а пассивная — у 13 больных. При исследовании газов крови у больных отмечалось острое нарушение парциального давления газов крови в 76 % случаев. При такой картине заболевания и состоянии плеврального выпота мы производили пункции плевральной полости для исключения гнойного плеврита, при этом пункцию заканчивали введением антибиотиков в плевральную полость. Подобная тактика объясняется тяжелым течением заболевания у 17 больных. Далее применялся метод ультразвуковой сонографии; он оказался наиболее оптимальным диагностическим методом ведения этого контингента больных. Также был разработан метод динамического УЗИ-контроля развития патологического процесса в паренхиме легких и плевральной полости, тем самым были исключены ошибочные пункции, вследствие которых нередко развиваются гнойные плевриты.

## Результаты и их обсуждение

УЗИ диагностика оказалось эффективной при легочных формах в 63,2 % случаев, при легочно-плевральных формах заболевания — в 75,1 %, и при кистозной форме — в 76,8 %. Имеется тенденция к более точному установлению диагноза у больных с легочно-плевральной и кистозной формой заболевания. Рентгенографическая диагностика позволяет более точно установить диагноз у больных с внутрилегочными формами заболевания: при внутрилегочной форме — в 53,2 % случаев; при легочно-плевральной форме — в 46,9 %; при кистозной форме — в 38,1 %.

**Таблица**  
**Распределение больных по форме заболевания**

Форма заболевания	Количество больных
Гнойный эндобронхит	13
Абсцесс легких	5
Буллезная болезнь	9
Кисты легких	3
Фибринооторакс	4
Лобиты	14
Экссудативный плеврит	5
Пиоторакс	7
Пневмоторакс	9
Пиопневмоторакс	6
Бронхоэктатическая болезнь	6
Всего	81

Сведения о клинических проявлениях легочного процесса показывают, что динамический УЗИ-контроль у 15 больных существенно повлиял на лечебную тактику, не усугубляя состояние больного. В то время как при рентгенологических исследований и КТ в 4 случаях из 54 мы отмечали противоречивые показания, проверенные в дальнейшем при УЗИ диагностике.

Эмпиема плевры обнаружена у 16 больных при ультразвуковой диагностике, показавшей экзогенный экссудат с неоднородной внутренней структурой, с четкими границами и расположением. При эмпиеме плевры в стадии организации в плевральной полости на фоне жидкости визуализируются фибриновые нити и шварты в виде линейных эхоструктур, которые делят свободное пространство плевральной полости на ячейки, по структуре напоминающие пчелиные соты. Основной эхографический признак эмпиемы плевры — разделение двух сигналов от плевральных листков эконегативным участком однородной или неоднородной структуры, представляющим собой содержимое плевральной полости. Для эмпиемы плевры в экссудативной стадии характерен однородный эхо негативный выпот, свободно распределенный в плевральной полости.

Фибринозно-гнойная стадия эмпиемы характеризуется неоднородностью картины плеврального содержимого из-за множества мелких сигналов, зависящих от количества в нем взвеси, и умеренным утолщением листков плевры.

При диагностике ГВЗЛ и плевры у 41 больного использовали метод КТ, который позволил получить объективную картину состояния легких и органов средостения, определить объем и локализацию плеврального содержимого, вызывающего сдавление легкого, а также выявить стадию заболевания. Стадию заболевания определяли по плотности содержимого плевральной полости в единицах Хуанфильда. При эмпиеме в стадии экссудации этот показатель составлял 15–20 ед., в фибринозно-гнойной стадии — от 20 до 40 ед., в стадии организации — 40 ед. выше.

Больные с внутрилегочными формами, которым проводилась КТ, составили 17 случаев (21 %); с легочно-плевральными формами — 18 случаев (22,2 %); и кистозной формой поражения — 14 случаев (17,2 %). Приблизительно равные доли составили больные с бронхоэктатической болезнью, абсцессами легких и врожденными кистозными образованиями легких, которых впервые диагностировали с помощью КТ.

Таким образом, анализ рентгенограмм, УЗИ и КТ легких показывает, что диагностические методы дополняют друг друга, переходя от простого к сложному, и если диагноз установлен предыдущим методом исследования, то нет необходимости в применении всех методов диагностики. Также надо отметить, что диагностическая ценность рентгенографии составляет более 75 %; УЗИ — 86,2 %; КТ — 88,6 % при диагностике осложненных форм ГВЗЛ. В нашем исследовании мы применяли все вышеуказанные методы.

## Литература

1. Кузнецов А.А., Пикулев Л.А. Возможности ультразвука в диагностике крупозной пневмонии. Ультразвук. диагн. 1997; 2: 25.
2. Дворяковский И.В. Эхография внутренних органов у детей. М.;1994. 393–396.
3. Кальная Т.В., Самохина Н.В. Возможности сочетанной рентгено-ультразвуковой диагностики заболеваний органов грудной клетки у детей. Ультразвук. диагн. в акуш., гинекол. и педиатр. 1994; 2: 41.
4. Репик В.И. Ультразвуковое исследование легких и плевры. В кн.: Митьков В.В. (ред.) Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1997; т. 3: 242–244.
5. Ашкрафт К.У. Детская хирургия. М.; 1996; т. 1: 213–220.
6. Быков В.А., Левин А.Б. Различные формы острых гнойно-деструктивных пневмоний у детей. Клиника, диагностика и лечение: Руководство. М.; 1994.
7. Вербин О.И. Клиническая эффективность НИЛИ в комплексном лечении нагноительных заболеваний легких у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 1998.
8. Использование методов лазерной биофототерапии для диагностики и лечения гнойных хирургических заболеваний у детей: Пособие для врачей / Чекмарев В.М., Александров М.Т. и др. М; 2000.

Поступила 24.10.05  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-002.31-053.2-07

Юбилейная Российская научно-практическая  
конференция с международным участием,  
посвященная 175-летию  
со дня рождения С.П.Боткина

г. Санкт-Петербург, 29 мая — 1 июня 2007 г.

Оргкомитет:

(812) 327-2497, 327-2498, 541-8893, 542-2225.

## Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии

Сибирский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky

## Allergic rhinitis and concomitant asthma: mechanisms of interrelation and pharmacotherapeutic approaches

### Summary

Allergic rhinitis (AR) frequently associates with asthma (BA) and affects course of the latter which is considered as evidence of the common pathogenic mechanism of these diseases. A national epidemiologic trial performed in Russian Federation has demonstrated that 67 % of children and 37 % of adults with severe BA suffer from AR.

Various theories explaining the combination of AR and BA and mechanisms of interrelation of these diseases are discussed in this article.

Treatment of upper airway allergic disease should be intended not only to control the disease symptoms but also to inhibit inflammation and its systemic manifestations. The most effective medications for therapy of AR are intranasal topic steroids. Their administration is the most reasonable due to their influence on all signs and symptoms of AR and on the pathogenic mechanisms underlying the upper airway allergic pathology.

### Резюме

Аллергический ринит часто сопутствует бронхиальной астме (БА) и оказывает значительное негативное влияние на ее течение, что свидетельствует об общности патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний, а также о возможной взаимосвязи клинических проявлений и патофизиологии аллергического воспаления слизистой верхних и нижних дыхательных путей. При сопутствующем аллергическом рините контроль астмы не возможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. Наибольшим клиническим и противовоспалительным эффектом при аллергическом рините обладают интраназальные кортикостероиды, которые также имеют выраженные протективные свойства в отношении сопутствующей БА.

В развитых странах аллергический ринит входит в число 5 наиболее распространенных хронических заболеваний и сопровождается значительным негативным влиянием на повседневную активность, посещение работы / школы и качество жизни [1–3]. Поскольку аллергический ринит не приводит к жизнеугрожающим состояниям и не требует стационарного лечения, многие врачи относятся к этому заболеванию как к тривиальной патологии, которая может контролироваться самими пациентами при свободной продаже антигистаминных препаратов второго поколения [4]. В связи с этим, значительная часть больных не получает адекватной терапии или не получает лечения вовсе, несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов (93 %), обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики, имеют среднетяжелое / тяжелое течение заболевания (согласно классификации, предложенной в *ARIA*) [5, 3]. Обсуждая актуальность проблемы аллергического ринита, нельзя забывать, что данное патологическое состояние часто сопутствует БА и оказывает значительное негативное влияние на ее течение [6, 7]. При таком сочетании терапия аллергического воспаления слизистой носа является обязательным компонентом успешного лечения астмы [6]. В данной статье описаны механизмы взаимосвязи этих патологических состояний, а также терапевтические подходы, способные снизить выра-

женность симптомов назальной аллергии и, тем самым, проявления БА.

### Механизмы взаимосвязи аллергического ринита и астмы

Согласно данным эпидемиологических исследований астма и аллергический ринит часто сопутствуют друг другу. Было установлено, что симптомы назальной аллергии отмечаются у 28–78 % пациентов с астмой, притом, что распространенность аллергического ринита в популяции значительно меньше (10–40 %) [8–10]. Более того, в исследовании, проведенном с использованием стандартизированного вопросника, было показано, что распространенность симптомов ринита при БА составляет 95 % [11]. С другой стороны, известно, что около 38 % больных аллергическим ринитом страдают астмой, что значительно больше распространенности этого заболевания в популяции в целом (3–5 %) [6, 10]. Таким образом, практически все больные астмой имеют проявления аллергической патологии слизистой верхних дыхательных путей.

Сочетание аллергического ринита и БА указывает на общность патогенетических механизмов возникновения и развития заболеваний, а также на возможную взаимосвязь клинических проявлений и патофизиологии аллергического воспаления слизис-

той верхних и нижних дыхательных путей. Существует несколько возможных теорий, объясняющих сочетание аллергического ринита и БА.

**"Один респираторный тракт — одно заболевание".** Симптомы обоих заболеваний провоцируются аэроаллергенами, гистологические изменения в слизистой также являются схожими: хроническое эозинофильное воспаление с пролиферацией лимфоцитов, плазматических и тучных клеток, сопровождающееся отеком [6]. Эта теория предполагает, что аллергический ринит и астма не являются отдельными заболеваниями и представляют собой проявления глобального аллергического поражения респираторного тракта, которые часто сочетаются и усугубляют течение друг друга.

**Назо-бронхиальный рефлекс.** Прямым доказательством существования назо-бронхиального рефлекса является продемонстрированное влияние раздражения слизистой верхних дыхательных путей (частицами кварца и холодным воздухом) на проходимость бронхов [12–14]. Схожие результаты были получены при аппликации гистамина на слизистую носа с последующей оценкой изменения бронхиальной реактивности к метахолину [6]. Скорость увеличения бронхиального сопротивления и бронхиальной реактивности, а также то, что эффекты частиц кварца и холодного воздуха удавалось блокировать атропином и ипратропиума бромидом позволяют предполагать, что во взаимосвязи БА и аллергического ринита определенную роль может играть назо-бронхиальный рефлекс, опосредуемый холинергическими нервами бронхов [12–14].

**Постназальный дрип-синдром.** Пациенты с астмой часто жалуются, что стекающий по задней стенке глотки назальный секрет провоцирует кашель и свистящее дыхание [6]. Предполагается, что аспирация назального секрета может провоцировать симптомы БА [6].

**Дыхание ртом при заложенном носе.** Отек слизистой носа и гиперсекреция могут приводить к преимущественному дыханию ртом. Было показано, что дыхание ртом, вызванное заложенностью носа, ассоциировано с более выраженной реакцией бронхов на физическую нагрузку, в то время как свободное носовое дыхание сопровождается значительно меньшей обструкцией [15]. Снижение симптоматики астмы при отсутствии заложенности носа может быть связано с лучшим увлажнением и согревом вдыхаемого воздуха, а также менее свободным попаданием в нижние дыхательные пути аэроаллергенов и поллютантов [16].

**Системная абсорбция медиаторов воспаления.** При аллергическом рините воспаление не ограничивается слизистой носа и является системным, поэтому симптомы назальной аллергии являются частой диагностической находкой при БА и синуситах [17]. Прямым подтверждением вовлеченности в патологический процесс при аллергическом рините слизистой бронхов являются воспалительные измене-

ния, такие как бронхиальная гиперреактивность, повышение экспрессии молекул адгезии и инфильтрация слизистой бронхов эозинофилами при назальной провокации аллергеном у пациентов, не имеющих БА [18, 19]. Для аллергического ринита характерно появление в периферической крови активированных Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, секретирующих такие цитокины как IL-1, TNF- $\alpha$  и IL-6 [20–22]. Эти цитокины, регулирующие острый воспалительный ответ, при аллергическом рините ответственны за такие системные проявления как слабость, утомляемость, когнитивные расстройства, а также артралгии и миалгии [23–25]. Эти симптомы часто являются ведущими жалобами и во многом определяют степень нарушения качества жизни (не даром историческое название аллергического ринита — сенная лихорадка, подчеркивает гриппоподобный характер симптомов) [26]. Кроме того, было показано, что уровень цистеиниловых лейкотриенов в конденсате выдыхаемого воздуха не отличается у пациентов с астмой и сопутствующим аллергическим ринитом и больных, имеющих только аллергический ринит, и превышает таковой у здоровых добровольцев [27]. Эти данные также свидетельствуют о воспалительных изменениях в бронхах при аллергическом рините.

Описанные механизмы взаимосвязи аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей предполагают, что неконтролируемый аллергический ринит может негативно влиять на течение астмы при сочетании этих заболеваний. Этому существует значительное количество доказательств. Так, было установлено, что при астме с сопутствующим симптомным ринитом пациенты используют значительно более высокие дозы ингаляционных кортикостероидов и чаще нуждаются в применении системных кортикостероидов в сравнении с больными, не имеющими ринита [28]. Более того, было показано, что аллергический ринит может быть ведущим триггером при легкой-среднетяжелой астме [29]. Согласно данным Национального эпидемиологического исследования, проведенного в РФ, у 67 % детей и 37 % взрослых с тяжелой БА имеется аллергический ринит [30, 31]. Сопутствующая патология верхних дыхательных путей у взрослых была связана с терапевтически резистентным течением астмы и фенотипом фатальной / околофатальной астмы. В детской популяции аллергический ринит был ассоциирован с более выраженной обструкцией бронхов, большей частотой ночных симптомов, обращений к врачу из-за нежелательных явлений, связанных с применением антиастматических препаратов и потребностью в быстродействующих бронхолитиках.

### Подходы к фармакотерапии при аллергическом рините и сопутствующей БА

Основу фармакотерапии аллергического ринита составляют антигистаминные препараты (АГП),

деконгестанты, кромоны и интраназальные кортикостероиды (ИНКС), относительная активность которых представлена в таблице [32].

Применение деконгестантов ограничивается развитием медикаментозного ринита (местнодействующие препараты) и нежелательными явлениями (средства для приема внутрь) [1, 33, 32, 3]. Несмотря на высокую безопасность, терапия кромогликатом натрия не отличается существенной клинической эффективностью, а необходимость четырехкратного дозирования делает использование этого средства неудобным [1, 33, 32, 3]. Для лечения аллергического ринита также могут быть использованы антилейкотриеновые препараты, которые обладают схожей с кромогликатом натрия активностью в отношении назальных симптомов, но при этом они значительно эффективнее при БА [1, 32, 3]. Применение антилейкотриеновых препаратов ограничивается их высокой стоимостью. Основными средствами лечения аллергического ринита в настоящее время являются АГП (местнодействующие и системные) и ИНКС.

Существующие теории, объясняющие негативное влияние аллергического ринита на течение астмы, дают повод утверждать, что терапия аллергической патологии верхних дыхательных путей должна быть направлена не только на контроль симптомов заболевания, но также на угнетение активности воспаления и его системных проявлений. Воспалительная реакция при аллергическом рините состоит из двух фаз: острой, вызванной дегрануляцией тучных клеток и хронической, ведущую роль при которой играют эозинофилы [17]. Являясь средствами симптоматической терапии, АГП блокируют эффекты гистамина, выделяющегося из тучных клеток и базофилов в процессе их активации, и обладают лишь незначительным эффектом при хронической фазе [17]. Это объясняет результаты исследований, в которых было показано отсутствие воздействия АГП на активность воспаления и установлена клиническая эффективность этих препаратов, сопоставимая с плацебо [20, 17].

Влияние АГП на течение астмы при сопутствующем аллергическом рините не однозначно: в ряде исследований было показано, что эти средства способны приводить к значительному улучшению

функции легких и снижению выраженности симптомов, однако *R.J.Adams et al.* [34] и другие [35, 36] продемонстрировали отсутствие эффекта АГП в отношении обращений за неотложной помощью. Способность блокаторов H1 гистаминовых рецепторов улучшать течение астмы при сопутствующем аллергическом рините сомнительна, во-первых, потому, что эти препараты практически неэффективны в отношении заложенности носа (за исключением ацеластина, применяемого местно), во-вторых, АГП не обладают достаточным противовоспалительным действием, способным подавлять системное воспаление.

Наибольшим клиническим и противовоспалительным эффектом при аллергическом рините обладают ИНКС, которые также имеют выраженные протективные свойства в отношении сопутствующих заболеваний [6, 33]. Было установлено, что в отличие от антигистаминных средств, ИНКС значительно снижают риск обращения за неотложной помощью из-за астмы при ее сочетании с аллергическим ринитом [34]. У пациентов с сезонными проявлениями респираторной аллергии, терапия ИНКС приводила к уменьшению выраженности симптомов астмы в периоды пыления амброзии [37]. При сочетании сезонного аллергического ринита и легкой астмы назначение ИНКС перед сезоном цветения сопровождалось предотвращением повышения бронхиальной гиперреактивности [38]. Кроме того, положительное влияние терапии ИНКС на симптомы БА и бронхиальную реактивность было показано при сопутствующем круглогодичном рините [39, 40]. Эффективность терапии ИНКС может быть очень значительной: установлено, что у ряда пациентов с легкой и среднетяжелой астмой и сопутствующим аллергическим ринитом применение интраназального беклометазона может приводить к контролю симптомов обоих заболеваний [29].

Также были получены доказательства непосредственного влияния ИНКС на процессы воспаления в бронхиальном дереве. Установлено, что применение интраназального флутиказона пропионата сопровождается значительным снижением уровня цистеиниловых лейкотриенов в дыхательном конденсате больных при сочетании аллергического ринита и БА до значе-

**Таблица**  
**Влияние препаратов, применяемых для лечения аллергического ринита, на назальные симптомы**

Препарат	Симптомы аллергического ринита			
	Чихание	Зуд	Заложенность носа	Ринорея
Системные антигистаминные препараты	++	+++	±	++
Местнодействующие антигистаминные препараты (ацеластин)	++	++	+	++
Интраназальные кортикостероиды	+++	+++	+++	+++
Деконгестанты для приема внутрь	-	-	+	-
Местнодействующие деконгестанты	-	-	++++	-
Антилейкотриеновые препараты	+	+	+	+
Кромогликат натрия	+	+	+	+

Примечание: - отсутствие эффекта, ± сомнительный эффект, + умеренный эффект, ++ хороший эффект, +++ очень хороший эффект, ++++ превосходный эффект.

ний, полученных у здоровых добровольцев [27]. Несмотря на то, что в большинстве клеток кортикостероиды не обладают прямым эффектом на синтез лейкотриенов за счет общего угнетения активности воспаления эти препараты снижают продукцию метаболитов арахидоновой кислоты, которые не только играют определенную роль в повышении сосудистой проницаемости и гиперсекреции слизи, но также являются самыми мощными эндогенными бронхоконстрикторами [17, 27]. Возможным механизмом такого опосредованного влияния может быть уменьшение стимуляции костного мозга цитокинами при угнетении воспаления в слизистой носа. Было показано, что интраназальный флутиказона пропионат снижает количество эозинофилов в периферической крови, что в свою очередь может сопровождаться уменьшением активности эозинофильного воспаления в бронхах [41].

Оценка распределения ИНКС (при использовании беклометазона, содержащего радиоактивную метку) показала, что не более 2 % препарата достигает нижних дыхательных путей [40]. Принимая во внимание практически полное отсутствие системной активности ИНКС, можно сделать вывод, что эти средства обеспечивают улучшение течения астмы благодаря своей активности в отношении воспаления и симптомов аллергического ринита.

В сравнении с другими препаратами значительным преимуществом ИНКС также является возможность использования один раз в день (будесонид, мометазон и флутиказона пропионат) и в режиме "по требованию" [42, 32]. Современные ИНКС, такие как флутиказона пропионат, отличаются низкой биодоступностью, не оказывают эффекта на синтез кортизола надпочечниками, а при их назначении не требуется изменение доз ингаляционных кортикостероидов и других препаратов, применяемых по поводу астмы [1, 32]. Кроме того, проведенные исследования безопасности длительного применения ИНКС (1–2 года) не продемонстрировали негативного эффекта флутиказона пропионата, мометазона, триамцинолона ацетонида и будесонида на линейный рост детей [32]. Данных о сравнительной эффективности ИНКС не много, однако, обобщая результаты ряда исследований, можно сделать вывод, что в ряду "современных" препаратов — мометазона фуората, будесонида и флутиказона пропионата, последний может обладать определенными преимуществами [43–45].

Кроме фармакотерапии в лечении аллергического ринита и астмы с успехом используется специфическая иммунотерапия аллергенами (СИТА), эффективность которой доказана во многих адекватно спланированных клинических исследованиях [1]. Этот подход позволяет значительно снизить тяжесть проявлений аллергических заболеваний дыхательных путей, объем фармакотерапии и существенно улучшить качество жизни [1]. Кроме того, возможно, СИТА способна оказывать протективный эффект в от-

ношении расширения спектра сенсibilизации. В рамках нерандомизированного исследования было показано, что почти у половины детей (10 из 22) с БА, имеющих моновалентную сенсibilизацию к клещу домашней пыли, проведение СИТА предотвращает развитие сенсibilизации к новым аллергенам в течение 3 лет наблюдения, в то время как у всех больных (22 из 22), не получавших этой терапии, спектр сенсibilизации расширился [46]. Практическая интерпретация этих результатов ограничивается несовершенным дизайном и незначительным количеством включенных пациентов. Преимуществом СИТА также является способность этого терапевтического подхода предотвращать или, по крайней мере, задерживать появление клинических симптомов астмы у детей с аллергическим ринитом, что было подтверждено в двух контролируемых клинических исследованиях [47, 48]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний, назначение СИТА должно рассматриваться при первых проявлениях аллергического ринита, когда существует потенциальная возможность повлиять на естественное течение атопического воспаления дыхательных путей.

Для лечения аллергического ринита широко используются разнообразные народные средства и нетрадиционные подходы, такие как препараты на основе растений, гомеопатия, акупунктура, рефлексотерапия, бальнеотерапия и т. д. В отличие от фармакотерапевтических средств и СИТА, эти подходы / средства не изучались вообще или изучены плохо, при этом большинство исследований не имели адекватной методологии [1]. Результаты немногочисленных исследований, проведенных с использованием технологий контроля, противоречивы [1].

Выбирая препарат для лечения аллергического ринита, необходимо также иметь в виду, что в значительном количестве случаев этому заболеванию, равно как астме, могут сопутствовать хронический синусит, полипы слизистой носа и аденоидно-синуситная гипертрофия [1, 6, 3, 49]. В отличие от АГП и кромогликата натрия, ИНКС эффективны при всех этих состояниях [1, 6, 3, 49]. Более того, было показано, что при сопутствующей хроническому риносинуситу БА, неконтролируемой при использовании высоких доз ингаляционных кортикостероидов, применение в комплексной терапии интраназального флутиказона пропионата приводит к значительному улучшению симптомов и функции легких [50]. Положительные клинические и функциональные изменения сопровождались снижением количества клеток воспаления в слизистой носа и уровня интерлейкина-4 в назальных смывах. Полученный эффект сохранялся спустя месяц от начала терапии: из 18 включенных в исследование пациентов у 8 течение астмы было охарактеризовано как интермиттирующее, а у 10 — как легкое.

Таким образом, аллергический ринит — это распространенное патологическое состояние, часто встречающееся при БА и существенно отягочающее ее

течение. Согласно руководству *GINA*, целью терапии астмы является достижение и поддержание контроля заболевания [51]. В недавно проведенном исследовании *GOAL* было установлено, что контроль астмы, соответствующий определению *GINA*, достижим у подавляющего большинства пациентов и характеризуется близким к нормальному качеством жизни, минимальными симптомами и практически полным отсутствием обострений [52]. Очевидно, что при сопутствующем аллергическом рините контроль астмы не возможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. Среди препаратов, используемых для лечения аллергического ринита, самыми эффективными средствами являются ИНКС, применение которых является наиболее оправданным благодаря их воздействию на все симптомы заболевания, а также на патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей.

## Литература

1. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on Asthma: ARIA workshop report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: S147–S334.
2. Fineman S.M. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 2–7.
3. Prenner B.M., Schenkel E. Allergic Rhinitis: Treatment based on patient profiles. *Am. J. Med.* 2006; 119: 230–237.
4. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 63–67.
5. Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J. et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 158–162.
6. Corren J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis, and nasal polyps. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2000; 20: XXX.
7. Crystal-Peters J. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 57–62.
8. D'Alonzo G.E. Scope and impact of allergic rhinitis. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2002; 102: S2–S6.
9. Salib R.J., Drake-Lee A., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2003; 28: 291–303.
10. Sly R.M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 233.
11. Kapsali T., Horowitz E., Diemer F. et al. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: S138.
12. Fontanari P., Burnet H., Zattara-Harmann M.C. et al. Changes in airway resistance induced by nasal inhibitor of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 1739.
13. Kaufman J., Chen J., Wright G.W. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 101: 768.
14. Kaufman J., Wright G.W. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 100: 626.
15. Shturman-Ellstein R., Zeballos R.J., Buckley J.M. et al. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 65.
16. Griffin M.P., McFadden E.R., Ingram R.H. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69: 354.
17. Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1021–1031.
18. Braunstahl G.J., Overbeek S.E., Kleinjan A. et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 469–476.
19. Corren J., Adinoff A.D., Buchmeier A.D. et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 250.
20. Bensch G.W., Nelson H.S., Borish L.C. Evaluation of cytokines in nasal secretions after nasal antigen challenge: lack of influence of antihistamines. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 457–462.
21. Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E. et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2051–2057.
22. Togias A., Bieneman A., Bloom D. et al. Changes in blood leukocyte cytokine expression following repeated nasal allergen provocation: evidence for systemic manifestations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (suppl.): S2362.
23. Hamilos D.L., Leung D.Y., Wood R. et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 537–544.
24. Kremer B., Den Hartog H.M., Jolles J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being; *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1310–1315.
25. Marshall P.S., O'Hara C., Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 403–410.
26. Cuffel B., Wamboldt M., Borish L.C. et al. Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics.* 1999; 40: 491–496.
27. Failla M., Biondi G., Provvidenza Pistorio M. et al. Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36 (3): 325–330.
28. Halpern M., Richner R., Togias A. et al. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: A860.
29. Stelmach R., Nunes M.P.T., Ribeiro M. et al. Effect of Treating Allergic Rhinitis With Corticosteroids in Patients With Mild-to-Moderate Persistent Asthma. *Chest.* 2005; 128: 3140–3147.
30. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. и др. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования "НАБАТ". *Аллергол.* 2004 (2): 3–9.
31. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. *Тер. арх.* 2005 (3): 12–20.



32. *Lai L., Casale T.B., Stokes J.* Pediatric Allergic Rhinitis: Treatment. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005; 25: 283–299.
33. *Dykewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. et al.* Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 478–518.
34. *Adams R.J., Fuhlbrigge A.L., Finkelstein J.A. et al.* Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 636–642.
35. *Corren J., Harris A., Aaronson D. et al.* Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 781–788.
36. *Grant J.A., Nicodemus C.F., Findlay S.R. et al.* Cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma: Prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 923.
37. *Welsh P.W., Stricker E.W., Chu–Pin C. et al.* Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 125.
38. *Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G.* Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.
39. *Henriksen J.W., Wenzel A.* Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 1014.
40. *Watson W.T.A., Becker A.B., Simons FER.* Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: Effect on lower airway responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 97.
41. *Foresi A., Pelucchi A., Gherson G. et al.* Once daily intranasal fluticasone propionate (200  $\mu$ g) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 274–282.
42. *Kaszuba S.M., Baroody F.M., deTineo M. et al.* Superiority of an Intranasal Corticosteroid Compared With an Oral Antihistamine in the As-Needed Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2581–2587.
43. *Kivisaari E., Baker R.C., Price M.J.* Comparison of once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray with once daily budesonide reservoir powder device in patients with perennial rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (6): 855–863.
44. *Tai C.J., Wang P.C.* Comparisons of two intranasal corticosteroid preparations in treating allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129 (5): 518–525.
45. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Nasonex / Mometasone Furoate Medical Review, Part 2. 1997 [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/97/020762ap\\_Nasonex\\_medrP2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/97/020762ap_Nasonex_medrP2.pdf)
46. *Des-Roches A., Paradis L., Menardo J-L. et al.* Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 450 — 453.
47. *Johnstone D.E.* Immunotherapy in children: past, present, and future. (Part I). *Ann. Allergy.* 1981; 46: 1–7.
48. *Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (2): 251–256.
49. *Smart B.A., Slavin R.G.* Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005; 25: 67–82.
50. *Tosca M.A., Cosentino C., Pallestrini E. et al.* Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (1): 71–78.
51. Global Initiative for Asthma Workshop Report 2004 [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/>
52. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bousquet et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844.

Поступила 26.04.06

© Огородова Л.М., Петровский Ф.И.

УДК [616.211-002-056.3-06:616.248]-085.23

А.Д.Комлев, А.И.Кузьяев, В.Е.Кузенкова, Г.М.Ласкин, Л.Г.Соболева, М.В.Колосова

## Опыт применения тиотропия бромид (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких

Отдел клинической пульмонологии и аллергологии ВЦЭРМ МЧС России, г. Санкт-Петербург

A.D.Komlev, A.I.Kuzyaev, V.E.Kuzenkova, G.M.Laskin, L.G.Soboleva, M.V.Kolosova

## Experience of 12-month treatment of patients with chronic obstructive lung disease with tiotropium bromide (Spiriva)

### Summary

Forty-two COPD patients have received basic therapy with tiotropium bromide for one year. Monitoring of their status used body plethysmography, lung diffusing capacity test and assessment of quality of life. The study proved the ability of the drug to slow down the progression of the obstructive syndrome in COPD patients and to improve airflow parameters due to diminishing the airway resistance on expiration. Besides that, Spiriva was firstly shown to improve the lung diffusing capacity significantly; that can reduce the severity of chronic respiratory failure and as a result improve quality of life of COPD patients.

### Резюме

У 42 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение одного года проводилась непрерывная базисная терапия тиотропием бромид (Спирива). Динамическое наблюдение за больными осуществлялось с помощью бодиплетизмографии, определения диффузионной способности легких, оценки качества жизни. Исследование подтвердило способность данного препарата тормозить прогрессирование обструктивного синдрома и улучшать бронхиальную проходимость, вследствие уменьшения сопротивления дыхательных путей на выдохе. Кроме того, впервые была доказана способность Спиривы достоверно улучшать диффузионную способность легких, что приводит к уменьшению выраженности хронической дыхательной недостаточности и, в конечном итоге, улучшает качество жизни больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одной из важнейших причин болезненности и смертности населения во всем мире, характеризуется постоянным прогрессированием функционально-морфологических изменений во всей дыхательной системе. Клинически прогрессирование болезни проявляется усилением одышки, кашля, снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением показателей вентиляционной способности легких, прогрессированием хронической дыхательной недостаточности. Все это значительно снижает качество жизни пациентов и сокращает ее продолжительность. На сегодняшний день оптимизация и совершенствование базисной терапии больных ХОБЛ является приоритетной задачей здравоохранения [1].

Отличительной чертой ХОБЛ является то, что ни одно из лекарств в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких (GOLD, 2003). В последние годы, появившиеся на рынке новые лекарственные формы позволяют надеяться на то, что нигилистические взгляды на бесперспективность лечения больных ХОБЛ будут опровергнуты.

В особом ряду в качестве патогенетической терапии в период стабильного течения ХОБЛ стоят М-холинолитики. Среди них в настоящее время особое

внимание уделяется тиотропию бромид (Спирива®; *Boehringer Ingelheim*).

Спирива обладает селективностью с преобладающим воздействием на М<sub>1</sub>- и М<sub>3</sub>-рецепторы [2–4], что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в автономном управлении реакцией бронхов, и как полагают, является в значительной степени ответственной в поддержании бронхомоторного тонуса при ХОБЛ [5–8]. Как известно, антихолинергические препараты использовались как бронходилататоры в течение столетия, однако побочные эффекты ограничивали их терапевтическую ценность. Разработка и внедрение ипритропия бромид, чьи структурные особенности ограничили его поглощение и системные эффекты, позволили минимизировать общее побочное действие, характерное для препаратов атропинового ряда. В течение прошлых двух десятилетий ипритропия бромид проявил себя как эффективное бронхолитическое средство при ХОБЛ [2–4]. В последние годы открытием тиотропия бромид была достигнута другая важная веха в создании и применении антихолинергических бронходилататоров [9–11]. Как и ипритропий, тиотропий отличается от атропина положительно заряженной структурой четвертичного аммония, которая ответственна за ограничение

его системного действия. Тиотропий показал высокую аффинность ко всем трем типам человеческих мускариновых рецепторов ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ). Однако он очень медленно диссоциирует от  $M_1$  и  $M_3$  рецепторов, посредством которых осуществляется бронхоспазм (период полураспада — 14,6 и 34,7 часа, соответственно), и более быстро отщепляется от рецепторов  $M_2$  типа, которые ингибируют высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервных окончаний. На всех подтипах рецепторов тиотропий диссоциирует более медленно, чем ипритропий. Эти данные указывают, что тиотропий имеет кинетическую селективность, и медленная диссоциация от  $M_1$  и  $M_3$  рецепторов приводит к большей продолжительности его действия [9–11]. Клиническое применение тиотропия сосредоточилось на его использовании как препарата длительного бронхолитического действия у больных с ХОБЛ. Определение наиболее эффективной дозы первоначально проводилось на здоровых добровольцах. Выбор наиболее эффективной дозы по бронхолитическому эффекту проводился рядом исследований [1, 12, 13]. Клинические наблюдения за больными ХОБЛ позволили доказать, что суточная доза 18 мкг тиотропия, используемая однократно, является оптимальной для длительного клинического применения.

Несмотря на большое количество работ в зарубежной литературе, посвященных механизму действия данного препарата, его клиническому применению различной длительности, сравнению эффективности с другими бронхолитиками [14, 15] у больных ХОБЛ, в отечественной литературе нам встречались только литературные обзоры и статьи, базирующиеся на данных зарубежных исследователей [16, 17]. В связи с чем, нами была проведена попытка применения Спирива в базисной терапии у пациентов с ХОБЛ в течение 1-го года.

## Материалы и методы

В стадии стабильного течения обследовано 42 пациента с ХОБЛ, из них 39 человек — II и III степени тяжести и трое пациентов — IV степени тяжести (в соответствии с классификацией GOLD 2003 г.). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Длительность клинических проявлений болезни составляла от 3 до 20 лет, а длительность лечения (постоянного или эпизодического) колебалась от 2 до 10 лет, при этом ни один из больных не обследовался и не лечился с начала клинических проявлений болезни. У 15 пациентов в анамнезе (клинически и инструментально с помощью спирографии с

**Таблица 1**  
Общая характеристика больных ХОБЛ,  $M \pm m$

Показатель	$n = 42$ (36 муж. и 6 жен.)
Средний возраст (лет)	$65,2 \pm 9,8$
Стаж курения (пачек / лет)	$41,8 \pm 14,5$
FEV <sub>1</sub> , %долж.	$50,1 \pm 16$

фармакологической пробой) выявлялись признаки гиперреактивности бронхиального дерева. Часть этих пациентов в первые годы заболевания лечилась по поводу астмы персистирующего течения. Все больные в составе комплексной базисной терапии получали атровент по 2 ингаляции 4 раза в сут. в течение последнего года перед началом применения тиотропия бромид.

Диагноз ХОБЛ выставлялся нами на основании жалоб, анамнеза, клинических анализов крови и мокроты, определялся уровень нейтрофильной эластазы мокроты, уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина, IL-1, IL-8. С другой стороны, диагноз ХОБЛ подтверждался наличием у больных функционально-морфологических изменений, характерных для данного заболевания. С этой целью всем пациентам проводились динамическая бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких, рентгенологическое исследование легких и спиральная компьютерная томография с применением пульмонологической программы, позволяющей определить показатель *Hounsfield units (HU)*, для количественной оценки выраженности эмфиземы легких. Оценивалась степень легочной гипертензии и состояние правых отделов сердца. Определялась сатурация крови кислородом в покое и после физической нагрузки (6-ти минутная шаговая проба). Оценка качества жизни проводилась с помощью анкеты SF-36, также учитывалась и частота обострений заболевания за год. Степень одышки определялась по шкале *MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale)*.

Кроме того, с помощью доступных нам методов исключались другие заболевания дыхательной системы, протекающие с необратимой или мало обратимой бронхиальной обструкцией: первичная эмфизема легких, муковисцидоз, поликистоз легких, активный туберкулез с бронхообструктивным синдромом, бронхолегочные микозы, заболевания щитовидной железы, прежде всего гипотиреоз; заболевания, относящиеся к группе врожденной дисплазии соединительной ткани и т. д.

В ходе исследования всем больным в общую программу комплексного лечения был включен тиотропий бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сут.

Учитывая тот факт, что при применении бронхолитиков у больных ХОБЛ, несмотря на видимое клиническое улучшение, маркер бронхиальной обструкции ОФВ<sub>1</sub> не изменяется совсем или изменяется незначительно [1], мы в качестве критерия объективной оценки влияния тиотропия бромид на вентиляционную способность легких использовали показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких при задержке дыхания до лечения и после его применения в течение 360 дней.

С помощью бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких оценивались следующие показатели: *Rex* — сопротивление дыхательных путей на выдохе, *VC* — жизненная емкость легких, *FVC* — форсированная жизненная ем-

кость, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с, FEV<sub>1</sub> / FVC, PEF — пиковая объемная скорость, FEF<sub>25, 50, 75</sub> — мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % FVC, MMEF<sub>75/25</sub> — средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25 % FVC, TLC<sub>0sb</sub> — общая диффузионная способность легких, TLC<sub>0</sub> / VA — удельная диффузионная способность легких (общая к альвеолярному объему), TLC<sub>0c</sub>sb — общая диффузионная способность при коррекции по гемоглобину, TLC<sub>0c</sub> / VA — удельная диффузионная способность при коррекции по гемоглобину. Кроме того, определялась сатурация крови кислородом (O<sub>2</sub> sat %) до и после физической нагрузки. Оценка достоверности различий проводилась с использованием критерия Стьюдента. Достоверность различий показателей до и после лечения < 0,05 в табл. 2 и 3 обозначены знаком (+).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования функциональных показателей дыхательной системы до и в результате лечения Спиривой представлены в табл. 2, при этом проводилась оценка этих показателей в целом по всей выборке больных.

Как видно, все показатели, характеризующие функциональную способность легких, имели умеренную положительную динамику в конце курса лечения. Основные из них, принятые в практической пульмонологии: FEV<sub>1</sub> увеличился на 5,1 %<sub>долж.</sub> и на 8,1 % от исходного уровня в начале лечения, а FEV<sub>1</sub> / FVC на 5,0 % и 9,2 %, соответственно.

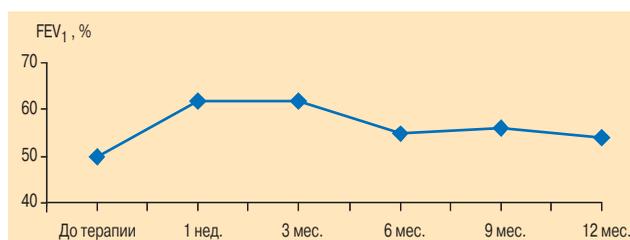


Рис. 1. Динамика FEV<sub>1</sub> на всем протяжении использования Спиривы

При этом, несмотря на положительную тенденцию к улучшению показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, достоверности их различий за 1 год лечения не получено. Эти результаты несколько отличаются от полученных нами данных после 3 мес. применения Спиривы, где FEV<sub>1</sub> и FEV<sub>1</sub> / FVC достоверно увеличивались (динамика FEV<sub>1</sub> на всем протяжении исследования представлена на рис. 1).

В то же время в среднем по группе, несмотря на достоверное отсутствие положительной динамики показателей ФВД, полученных с помощью бодиплетизмографии, такие показатели как R<sub>ex</sub> и TLC достоверно уменьшались на 20,0 кра\*s/l (–26,4 %) и 8,3 % от исходного уровня, то есть уменьшалось сопротивление дыхательных путей на выдохе и общая емкость легких, что можно трактовать как улучшение общей механики дыхания, так как R<sub>ex</sub> является наиболее чувствительным показателем, характеризующим бронхиальную проходимость (динамика сопротивления дыхательных путей на выдохе представлена на рис. 2).

Оценка динамики диффузионной способности легких и сатурации крови кислородом (см. табл. 2) в

Таблица 2  
Динамика показателей ФВД и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ в результате 12 мес. применения Спирива

Показатели ФВД и диффузионной способности легких	Общая группа (n = 42)			
	До лечения, M ± m	После лечения, M ± m	Разница, % <sub>долж.</sub>	Разница в % от исходной величины
R <sub>ex</sub> , кра*s / l	0,76 ± 0,5	0,56 ± 0,4 <sup>+</sup>	–20	–26,4 <sup>+</sup>
TLC, %	111,6 ± 27	103,5 ± 21 <sup>+</sup>	–8,1	–8,3 <sup>+</sup>
VC, %	76,7 ± 19	72,5 ± 19	–4,2	–5,5
FVC, %	73,6 ± 17	76,2 ± 14	+2,6	+3,5
RV, %	198,0 ± 60	174,0 ± 41	–24,0	–12,2
FEV <sub>1</sub> , %	50,1 ± 16	54,2 ± 14	+5,1	+8,1
FEV <sub>1</sub> / FVC, %	54,0 ± 15	59,0 ± 12	+5,0	+9,2
PEF, %	39,7 ± 16	43,6 ± 13	+3,9	+9,8
FEF <sub>25</sub> , %	26,0 ± 17	30,0 ± 15	+4,0	+15,3
FEF <sub>50</sub> , %	18,7 ± 12	22,0 ± 14	+2,3	+17,6
FEF <sub>75</sub> , %	20,7 ± 14	25,7 ± 11	+5,0	+24,1
MMEF <sub>75/25</sub> , %	21,5 ± 14	24,4 ± 12	+2,9	+13,4
TLC <sub>0sb</sub> , %	55,0 ± 17	66,0 ± 17 <sup>+</sup>	+11,0	+18,3 <sup>+</sup>
TLC <sub>0</sub> / Va, %	57,1 ± 16	65,2 ± 13 <sup>+</sup>	+8,1	+13,0 <sup>+</sup>
TLC <sub>0c</sub> sb, %	54,9 ± 18	65,8 ± 16 <sup>+</sup>	+10,8	+18,1 <sup>+</sup>
TLC <sub>0c</sub> / Va, %	58,5 ± 17	64,4 ± 15 <sup>+</sup>	+5,9	+9,2 <sup>+</sup>
O <sub>2</sub> , sat % до физической нагрузки	95,0 ± 2,0	97,0 ± 1,0 <sup>+</sup>	+2,0	+2,1 <sup>+</sup>
O <sub>2</sub> , sat % после физической нагрузки	92,0 ± 1,0	95,0 ± 2,0 <sup>+</sup>	+3,0	+3,2 <sup>+</sup>

Примечание: <sup>+</sup> — p < 0,05.

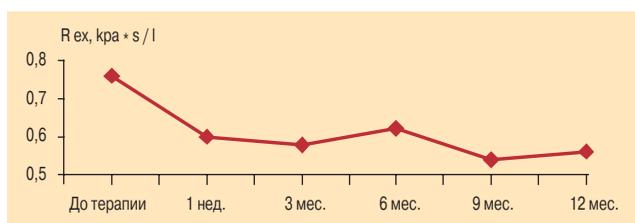


Рис. 2. Динамика сопротивления дыхательных путей на выдохе

ответ на длительное применение тиотропия бромид у больных ХОБЛ выявила достоверное увеличение TLC<sub>OSb</sub> на 11,0 %<sub>долж.</sub> и на 18,3 % от исходного уровня (динамика диффузионной способности легких на всем протяжении исследования представлена на рис. 3). Достоверно увеличивалась удельная диффузионная способность легких при коррекции ее по гемоглобину, что тесно коррелировало с показателями, характеризующими дыхательную недостаточность. Данный факт, вероятно, обусловлен противовоспалительным действием Спиривы, реализуемым через альвеолярные макрофаги, путем уменьшения хемотаксической активности нейтрофилов, снижением высвобождения провоспалительных факторов (лейкотриена В<sub>4</sub>) клетками воспаления [18, 19].

Таким образом, длительное применение Спирива не только тормозит прогрессирование бронхиальной обструкции, но и достоверно улучшает диффузионно-перфузионные отношения, что приводит к уменьшению степени гипоксемии и дыхательной недостаточности. Все это положительно влияет на качество жизни больных ХОБЛ, которое оценивалось нами в динамике в баллах с помощью тестирования по анкете SF-36. Результаты оценки качества жизни приведены в табл. 3.

На фоне лечения у больных достоверно повысилась физическая активность, ролевая адаптация, связанная с физической активностью, и общее физическое здоровье, что проявлялось повышением толерантности к физической нагрузке. Мы не получили достоверных изменений показателей, характеризующих улучшение психического здоровья пациентов, но тем не менее, у них отмечалась положительная тенденция к повышению жизнеспособ-

**Таблица 3**  
**Качество жизни больных ХОБЛ до и после лечения Спиривой, баллы**

Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 2)
Физическая активность	21,0 ± 1,02	24,0 ± 0,95 <sup>+</sup>
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	4,7 ± 0,36	5,9 ± 0,43 <sup>+</sup>
Общее физическое здоровье	16,06 ± 0,4	17,9 ± 0,58 <sup>+</sup>
Жизнеспособность	16,6 ± 0,44	17,8 ± 0,58
Социальная активность	5,4 ± 0,37	6,1 ± 0,36
Психическое здоровье	20,7 ± 0,44	21,9 ± 0,5

Примечание: <sup>+</sup> – p < 0,05.

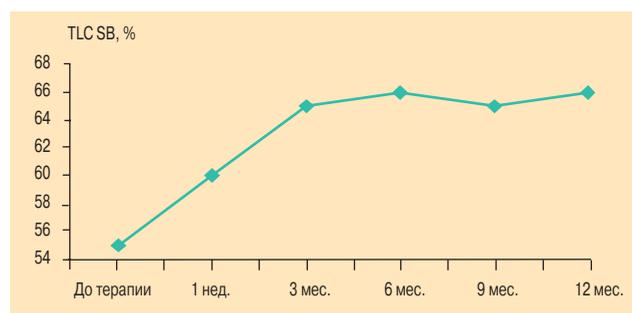


Рис. 3. Динамика диффузионной способности легких на всем протяжении применения Спиривы

ности и социальной активности. Полученные результаты по влиянию тиотропия бромид на качество жизни, согласуются с литературными данными [20].

На фоне проводимой терапии также отмечалась и положительная динамика в клинической картине заболевания, проявляющаяся в уменьшении кашля, более легком отхождении мокроты и уменьшении выраженности степени одышки (в среднем с  $2,7 \pm 0,22$  до  $2,0 \pm 0,3$  по шкале MRC) и достоверным улучшением сатурации крови кислородом (табл. 2).

Частота обострений ХОБЛ за 1 г., является одним из наиболее важных показателей течения болезни. До применения Спиривы частота обострений в среднем по группе составляла 2,7 эпизодов в год. За годичный период применения тиотропия бромид частота обострений уменьшилась до 1,4 эпизода, возникших в 85 % случаев на фоне острой респираторной инфекции, при этом необходимость в госпитализации при обострении заболевания снизилась в 3 раза.

## Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что длительное применение тиотропия бромид (Спирива) в базисной терапии ХОБЛ приводит:

1. К уменьшению выраженности бронхиальной обструкции.
2. К достоверному улучшению диффузионной способности легких у больных ХОБЛ, что уменьшает проявления хронической дыхательной недостаточности.
3. К улучшению качества жизни пациентов, что, прежде всего, проявляется в улучшении общего физического здоровья и повышении толерантности к физической нагрузке.
4. К уменьшению количества обострений ХОБЛ в течение года и снижению необходимости в стационарном лечении.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные. Consilium Medicum 2004; 6 (10): 745–750.

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном  
перечне ДЛО<sup>1</sup>

## 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



1. Приказ Росздравнадзора №1136-Н/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, отпускаемые по рецептам в аптечных организациях».  
<http://www.roszdrnadzor.ru/VarInfo/View?1124381426.1364-3071.doc>,  
<http://www.roszdrnadzor.ru/VarInfo/View?111766229.63719-62879.doc>, дата вынесения 26.05.2005

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 30 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании  
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
тел: +7 (495) 411 78 01  
факс: +7 (495) 411 78 02  
E-mail: [info@mos.boehringer-ingenheim.com](mailto:info@mos.boehringer-ingenheim.com)

 **Boehringer  
Ingelheim**

2. Синопальников А.И. Тиотропия бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия. Рус. мед. журн. 2003; 11 (22): 994–997.
3. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al. Тиотропия bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci.* 1995; 56: 853–859.
4. Casaburi R., Briggs D. Jr., Donohue J. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with тиотропия in stable COPD: a 13-week multicenter trial. *Chest* 2000; 118: 1294–1302.
5. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled тиотропия in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
6. Chapman K.R. The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and COPD. *Lung* 1990; 168: 295–303.
7. Disse B., Reichl R., Speck G. et al. Ba 679 Br, a novel anticholinergic bronchodilator: predicted and clinical aspects. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
8. Dorinsky P.M., Reisner C., Ferguson G.T. et al. The combination of ипритропия and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999; 115: 966–971.
9. Dusser D., Bravo M.-L., Lacono P. Тиотропия reduced COPD exacerbation: the MISTRAL study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513 s.
10. Ferguson G.T., Cherniack, R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1017–1022.
11. Gross N.J. Ipratropium bromide. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 486–494.
12. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1283–1289.
13. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1136–1142.
14. Maesen F.P.V., Smeets J.J., Sledsens T.J.H. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1506–1513.
15. Maesen F.P.V., Smeets J.J., Costongs M.A. et al. Ba 679 Br, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pilot dose-escalation study. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1031–1036.
16. Profita M., Di Giorgi R., Sala A. et al. Muscarinic receptor, leukotrien B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patient. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 20 s.
17. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
18. Spencer S., Calverley P.M.A., Burge P.S., Jones P.W. on behalf of the ISOLDE Study Group. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 122–128.
19. Takahashi T., Belvisi M.G., Patel H. et al. Effect of Ba 679 Br: a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1640–1645.
20. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al., on behalf of the Dutch / Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 27.04.06  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-036.12-085.23

*Н.А.Генне, Н.Г.Колосова*

## Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой

Кафедра детских болезней ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

*N.A. Geppe, N.G. Kolosova*

## Current treatment strategy for children with asthma

### Summary

Therapy of asthma is intended to achieving control of the disease. Long-term treatment of asthma is based on antiinflammatory medications in accordance to severity of the disease, the child's age, dynamics of his / her status during the treatment. Implementation of step-to-step approach comprises enhancement of therapy according to aggravation of the disease course up to the desirable therapeutic response or starting with maximal treatment. Main classes of medications used to treat asthmatic children, new delivery systems for inhaled steroids and beta-agonists and their dosing depending on the patient's age have been viewed in the article. The authors have concluded that treatment of a child with asthma requires individual approach defining minimal therapy needed to control asthma.

### Резюме

Цель терапии бронхиальной астмы (БА) — достижение контроля над заболеванием. Основу длительной терапии бронхиальной астмы составляют противовоспалительные средства, характер которых зависит от тяжести течения заболевания, возраста ребенка, динамики его состояния на фоне лечения. Используемый ступенчатый подход к лечению БА предусматривает увеличение объема терапевтических мероприятий по мере возрастания степени тяжести заболевания до получения желаемого терапевтического эффекта или использование сразу максимального объема терапии.

В статье рассматриваются основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА у детей, новые способы доставки ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов, дозировка в зависимости от возраста. Авторы делают вывод, что при лечении ребенка с БА требуется индивидуальный подход с установлением минимального объема терапии, необходимого для контроля БА.

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу распространенных аллергических болезней в детском возрасте. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, позволяющие выявлять заболевание в более ранние сроки, сократить летальность, сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости БА и тяжелому течению, начиная с раннего возраста.

Современная концепция патогенеза БА базируется на признании ведущей роли в ее развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления в дыхательных путях. Важно подчеркнуть, что БА, независимо от степени тяжести, является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. В результате воспалительного процесса возникает бронхиальная обструкция вследствие острого бронхоспазма, отека стенки бронха, обтурации слизи и структурных изменений (ремоделирование) в стенке бронха. Клинические изменения проявляются повторными эпизодами обструкции бронхов в виде одышки, свистящих хрипов в легких, нередко слышных на расстоянии, кашля, чувства стеснения в груди.

Знание различных факторов риска БА может способствовать совершенствованию профилактики данного заболевания. К внутренним факторам относят генетическую предрасположенность, атопию, гиперреактивность бронхов, пол, расовую / этническую принадлежность.

К внешним факторам, способствующим развитию БА при наличии предрасположенности, относят различные домашние (домашняя пыль, аллергены животных, аллергены тараканов, грибки), пыльцевые, пищевые аллергены. Неспецифическими факторами способными провоцировать начало заболевания или обострение БА являются респираторные инфекции, аллергены, физическая нагрузка и гипервентиляция, табачный дым, изменение погодных условий, чрезмерные эмоциональные нагрузки, раздражители (такие как домашние аэрозоли, запахи краски).

Возникающая под воздействием аллергенов у больных БА гиперпродукция IgE В-лимфоцитами является следствием пролиферации и активации Th2-клона аллерген-специфических CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и обусловленной ею гиперпродукции интерлейкина-4. Взаимодействие причинно-значимых аллергенов с фиксированными на тучных клетках и базофилах специфическими IgE приводит к активации этих клеток и секреции медиаторов и цитокинов, которые в свою очередь способствуют вовлечению в аллергический процесс других фиксированных (резидентных) клеток в легких и клеток крови. Из гранул тучных клеток выделяются такие преформированные медиаторы, как гистамин, простагландины, серотонин, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор, что приводит к развитию острой аллергической реакции в легких, протекающей по немед-

ленному типу и проявляющейся синдромом бронхиальной обструкции. Приступ БА развивается через 10–20 мин после контакта с причинно-значимым аллергеном и обусловлен возникновением бронхоспазма, отеком слизистой оболочки бронхов и усилением секреции слизи. Поздняя фаза аллергической реакции в бронхах в ответ на воздействие аллергенов наблюдается через 6–8 часов и характеризуется притоком провоспалительных клеток в легкие с последующим развитием воспаления дыхательных путей, гиперреактивности и обструкции бронхов.

При БА находят признаки острого или хронического воспаления. Острое воспаление характеризуется экссудацией белков плазмы и нейтрофильной инфильтрацией. Для хронического воспаления характерно наличие плотной инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами и макрофагами. Развитие воспаления при БА, как острого, так и хронического, происходит при участии эозинофилов, резидентных клеток легких (гистиоциты (тучные клетки), макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки). Воспаление сопровождается отложением фибрина, адгезией тромбоцитов на эндотелии сосудов и высвобождением фактора активации тромбоцитов (ФАТ).

В развитии обструкции бронхов существенна роль эпителия дыхательных путей. У больных БА об-

наруживается снижение продукции бронходилатирующих факторов, обусловленное повреждением, десквамацией эпителия. Десквамация эпителия ведет к обнажению нервных окончаний и воздействию на них медиаторов воспаления приводит к бронхиальной гиперреактивности и рефлекторному бронхоспазму.

Вследствие хронического воспаления при БА в бронхах развиваются структурные изменения с увеличением массы гладких мышц за счет гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон, застоем в сосудистом русле, гипертрофией слизистых желез и гиперплазией бокаловидных клеток. Все это приводит к утолщению стенки бронхов, уменьшению диаметра их просвета, повышенной секреции слизи и воспалительного экссудата, препятствует поступлению воздуха в легкие. Повышенная продукция слизи вместе с воспалительным экссудатом способствует образованию клейких вязких пробок, которые obturруют просвет бронхов.

В развитии бронхоспазма при БА имеет значение холинергический рефлекс, реализуемый через воздействие ацетилхолина на гладкую мускулатуру бронхов. В патогенезе БА участвует также неадренергическая, нехолинергическая нервная система. Существенное значение в развитии бронхоспазма

**Таблица 1**  
**Классификация БА у детей по степени тяжести [2]**

Критерии тяжести*	Легкая		Среднетяжелая	Тяжелая
	интермиттирующая	персистирующая		
Частота приступов	3–4 раза в год	1–3 раза в мес.	более 1 раза в нед.	несколько раз в нед. или ежедневно
Клиническая характеристика приступов	эпизодические, кратковременные, исчезают спонтанно или после однократного приема бронхолитика короткого действия	эпизодические, исчезают спонтанно или при однократном использовании бронхолитика короткого действия	приступы средней тяжести, протекают с отчетливыми нарушениями ФВД, требуют обязательного назначения бронхолитиков	тяжелые приступы, астматические состояния
Ночные приступы	отсутствуют	отсутствуют или редки	регулярно	ежедневно по несколько раз в день
Переносимость физической нагрузки, активность	нарушена	нарушена	ограничена переносимость физических нагрузок	значительно снижена переносимость физических нагрузок, отмечаются нарушения сна
Показатель ОФВ <sub>1</sub> и ПСВ (долж.)	80 % и более	70–80 % и более	60–80 %	менее 60 %
Суточные колебания бронхиальной проходимости	≤ 20 %	≤ 20 %	20–30 %	более 30 %
Характеристика периодов ремиссии	симптомы отсутствуют, показатели ОВД в норме	симптомы отсутствуют, показатели ФВД в норме	неполная клинико-функциональная ремиссия	неполная клинико-функциональная ремиссия (дыхательная недостаточность разной степени выраженности)
Длительность периодов ремиссии	более 3–4 мес.	более 3 мес.	менее 3 мес.	1–2 мес.
Способ купирования приступов	спонтанно, однократный прием бронхолитика (ингаляционно, внутрь)	спонтанно или однократный прием бронхолитика (ингаляционно, внутрь)	приступы купируются бронхолитиками (ингаляционно, нередко повторно, и / или парентерально), по показаниям назначают кортикостероидные препараты	приступы купируются бронхолитиками в ингаляциях (преимущественно через небулайзер) и / или парентерально, обязательно в сочетании с кортикостероидами (нередко в условиях стационара или отделения интенсивной терапии)

Примечание: \* — до начала базисной терапии.

Таблица 3  
Лекарственная терапия БА

придается высвобождаемым из сенсорных нервов при аксональном рефлексе нейропептидам, в частности субстанции Р.

На 13-м Национальном конгрессе по заболеваниям органов дыхания в 2004 г. приняты изменения в классификации БА по степени тяжести, что очень важно, так как определяет стратегию терапии. Степень тяжести определяет решение основных вопросов лечебной тактики и план ведения больного в краткосрочных и долгосрочных программах.

Наряду с сохраняющимся делением на легкую, среднетяжелую и тяжелую БА, выделена легкая интермиттирующая и легкая персистирующая БА (табл. 1).

Острая обструкция дыхательных путей у детей характерна для большой группы заболеваний. Обструкция нижних дыхательных путей характерна для БА и нередко возникает остро на фоне респираторной вирусной инфекции. Современная диагностика БА у детей является ключевым положением, определяющим современную стратегию ведения больных. Учитывая раннее начало заболевания (60 % заболевают в первые 5 лет жизни) БА нередко маскируется под такими диагнозами как ОРВИ с обструктивным синдромом, рецидивирующий бронхит, обструктивный бронхит, бронхиолит. Дифференциальный диагноз этих заболеваний особенно при первых проявлениях представляет достаточные трудности, однако существует ряд вспомогательных критериев (табл. 2).

Исходя из патогенеза современная терапия БА направлена на устранение воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение их гиперреактивности, восстановление бронхиальной проходимости.

Основу лечения при БА составляет комплекс терапевтических мероприятий, включающий элиминацию причинно-значимых аллергенов, противовоспалительную терапию, бронхолитическую терапию, аллергенспецифическую иммунотерапию, информационно-образовательную работу с пациентами и членами их семей ("астма—школа").

Лекарственная терапия направлена на уменьшение и / или предотвращение возникновения симптомов бронхиальной астмы и уменьшение степени их тяжести. Выделяются две основные группы препаратов (табл. 3): превентивные (контролирующие, ба-

Контролирующие препараты
Противовоспалительные средства
Длительнодействующие бронхолитики
"Антиаллергические" средства
Препараты, облегчающие состояние
Быстродействующие бронхолитики

зисные) и облегчающие состояние (средства неотложной помощи, бронхолитические средства).

Цель терапии БА — достижение контроля над заболеванием. Основу длительной терапии бронхиальной астмы составляют противовоспалительные средства, характер которых зависит от тяжести течения заболевания, возраста ребенка, динамики его состояния на фоне начатой превентивной терапии. Контролирующие препараты принимаются регулярно, ежедневно, длительно, с целью поддержания контроля над симптомами персистирующей астмы. В соответствие с современными представлениями понимание полного контроля включает достижение всех целей терапии на протяжении не менее 7–8 нед. (GOAL, 2003). К группе контролирующих препаратов относят ингаляционные (иГКС) и системные кортикостероиды, кромогликат натрия, недокромил натрия, длительнодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты, длительнодействующие оральные  $\beta_2$ -агонисты, медленно высвобождаемые теофиллины, модификаторы лейкотриенов. Так называемые "антиаллергические" средства также могут быть отнесены к группе контролирующих препаратов. Они не являются первичными в лечении БА, но угнетают аллергические реакции и могут положительно влиять на ее течение при сопутствующем аллергическом рините.

Используемый ступенчатый подход к лечению БА предусматривает увеличение объема терапевтических мероприятий по мере возрастания степени тяжести заболевания до получения желаемого терапевтического эффекта или использование сразу максимального объема терапии. Продолжительность противовоспалительной терапии зависит от степени

Таблица 2  
Клинические критерии дифференциальной диагностики БА и обструктивного бронхита у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом на фоне острой респираторной вирусной инфекции

Признаки	БА	Обструктивный бронхит
Возраст	старше 1,5 года	младше 1 года
Появление бронхообструктивного синдрома	в 1-е сут. ОРВИ	на 3-й день ОРВИ и позднее
Ранее бронхообструктивный синдром отмечался	2 и более раз	не отмечался или был однократно
Наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями, в том числе наличие БА по материнской линии	имеется	нет
Наличие в анамнезе аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки	отмечено	нет
Избыточная бытовая антигенная нагрузка, наличие сырости, плесени в жилом помещении	имеется	нет

тяжести БА и может составлять от 3 мес. при легкой БА до нескольких лет при тяжелой БА. Если достигнутая ремиссия сохраняется в течение 3–6 мес., может быть поставлен вопрос об уменьшении объема терапии или переходе "на ступень вниз".

При легкой интермиттирующей БА в периоды обострений бывает достаточно использовать бронхолитическую терапию, в виде короткодействующего  $\beta_2$ -агониста или комбинации с ипратропиум бромидом. Возможно также использование по необходимости формотерола. Этот препарат с быстрым началом действия и эффектом в течение 10–12 часов может применяться для профилактики приступов удушья, связанных с бронхиальной гиперреактивностью (физическая нагрузка, холодный воздух).

Кромогликат натрия и недокромил натрия — нестероидные противовоспалительные средства используют для длительного контроля легкой и среднетяжелой астмы у детей. Они являются менее эффективными, чем ИГКС, но сохраняют свое место в терапии нетяжелых вариантов БА у детей в связи с доказанной эффективностью и высокой безопасностью. При недостаточной эффективности возможно усиление терапии путем добавления длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (формотерол).

С целью превентивной противовоспалительной терапии при легком и среднетяжелом течении БА могут быть использованы антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст). Препараты этой группы улучшают ФВД, уменьшают потребность в бронхолитических средствах, эффективно предотвращают бронхоспазм. Монтелукаст зарегистрирован в России у детей с шестилетнего возраста в форме жевательной таблетки 5 мг 1 раз в сут. Зафирлукаст применяется у детей 7–11 лет 10 мг 2 раза в сут., старше 12 лет 20 мг 2 раза / сут.

Ингаляционные ИГКС (беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, триамсинолон ацетонид) применяют для длительной терапии персистирующей БА, и среднетяжелой в случае неэффективности нестероидных средств. Дозы зависят от степени тяжести и возраста детей (табл. 4). При лечении желателен использовать спейсер или аэрозоль, также возможно использование небулайзера.

К широко используемым ИГКС относятся препараты на основе беклометазона дипропионата. В современных препаратах используется бесфреоновый носитель — гидрофторалкан. Использование данного пропеллента позволило изменить свойства беклометазона. Примером может служить Беклазон Эко Легкое Дыхание — дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), активируемый вдохом. При этом, образующийся аэрозоль имеет ультрамелкодисперсную структуру, что позволяет существенно увеличивать депозицию беклометазона в легкие и уменьшать оседание препарата в полости рта и глотки. Это дает возможность снизить общую суточную дозу ИГКС в 1,5–2 раза по сравнению с фреоновыми или другими бесфреоновыми, но немелкодисперсными препаратами беклометазона, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Увеличение респираторной фракции беклометазона при одновременном снижении орофарингеальной позволяет существенно снизить риск возникновения побочных эффектов. Преимуществом Беклазона Эко Легкое Дыхание является также активируемый вдохом ингалятор, который позволяет решить проблему техники ингаляции у детей. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом рекомендуются в качестве предпочтительных устройств для ингаляционной терапии наряду с порошковыми и ДАИ со спейсером.

Так как БА нередко начинается у детей первых лет жизни, то у детей с 6 мес. эффективно используется суспензия будесонида (Пульмикорт суспензия) для небулайзера. Пульмикорт суспензию можно разбавлять физиологическим раствором, а также смешивать с растворами бронхолитиков (сальбутамол, ипратропиума бромид, беродуал). Доза, используемая у детей, составляет 0,25–0,5 мг (до 1 мг) 1–2 раза в день в зависимости от степени тяжести. С 6 лет у детей может применяться Пульмикорт Турбухалер (порошковая форма препарата) 100 мкг в одной дозе.

Также с 1 года жизни используется флутиказон пропионат. Этот препарат выпускается в виде дозированного аэрозоля, поэтому для использования обязателен аэрозоль. У детей преимущество отдается низким и средним дозам. В раннем возрасте мо-

**Таблица 4**  
**Ориентировочные сравнительные суточные дозы (мкг) ИГКС [6]**

Препарат	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
	низкие дозы		средние дозы		высокие дозы	
Бекламетазон-ХФУ	200–500	100–250	500–1000	250–500	> 1000	> 500
Бекламетазон-ГФА	100–250	50–200	250–500	250–400	> 500	> 400
Будесонид-ДПИ	200–600	100–200	600–1000	200–600	> 1000	> 600
Будесонид-небулы суспензия для ингаляции	500–100	250–500	1000–2000	500–1000	> 2000	> 1000
Флутиказон	100–250	100–200	250–500	200–400	> 500	> 400

Примечания: ХФУ — аэрозоль, содержащий фреон (хлорфторуглерод), ГФА — аэрозоль на основе гидрофтороалкана. не содержащий фреон, ДПИ — дозирующий порошковый ингалятор, ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор.

жет использоваться 100–200 мкг флутиказона, у детей более старшего возраста — 400–500 мкг.

В настоящее время иГКС являются наиболее эффективными средствами, с помощью которых можно контролировать течение БА. Они оказывают мощное противовоспалительное действие и практически не вызывают значимых побочных явлений. Длительное применение иГКС с мониторингом показателей ФВД (пикфлоуметрия) при планомерном врачебном наблюдении позволяет предупредить обострение БА, обеспечить высокое качество жизни больного ребенка.

В ситуации, когда симптомы БА сохраняются необходимо усиление терапии. Предпочтение отдается комбинации контролирующих препаратов, а не увеличению дозы иГКС (для взрослых уровень доказательности А, для детей — уровень доказательности В). Наиболее распространенной комбинацией является сочетание иГКС и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов. Примером такой комбинации могут служить препараты: флутиказона с салметеролом и будесонида с формотеролом.

В качестве альтернативы комбинации иГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами могут быть использованы их комбинации с медленно высвобождаемыми теофиллинами и антагонистами лейкотриенов (уровень доказательности В), возможно также применение высоких доз иГКС. Но эти комбинации менее эффективны, чем комбинация иГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами в качестве дополнительной терапии.

Препаратами первого выбора при тяжелой БА (4-я ступень) являются комбинация иГКС в средних или высоких дозах с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами. Предпочтение отдается препаратам с фиксированной комбинацией ИКС и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов. ИКС уменьшают количество обострений во всех возрастных группах.

У некоторых детей даже на фоне терапии высокими дозами ИКС не удается достигнуть полного контроля, что может быть связано с недостаточной дозой препарата, гетерогенностью индивидуального ответа на противоастматическое лечение, а также недостаточным комплайнсом, т. е. невыполнением рекомендаций врача.

Системные побочные эффекты ИКС определяются редко, в основном при использовании высоких доз (более 800 мкг ежедневно). В отдельных исследованиях отмечаются побочные эффекты ИКС при их применении в дозе более 400 мкг / сут. При проведении противовоспалительной терапии ревизия проводится каждые 3 мес. лечения. Сохранение длительно положительного результата терапии позволяет существенно снизить частоту последующих обострений, что особенно важно при использовании иГКС. При сохранении эффекта терапии в течение не менее 3 мес. возможно снижение дозы иГКС на 25 % каждые 3 мес. У пациентов, получающих комбинированную терапию, уменьшение начинается с

дозы иГКС, а при низкой дозе иГКС возможна отмена бронхолитика. В случае стабилизации состояния назначается терапия, соответствующая предыдущей ступени.

В терапии обострений широко используются  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол, вентолин, фенотерол, тербуталин), которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, снижают проницаемость сосудистой стенки, усиливают мукоцилиарный клиренс. Не вызывает сомнений тот факт, что ингаляционные короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты являются препаратами выбора для ситуационного симптоматического контроля БА, а также для предупреждения развития симптомов астмы физического усилия. Предпочтение, по возможности, следует отдать ингаляционным формам введения препаратов, позволяющим получить быстрый эффект и уменьшить общее воздействие на организм ребенка. В настоящее время  $\beta_2$ -агонисты, которые используются в качестве препаратов неотложной помощи, объединяются в быстродействующие бронхолитики. Они включают быстро- и короткодействующие (сальбутамол, тербуталин, фенотерол) и быстро и длительно действующие (формотерол), которые при их ингаляционном применении дают быстрый бронходилатирующий эффект. Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия назначаются не более 4 раз в день. Предпочтение отдается эпизодическому приему. Эти препараты рекомендуется использовать не более 3–4 раз в сут., и если возникает необходимость в повышении этой дозы, то требуется пересмотреть противовоспалительную терапию. Большинство бронхолитиков выпускается в форме ДАИ. У детей раннего возраста, неспособных координировать дыхание с ингаляцией, нередко возникают трудности с использованием ДАИ. У этой категории пациентов возможно использование дозированных аэрозольных ингаляторов, активируемых вдохом. В России зарегистрирован Саламол Эко Легкое Дыхание (препарат сальбутамола), позволяющий устранить проблемы синхронизации при выполнении техники ингаляции.

Синергетический эффект достигается добавлением к  $\beta_2$ -агонистам ипратропиума бромида или использованием Беродуала (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропиума бромида), хорошо зарекомендовавшего себя у детей, начиная с раннего возраста. При необходимости использования высоких доз, особенно у детей раннего возраста, используют ингаляции растворов фенотерола, сальбутамола или беродуала с помощью небулайзера.

Препараты метилксантинового ряда (теофиллин, эуфиллин) обладают значительной бронхоспазмолитической активностью и продолжают использоваться в целях купирования симптомов БА. Метилксантины (в/в эуфиллин) менее эффективны, чем ингаляция  $\beta_2$ -агонистов через небулайзер, и из-за повышенной вероятности нежелательных эффектов следует применять только как альтернативную терапию.

При проведении лечения требуется индивидуальный подход к каждому ребенку с определением минимальной терапии необходимой для контроля БА с обязательным мониторингом симптомов и ФВД.

## Литература

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Материалы науч.-практ. программа. М.; 2004.
2. Чучалин А.Г (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2004.
3. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: S1–S53.
4. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.H.J., Pauwels R.A. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; published ahead of print on July 15, 2004 as doi: 10.1164/rccm.200401–0330C.
5. Leach C.L. et al. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. Chest. 2002; 122 (2): 510.
6. Global Strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2005. NIH publication № 02-3659. web: www.ginasthma.com

Поступила 06.06.06  
© Генне Н.А., Колосова Н.Г., 2006  
УДК 616.248-053.2-08

В журнале "Пульмонология" № 1 за 2006 год в статье Овчаренко С.И. и соавт. "Изучение приверженности больных бронхиальной астмой к противоастматической терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом" на рис. 2 (стр. 91) ошибочно представлен повтор диаграммы рис. 1. Приводим истинную диаграмму полученных значений. Редакция приносит свои извинения авторам статьи.

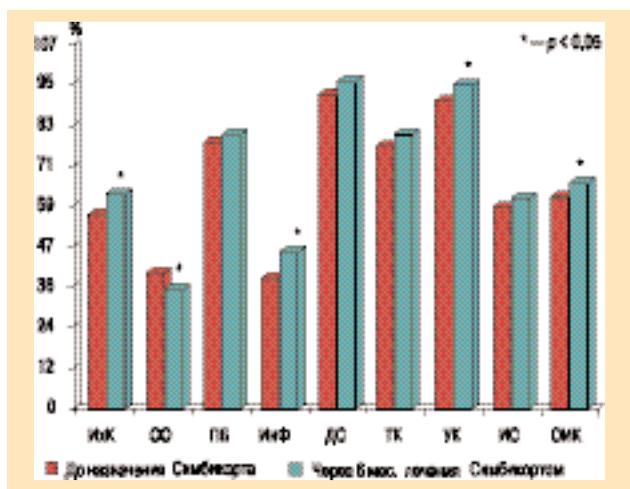


Рис. 2. Динамика показателей Кооперативности на фоне применения Симбикорта

*В.В.Косарев, С.А.Бабанов*

## Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости (по данным эпидемиологических исследований)

Самарский государственный медицинский университет

*V.V.Kosarev, S.A.Babanov*

## Tendencies of development and possible prevention of tobacco dependence in the population (according to findings of epidemiological studies)

В настоящее время проблема табакокурения — это айсберг, верхушкой которого является стандартное общественное восприятие курения как привычки, достаточно безобидной или связанной с возможным и весьма неопределенным риском для здоровья [1, 2]. Основная же подводная часть — это объективные статистические данные об огромном ущербе, наносимым курением здоровью людей. Так известно, что у мужчин в возрастной группе 45–74 года 20 % всей сердечно-сосудистой патологии и 22 % всей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено табакокурением [3]. Распространенность хронического бронхита среди курящих в 2,5–4 раза выше [4]. Доказано, что относительный риск развития рака легкого среди курильщиков выше в 9,2–14,9 раза в зависимости от стажа и интенсивности курения [5]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. эпидемия табакокурения переместится из стран Западной Европы и Америки, где в течение последних 20–30 лет проводилась активная антитабачная пропаганда, в развивающиеся страны, система здравоохранения которых окажется не в состоянии бороться с эпидемией из-за отсутствия средств на финансирование антикурительных программ. Все это в полной мере касается и РФ.

Представительное выборочное исследование населения РФ показало, что в нашей стране курят свыше половины мужчин (63,2 %) и каждая десятая женщина (9,7 %) в возрасте 15 лет и старше [6]. Характерно, что среди мужчин как в России, так и в Западной Европе распространенность табакокурения довольно велика и охватывает более половины взрослого населения [7–9]. С другой стороны, по данным *C.Chollat-Traquet*, распространение табакокурения среди мужчин в США в 2 раза меньше, что связано с активной антитабачной пропагандой в течение длительного времени [10]. В то же время среди женщин в странах Европы уровень табакокурения более высок, что объясняется тем, что антику-

рительные компании в западных странах были адресованы в основном мужскому населению. Распространение табакокурения среди российских женщин сдерживалось историческими ментальными традициями [11–13].

Большое значение имеет изучение закономерностей распространения табакокурения внутри популяции, то есть ее зависимость от различных демографических и социальных характеристик. Достоверно установлено уменьшение доли курящих с увеличением возраста. Это уменьшение начинается, как правило, после 40 лет, сначала незначительное, а после 60 лет более существенное, реже многократное, что связано, прежде всего, с увеличением числа лиц, отказавшихся от курения, то есть бывших курильщиков [11, 14]. Установлена связь табакокурения с другими социальными характеристиками. Так известно, что к курению предрасполагает низкий жизненный уровень, социальная неустроенность, безработица, одиночество [15–17]. Характерна также связь курения с уровнем образования. Специальное исследование мужчин в возрасте 40–50 лет в г. Москве показало, что среди лиц с высшим образованием курят 37,2 %, со средним 59,7 %, с начальным 64,8 % [12].

Особый интерес представляет изучение курения среди врачей и студентов медицинских вузов, поскольку именно они всегда рассматриваются как "модельная группа" для остального населения в отношении образа жизни [18–20]. Трудно переоценить роль врача в первичной и вторичной профилактике курения, особенно в России. Во многих развитых странах снижению распространения курения среди населения способствовало его снижение среди врачей. К примеру, в США за период 1974–1991 гг. доля курящих среди врачей упала с 18,8 до 3,3 % [21], а при целевой профилактике табакокурения в госпитале Джона Гопкинса только за один год курение снизилось на 25 % от общего числа курящих с 21,7 до 16,2 % [22].

В США курят 9 % женщин-врачей [23]. В большинстве стран Европы распространенность курения среди медиков до сих пор относительно высока, но начинает снижаться. В Дании среди врачей курят 23 % мужчин и 15 % женщин по сравнению с 33 % среди всего населения [24]. Курят 32 % французских врачей общей практики: каждый третий мужчина (33,9 %) и каждая четвертая женщина (25,4 %) [25]. Чешские мужчины-врачи курят почти в 2 раза реже, чем мужчины в общей популяции (24,2 против 44,9 %, соответственно) [26]. Настораживает тот факт, что чешские женщины-врачи курят несколько чаще (27,4 %), чем их коллеги мужчины и женщины в общей популяции (26,6 %). В России и Литве данный показатель составляет 57,9 % и 38,0 % для мужчин и 19,4 % и 9,9 % для женщин-врачей [27, 28].

По данным Л.В.Чазовой и соавт. [45], среди врачей одной из московских поликлиник (преимущественно женщины) курили 11 % людей. По данным В.Ф.Левшина [46], курят 41,0 % мужчин и 12,7 % женщин-врачей г. Москвы. Распространенность табакокурения среди студентов-медиков также велика. Так, среди греческих студентов-медиков курят более 30,0 %, в прошлом курили еще 12,0 % [20]. По данным Э.В.Косенко курят 19 % студенток-медиков [47].

Установлено, что распространенность курения среди студентов старших курсов Ивановской медицинской академии составляет 59,5 % и 30,8 % среди юношей и девушек, соответственно [48].

Нами проведено изучение эпидемиологии табакокурения среди 360 врачей (189-терапевты, 68-невропатологи, 49-хирурги, 37-оториноларингологи, 17-офтальмологи), проходивших тематическое усовершенствование по специальности "профпатология" на кафедре профессиональных болезней Самарского государственного медицинского университета. Прошли анкетирование 133 мужчины и 227 женщины. Выявлено, что среди мужчин-врачей курят 63 человека (47, 37 %), ранее курили 22 (16, 54 %), 48 мужчин (36,09 %) никогда не курили. Анализ интенсивности табакокурения среди мужчин-врачей показал, что 9 человек (14,29 %) курят до 10 сигарет в сут., 32 человека (50,79 %) курят 10–20 сигарет в сут., 22 (34,92 %) — более 20 сигарет в сутки. Среди 227 женщин-врачей курят 59 человек (25,99 %), курили ранее 31 (13,66 %), никогда не курили 137 женщин-врачей (60,35 %). Среди курящих женщин-врачей 23 (38,98 %) курят до 10 сигарет в сут., 28 (47,46 %) — 10–20 сигарет в сут., 8 (13,56 %) — более 20 сигарет в сут. [49].

**Таблица 1**  
*Эпидемиологическая характеристика табакокурения среди взрослого населения в РФ и зарубежом*

Автор, год	Контингент обследованных	Место проведения эпидемиологического исследования	Мужчины, %	Женщины, %
R.Liard et al., 1980 [9]	899 человек, взрослое население	Франция, г. Париж	57,0	41,4
M.R.Pandey, 1984 [29]	2 826 человек, 20–80 лет	Непал	78,3	58,9
K.Yan, 1985 [30]	922 человека, 18–80 лет	Австралия	25,2	18,0
M.Krzyzanowsky et al., 1986 [31]	4 335 человек	Польша, г. Краков	59,6	26,7
G.Viegi, 1988 [13]	3 289 человек, 20–64 года	Италия, г. Венеция	49,2	26,9
В.Ф.Алейников, А.Н.Кокосов, 1982 [32]	5 935 мужчин, 6 770 женщин, взрослое население	Южный берег Крыма	85,0	6,29
С.Л.Олейников и соавт., 1983 [12]	1 913 мужчин, 40–59 лет 2 361 женщина, 40–59 лет	г. Москва, г. Каунас	48,2 43,1	
Р.Ф.Мухаметжанова, 1987 [33]	6 619 мужчин, 40–59 лет	г. Москва	47,2	
М.А.Стапонкене, 1987 [34]	5 208 мужчин, 40–59 лет	Литва, малые города	33,2	
А.Е.Корольков, 1988 [14]	1 110 человек, 16–64 года	г. Москва, врачебный участок	50,3	11,0
Л.В.Шутеева, С.Л.Гарницкий, 1990 [35]	1 500 мужчин, 20–69 лет	г. Киев	51,1	
И.С.Петрухин, 1991 [36]	1 785 мужчин, 1 621 женщина, взрослое население	г. Тверь	63,1	8,6
Л.В.Чазова и соавт., 1991 [37]	935 мужчин, 1 452 женщины, 25–64 года	г. Москва	50,9	11,4
Л.Н.Корчагина, 1996 [38]	475 мужчин, 16–67 лет	г. Ставрополь	62,3	
П.Аарва и соавт., 1999 [11]	1 378 человек, взрослое население	Вологодская область	57,0	10,0
Е.Ю.Мишенева, 1999 [15]	1 379 мужчин, 335 женщин строители	г. Москва	41,0	49,0
А.А.Пенкович и соавт., 1999 [39]	1 006 мужчины, 19–55 лет	г. Дзержинск, Нижегородская область	53,4	
Э.Р.Исхаков, 2000 [40]	1 138 мужчины, 611 женщин, взрослое население	Башкортостан	62,1	3,6
В.А.Глуценко и соавт., 2000 [41]	316 мужчин, 30–50 лет	г. Самара	46,5	
В.В.Щекотов и соавт., 2001 [42]	420 человек, взрослое население	г. Пермь	68,2	19,5
И.В.Дроздов, 2004 [43]	2 004 человек, взрослое население	г. Челябинск	72,9	20,1
Э.И.Баянов, 2005 [44]	230 мужчин, 370 женщин	Ленинградская область	68,7	17,6

Нами было проведено исследование социально-гигиенических аспектов курения среди 263 юношей и 389 девушек студентов старших курсов Самарского государственного медицинского университета. Выявлено, что среди юношей 58,6 % курят в настоящее время, 9,1 % курили ранее и 32,3 % никогда не курили. Анализ интенсивности курения юношей-студентов показал, что 29,2 % из них курят до 10 сигарет в сут., 55,8% — 10–20 сигарет в сут. и 14,9 % — более 20 сигарет в сут. Среди 389 проанкетированных девушек-студенток медицинского вуза курят 20,3 %, ранее курили 9,3 % и 70,4 % никогда не курили. Из курящих в настоящее время девушек-студенток 70,9 % курят до 10 сигарет, 21,5 % — 10–20 сигарет и 7,6 % — свыше 20 сигарет [50].

Интересно, что среди курящих врачей считают курение вредным 95,24 % мужчин-врачей и 96,61 % женщин-врачей, но хотят бросить курить только 46,03 % курящих мужчин-врачей и 57,62 % курящих женщин-врачей. Обращает на себя внимание, что меньше студентов считают курение вредным, но больше — хотят бросить курить. Так, 83,8 % курящих юношей и 89,9 % девушек — студентов медицинского вуза считают курение вредным, и несмотря на это только 63,6 % юношей и 68,4 % девушек, курящих в настоящее время, хотят бросить курить [49, 50].

Причинами, заставившими бросить курить куривших ранее мужчин-врачей (22 человека) являются: 36,36 % — по убеждению, 59,09 % — по состоянию здоровья, 4,55 % — затруднились назвать причину прекращения курения. Женщины-врачи причинами прекращения курения (31 человек) назвали: 54,84 % — по убеждению, 25,81 % — по состоянию здоровья, 19,35 % — затруднились назвать причину прекращения курения. Интересны также причины, заставившие студентов-медиков бросить курить. Так, среди бросивших курить 24 юношей 62,5 % бросили курить по убеждению, 25,0 % — по состоянию здоровья и 8,3 % — затруднились назвать причину прекращения курения. Среди прекративших курить 36 девушек 47,2 % бросили курить по убеждению, 36,1 % — по состоянию здоровья и 16,7 % — затруднились в ответе на данный вопрос.

По всей видимости, достаточно высокий уровень бросивших курить по убеждению среди медицинских работников можно связать с большим, в силу специального образования, осознания вреда табакокурения [49, 50].

Таким образом, анализ распространенности курения в среде медицинских работников говорит о необходимости проведения активных профилактических мероприятий, интегрирующих усилия различных специалистов. Запрет курения не только в медицинских учреждениях, но и на различных конференциях, симпозиумах, съездах врачей — это одновременно символическое и глубоко практическое действие, уже давно используемое Европейскими медицинскими ассоциациями. Не менее важно участие врачей в общественной деятельности по контролю пандемии табакокурения, для чего необходимо владеть навыками эффективного противодействия извращению научных фактов, финансируемому табачной индустрией, приемами антирекламы табачных изделий. Кроме того, необходим отказ всех структур здравоохранения от финансовой поддержки, предоставляемой им табачной промышленностью. Все это открывает широкие пути для антисмокинговой пропаганды, которая поможет как студентам медицинского университета, так и самим врачам избежать многих пагубных последствий курения, будет служить примером здорового образа жизни для пациентов.

Курение детей и подростков является особым аспектом проблемы табакокурения как в эпидемиологическом, так и медико-социальном отношении [1, 8, 51]. Детский и подростковый возраст — это, как правило, период приобщения к курению (табл. 2). На поведение молодежи большое влияние оказывает среда, и если подростки видят, что их окружение — учителя, родители, друзья, кумиры — курят, то это несомненно будет способствовать увеличению числа молодых курильщиков, и это нельзя не учитывать при организации антисмокинговой пропаганды [8, 51].

На курение детей и юношества большое влияние оказывают курильщики в семье: известно, что курение родителей увеличивает риск начала курения

**Таблица 2**  
*Эпидемиологическая характеристика табакокурения среди школьников и студентов в РФ и зарубежом*

Автор, год	Контингент обследованных	Место проведения эпидемиологического исследования	Мужчины, %	Женщины, %
Б.С.Арипов, 1990 [52]	3 063 студенты	Узбекистан, г. Ташкент	32,7	1,2
А.М.Арутюнян и соавт., 1990 [53]	1 024 человека, ученики 8-10 классов	г. Ереван	20,4	2,4
В.Ф.Лопатина, 1990 [54]	1 тыс. юношей, учащихся ПТУ	г. Ленинград	62,0	
А.Г.Шевчук, Р.Н.Тарасова, 1990 [55]	3 688 учеников 10 класса	г. Москва	45,3	16,7
Р.С.Низамутдинова, 1998 [56]	2 457 юношей, 2 768 девушек, студентов младших и старших курсов	г. Челябинск	36,7 43,4	7,8 10,7
А.В.Покровский, 1999 [57]	4 290 юношей, 14–18 лет, призывники	г. Кстов, Нижегородская область	24,9	
М.Г.Чухрова и соавт., 1999 [58]	586 человек, 17–22 года, студенты	г. Новосибирск	46,0	33,0
Н.А.Рабуцун, 2000 [59]	1 141 юноша, 1 223 девушки, 11–16 лет, школьники	г. Томск	18,1	7,4

детей в 1,5 раза, а курение братьев и сестер — в 2,5 раза [8, 60]. На подростковое курение влияние оказывают такие факторы как реклама и цена табачных изделий. Так, по данным *В.Н. Мальцева и соавт.* [51], основным мотивом первой выкуренной сигареты у школьников является "любопытство" (49,7 %), которое, несомненно, свойственно юному человеку, познающему мир и самоутверждающемуся в нем. Озабоченность детей и подростков тем, как определить свой образ и стиль жизни, делает их восприимчивыми к рекламе табака. При этом во многих исследованиях показано, что реклама не только увеличивает распространение курения среди подростков в целом, но и увеличивает распространение курения именно тех марок сигарет, что рекламируются агрессивно [8, 61, 58]. Установлено также, что чем большими деньгами подростки располагают, тем чаще они курят [21]. Известно, что во всех случаях запрета рекламы табачных изделий отмечается закономерное уменьшение потребления их, в том числе, и в молодежной среде. Интересны данные *М.К. Ахвердиевой и соавт.* о том, как сами курящие студенты видят эффективную антисмокингую программу. Они на 1-е место выдвигают запрещение рекламы табака (58,0 %), премирование бросивших курить (75,0 %), штрафы за курение (11,0 %) и отчисление из института (1,2 %) [62].

В развитии самой же табачной зависимости можно выделить как психологический, так и фармакологический компоненты. Известно, что никотин табака является наркотическим веществом, легко вызывающим привыкание или болезненное пристрастие с явлениями абстиненции. В этой ситуации прекращение курения и борьба с последующей абстиненцией становятся весьма сложной задачей для курильщика, и многие из них нуждаются в специальной медицинской помощи [63, 64]. По данным НИИ пульмонологии МЗ РФ, лечение табачной зависимости должно базироваться на принципах межличностного контакта врача и пациента, существенная роль отдается применению никотинсодержащих препаратов: никотиновой жевательной резинки, никотинового ингалятора [63, 65].

В США с 1976 г. по инициативе Американского противоракового общества ежегодно 19 ноября отмечается как "день отказа от курения", а по инициативе ВОЗ 31 мая, начиная с 1988 г. объявлен "Всемирным днем без табака". Причем дни отказа от курения организуются с использованием новых форм и технологий, способных увлечь молодежь [66]. При первичной же профилактике табакокурения в популяции следует ориентироваться на Европейскую хартию о запрещении табака [67], согласно которой: каждый человек имеет право на свежий воздух, свободный от табачного дыма; имеет право на информацию о риске для здоровья, связанном с употреблением табака; все люди имеют право на свободный от табачного дыма воздух в закрытых общественных местах и на транспорте. В настоящее

время в РФ принимаются меры для борьбы с табакокурением на государственном уровне, принят Федеральный закон "Об ограничении курения табака", ограничивающий табакокурение не только в общественных местах, но и накладывающий запреты на публичное курение представителей истеблишмента — элиты политики, культуры, спорта, медицины, чтобы тем самым ограничить косвенную рекламу курения, пропаганду образа курящего человека. Таким образом, видно, что разработка мер общественного и медицинского характера по борьбе с табакокурением должна строиться с учетом возрастных, профессиональных, социальных, ментальных особенностей населения, что является сложным, но необходимым процессом. Необходимо сделать все для маргинализации табака в обществе.

## Литература

1. *Ахвердиева М.К., Кательницкая Л.И., Колмакова Т.С. и др.* Пути оптимизации антисмокинговой политики в молодежной среде. В кн.: Материалы Всероссийской науч. конф. "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". М.; 1999; 2: 4.
2. *Чухрова М.Г., Чухров А.С., Николаева Е.И., Денисова Д.В.* Табакокурение, потребление алкоголя и наркотиков среди студентов г. Новосибирска. В кн.: Материалы Всероссийской научной конференции "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". М; 999; 2: 28–29.
3. Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Eur. Heart. J. 1997; 8: 394–413.
4. *Хорунов А.Н., Макаров В.М.* К вопросу распространенности хронического бронхита в зависимости от активного курения среди сельского населения Якутии. В кн.: Материалы Девятого Национального конгресса по болезням органов дыхания. М; 1999: 371.
5. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco Smoking. Vol. 38. Lyon: IARC; 1986.
6. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.* Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Профил. забол. и укреп. здоровья 1998; 3: 91–12.
7. *Камардина Т.В.* Разработка, реализация и оценка эффективности популяционной стратегии борьбы с табакокурением. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
8. *Вануццо Д., Пилотто Л.* Укрепление здоровья сердца путем отказа от курения. Опыт реализации регионального проекта по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в Италии (Фриули-Венеция Джулия). Профил. забол. и укреп. здоровья 2000; 1: 40–43.
9. *Liard R., Perdrizet S., Corremant I.C., Bidon S.* Smoking and chronic respiratory symptoms: prevalence in male and female smokers. Am. J. Publ. Hlth. 1980; 70: 271–273.
10. *Chollat-Traguet C.* Оценка антитабачной деятельности. Опыт и руководящие принципы. г. Женева.: ВОЗ; 1999: 12–37.
11. *Аарва П., Пиетила И., Максимова Т. и др.* Распространенность курения среди взрослого населения Вологодской области. В кн.: Материалы Всероссийской науч.

- конф. "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний"; М.; 1999; т. 2: 2–3.
12. Олейников С.П., Чазова Л.В., Глазунов Н.С. и др. Курение и некоторые социально-демографические характеристики. Тер. архив. 1983; 3: 57–61.
  13. Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy. Eur. Respir. J. 1988; 1: 311–318.
  14. Корольков А.Е. Профилактика ишемической болезни сердца и некоторых других хронических неинфекционных заболеваний на территориальном врачебном участке. Дис. ... канд. мед. наук. М; 1988. 39–52.
  15. Мишенева Е.Ю. Динамика факторов риска ИБС у больных с мягкой формой артериальной гипертензии в процессе комплексной терапии с использованием препарата "Алисаг" (по материалам эпидемиологического исследования работников строительных организаций г. Москвы). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1999.
  16. Осипова О.Н. Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска среди водителей автотранспорта г. Якутска. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Якутск; 2000.
  17. Rosen Mans. Changing smocing habits in Sweden. Int. J. Epidemcol. 1990; 19 (2): 1240–1243.
  18. Orleans C.T., Slade J. Smocing ban in US hospital presents new challenges. Tobacco Control. 1990; 1: 46–47.
  19. Stillman F.A. et al. Ending smocing at the Johns Hopkins Medical Institutions. J. A. M. A. 1990; 264 (12): 1565–1569.
  20. Tzanakis N., Papandopouli T., Kozyraky M. et al. The smocing habits of greek medical student. Eur. Respir. J. 1996; 9: suppl. 261.
  21. Smokeless tobacco Use in the US. NCI Monograph. 1989; 8: 5–105.
  22. Stillman F.A. et al. Ending smocing at the Johns Hopkins Medical Institutions. J.A.M.A. 1990; 264 (12): 1565–1569.
  23. Glynn T. Essential elements of school-based smocing prevention programs. J. Sch. Hlth. 1989; 59 (5): 181–188.
  24. Cement T. Habits and opinions about smocing among health professional in Denmark. Jn: Abstract of the 10 th Conference on tobacco or health. Beijing; China. 24–28 August 1997. Beijing; 1997. 884.
  25. Jossieran L. French physicians smocing behavior. Jn: Abstract of the 11 th Conference on tobacco or health. Chicago, USA. 6–11 August 2000. Chicago; 2000. 101.
  26. Widimsky J., Skibova J., Skodova Z. et al. Smocing habits of male and female physicians in the Czech Republic. Vnitr. Lek. 1999; 38: 1208–1214.
  27. Максимова Т.М. Состояние здоровья и проблемы медицинского обеспечения работников здравоохранения. Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории мед. 2000; 3: 14–19.
  28. Gostaustas A. Smocing in Lithuania. IUATLD News. Bull. Tobacco Hlth. 1994.; 7: 18–21.
  29. Pandey M.R. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. Thorax. 1984; 39 (5): 331–336.
  30. Yan K., Salome C.M., Woolcock A.J. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 25–29.
  31. Krzyzanowski M., Jedrychowski W., Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development chronic obstructive pulmonary disease in 13–years follow-up of the Cracow study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 134: 1011–1019.
  32. Алейников В.Ф., Кокосов А.Н. Эпидемиология и течение хронических неспецифических заболеваний легких в контрастных климатических зонах СССР. М.: Медицина; 1982. 21–34.
  33. Мухаметжанова Р.Ф. Изучение функции внешнего дыхания у лиц с ишемической болезнью сердца и факторами риска ее развития при популяционном исследовании. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1987.
  34. Стапонкене М.А. Структура хронического бронхита и возможности ее коррекции: (На примере обследования мужчин жителей малых городов Литвы): Дис. ... д-ра мед. наук. Каунас; 1987.
  35. Шутеева Л.В., Гарицкий С.П. Изучение эпидемиологических аспектов табакокурения в связи с его клиническим течением среди мужчин 20–69 лет Киева. Тер. арх. 1990; 2: 108–110.
  36. Петрухин И.С. Хронический бронхит (распространенность, факторы риска, пути профилактики). Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб; 1991.
  37. Чазова Л.В., Мухаметжанова Р.Ф., Биличенко Т.Н. и др. Распространенность и прогностическая значимость симптомов хронического бронхита, выявленного на основании стандартного опроса (эпидемиологическое проспективное исследование). Тер. арх. 1991; 11: 92–96.
  38. Корчагина Л.Н. Особенности показателей здоровья, образа и качества жизни в связи с привычкой к курению. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ставрополь; 1996: 24.
  39. Пенкнович А.А., Литовская А.В., Владыко Н.В. и др. Бронхолегочная патология у работников, подвергавшихся воздействию раздражающих газов. Эколого-гигиенические проблемы сохранения здоровья населения. Н. Новгород; 1999. 395–399.
  40. Исхаков Э.Р. Роль образовательных программ в профилактике, лечении и реабилитации больных хроническими обструктивными болезнями легких (опыт республики Башкотостан): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2000.
  41. Глущенко В.А., Кривошеков Е.П., Антонов А.В. Вредные привычки как фактор риска в развитии ишемической болезни сердца. В кн.: Первый Всероссийский съезд врачей общей практики. Самара; 2000. 92.
  42. Щекотов В.В., Бражкин А.В., Хасанова Р.Б. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в сочетании с другими факторами риска в г. Перми. В кн.: Материалы Всероссийской науч.-практ. Конф. "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии". М.; 2001. 98.
  43. Дроздов И.В. Влияние различных факторов на формирование хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия: Автореф. дис... канд. мед. наук. Самара; 2004.
  44. Баянов Э.И. Патогенетические механизмы развития заболеваний органов дыхания у работников птицефабрик и пути реабилитации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005.
  45. Чазова Л.В., Александров А.А., Калинина А.М., Иванов В.М. Проблемы курения и здоровье населения. В кн.: Курение или здоровье в России? Серия докладов

- по политике в области охраны здоровья населения "Здоровье для всех — все для здоровья". М.; 1996; № 3: 213–229.
46. Левшин В.Ф. Проблема табакокурения и пути ее решения. В кн.: Курение или здоровье в России? Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения "Здоровье для всех — все для здоровья". М.; 1996; № 3: 157–212.
  47. Косенко Э.В. Эпидемиологические и социальные аспекты курения среди женщин в СССР и некоторые вопросы организации борьбы с ним. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 1991.
  48. Трушинский З.К., Скрицкая О.Ю., Довгалюк Ю.В., Скрицкий А.В. Влияние курения на уровень артериального давления и индекс кардиологического риска у студентов. В кн.: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии". М; 2001. 95.
  49. Косарев В.В., Бабанов С.А. Эпидемиология, диагностика и профилактика хронического бронхита. Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию Вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей. Самара; 2004: 66.
  50. Бабанов С.А, Васюкова Г.Ф. Распространение табакокурения среди медицинских работников. В кн.: Здоровоохранение Российской Федерации. 2006; № 1: 39–41.
  51. Мальцев В.Н., Галкин Р.А., Бурмистрова М.А. Актуальные проблемы профилактики вредных привычек школьников в Самарской области. В кн.: Материалы Международной конф. "Региональные проблемы профилактической медицины". Великий Новгород; 1999. 29–31.
  52. Ogawa H. et al. Smoking among Junior High School students in Nagoya, Japan. Int. J. Epidemiol. 1988; 7: 814–820.
  53. Calio Minoz et al. Estudio de Fuenlabradia habito tabagnico en ninos y adolescents. An. Esp. Pediat. 1989; 31 (4): 331–335.
  54. Wang S.O. et al. Cigarette smocing and its risk factors among senior high school students in Beijing, China. Tobacco Control. 1994; 3: 107–114.
  55. Прохоров А.В., Александров А.А., Исакова Г.Л. и др. Распространенность курения среди учащихся 5–10 классов. Сов. здравоохран. 1988; 4: 38–42.
  56. Арипов Б.С. Распространенность основных факторов риска ишемической болезни сердца у студентов Ташкента. Тер. арх. 1990; 8: 45–47.
  57. Арутюнян А.М., Диндиян О.Г., Петросян С.А. и др. О распространении курения среди старшеклассников г. Ереван. В кн.: Материалы Научно-практической конф. "Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни". М; 1990: 45.
  58. Лопатина В.Ф. Распространенность никотиномании среди учащихся. В кн.: Материалы Научной конф. "Профилактическая медицина". Л; 1990: 31–32.
  59. Шевчук А.Г., Тарасова Р.Н. Организация антитабачной пропаганды среди школьников. В кн.: Материалы Научно-практической конф. "Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни". М; 1990: 201.
  60. Низамутдинова Р.С. Факторы риска внутренней патологии и их коррекция у студентов на период обучения в Вузе в условиях крупного промышленного города: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Челябинск; 1998.
  61. Покровский А.В. Состояние здоровья допризывной и призывной молодежи и оптимизация медицинского обеспечения ее подготовки к службе в Вооруженных силах России. Автореф. дис... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1999.
  62. Чухрова М.Г., Чухров А.С., Николаева Е.И., Денисова Д.В. Табакокурение, потребление алкоголя и наркотиков среди студентов г. Новосибирска / В кн.: Материалы Всероссийской науч. конф. "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". М.; 1999. т. 2: 28–29.
  63. Рабиун Н.А. Особенности раннего формирования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в г. Томске: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2000.
  64. Burcfiel C. et al. Initiation of cigarette smocing in children and adolescents of Tecumsen, Michigan. Amer. J. Epidem. 1989; 130 (2): 410.
  65. Ахвердиева М.К., Кательницкая Л.И., Колмакова Т.С. и др. Пути оптимизации антисигокинговой политики в молодежной среде. В кн.: Материалы Всероссийской науч. конф. "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". М; 1999; т. 2: 4.
  66. Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Лечение табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 168–171.
  67. Смирнов В.К., Соколова Т.Н., Валеева Л.Н. и др. Особенности психопатологии табачной зависимости. Журн. невропатол. и психиатр. 1991; 91 (2): 91–96.
  68. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.; 2001.
  69. Послание ВОЗ к Всемирному дню без табачного дыма. М; 1993.1–2.
  70. Европейская хартия о запрещении табака. Всемир. форум здравоохран. 1989; 10 (1): 118–119.

Поступила 07.06.06

© Косарев В.В., Бабанов С.А., 2006  
УДК 616.89-008.441.13:613.84

*Е.В.Сухова, В.М.Сухов, А.М.Сахаутдинов*

## Многофакторный анализ причин страха у больных туберкулезом легких

Самарский военно-медицинский институт

*E.V.Sukhova, V.M.Sukhov, A.M.Sakhautdinov*

## Multivariable analysis of causes of fear in lung tuberculosis patients

Страх — это реакция человека на реальную или воображаемую опасность, при этом человек твердо убежден в реальности ее существования. Страх является деструктивной реакцией, он лежит в основе тревоги, депрессии. Исследователи, которые занимались изучением психологических особенностей личности больных туберкулезом, выявили у них субдепрессивное состояние [1–6]. Оно, в свою очередь, обостряет реакцию пациента на болезнь и отягчает общее состояние. Поэтому для повышения эффективности лечения, мотивации пациента на выздоровление, оптимизации взаимоотношений с больным человеком врачу следует знать причину чувства страха у больных туберкулезом и целенаправленно проводить психологическую коррекцию. Однако причины чувства страха у больных туберкулезом ранее не изучались.

Целью проведенного исследования явился многофакторный анализ причин страха у больных туберкулезом легких.

### Объект и методы исследования

Было проведено обследование 100 больных туберкулезом легких: 62 мужчин и 38 женщин в возрасте от 22 до 56 лет, проходивших курс стационарного лечения в Самарской городской больнице № 5. Пациенты отбирались методом сплошной выборки. Все обследованные пациенты были жителями Самарской области. Они страдали либо инфильтративным, либо фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Длительность заболевания составляла от 1 мес. до 5 лет. Диагноз туберкулеза был поставлен на основании общепринятых клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных исследований.

Для проведения многофакторного анализа причин чувства страха у больных туберкулезом легких была разработана анкета, состоящая из 17 утверждений (рационализаторское предложение № 510). Известно, что методики анкетирования, в которых испытуемый отвечает на вопросы самостоятельно, более полно отражают изучаемые показатели, чем те, в которых результаты получены с помощью ин-

тервьюера. Разработанная анкета построена по типу оценки испытуемым определенных параметров. Каждый анкетированный письменно подтверждал свое согласие участвовать в исследовании. Анкета "Многофакторная методика исследования этиологии страха у больных туберкулезом" состоит из вопросов, сгруппированных в определенные блоки. Так, блок, выявляющий страхи больного человека, связанные с семьей и родственниками, состоит из двух утверждений: 1) я боюсь, что родственники и близкие отвернутся от меня; я пытаюсь скрыть от близких и знакомых, что я болен туберкулезом; 2) я боюсь заразить близких. Блок, выявляющий страхи больного человека, связанные с его социальным функционированием, состоит из следующих вопросов: 1) я боюсь, что я не нужен обществу; 2) я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании; 3) я боюсь заразить других. Блок, выявляющий страхи больного туберкулезом, связанные с возможностью инвалидности, состоит из следующих утверждений: 1) я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством; 2) я боюсь, что болезнь повлияет на мою работоспособность; 3) я не смогу сделать карьеру. Следующий блок помогает выявить страхи больного туберкулезом, связанные с его заболеванием: 1) я стесняюсь своего заболевания; 2) я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы; 3) я боюсь рано умереть. На выявление страха, связанного с необходимостью длительного лечения, направлен блок, состоящий из следующих утверждений: 1) я боюсь, что мое заболевание неизлечимо; 2) я боюсь, что мне назначили слишком много лекарств; 3) я боюсь, что у лекарств много побочных действий; 4) я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение. Положительный ответ на утверждение "Длительное нахождение в больнице угнетает меня" служит показателем депрессии. Таким образом, разработанная анкета позволяет провести анализ множества факторов, которые могут лежать в основе чувства страха у больных туберкулезом легких. Она позволяет выявить страх различной этиологии: связанный с заболеванием, с его лечением, с межличностным и социальным взаимодействием, угрозой потери рабо-

тоспособности, возможностью инвалидизации. Балльная шкала оценки позволяет выявить величину страха данной этиологии, причем степень страха измеряется самим пациентом. Каждое утверждение имеет шкалу, на которой испытуемый самостоятельно отмечает каким-то знаком свое предполагаемое положение. Затем ответы с помощью специального ключа переводятся в количественные балльные показатели и обрабатываются по общепринятым статистическим методикам. Статистическая обработка полученных результатов позволяет также определить наиболее частые причины чувства страха у больных туберкулезом легких.

Через 1 мес. после анкетирования оно было проведено повторно у 30 % респондентов. Расхождений результатов не было.

## Результаты

Анализ проводился с помощью статистической программы SPSS, версия 12.0. Ответы анкетированных на утверждения в баллах представлены в таблице.

Как показывают данные таблицы, наибольшие балльные показатели соответствуют следующим утверждениям: я боюсь заразить других; я боюсь заразить близких; длительное нахождение в больнице угнетает меня; я боюсь, что болезнь повлияет на мою работоспособность; я не смогу сделать карьеру. Следовательно, самое высокое чувство страха у больных туберкулезом легких связано с угрозой нарушения социального функционирования. Почти такую же величину имеет страх, связанный с возможностью

**Таблица**  
**Балльные показатели результатов анкетирования 100 больных туберкулезом**

Утверждение	Показатель, баллы
Я думаю, что мое заболевание неизлечимо	33,68
Я боюсь, что родственники отвернутся от меня	10,24
Я боюсь, что я не нужен обществу	21,40
Я боюсь, что мне назначили много лекарств	20,72
Я боюсь, что у лекарств много побочных действий	53,90
Я пытаюсь скрыть от близких, что я болен туберкулезом	28,50
Я стесняюсь своего заболевания	47,60
Я боюсь заразить других	76,18
Я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы	20,66
Я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение	27,32
Я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством	52,60
Я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании	22,32
Я боюсь заразить близких	74,54
Я боюсь рано умереть	35,64
Я боюсь, что болезнь повлияет на мою работоспособность	61,88
Я не смогу сделать карьеру	57,98
Длительное нахождение в больнице угнетает меня	71,70

нарушения семейного взаимодействия. Практически у всех обследованных больных туберкулезом легких была выявлена депрессия, вызванная необходимостью длительного стационарного лечения.

Таким образом, все больные туберкулезом легких, независимо от длительности течения заболевания, нуждаются в проведении социальной коррекции. У них должна быть создана перспектива на будущее, они должны быть уверены в собственной социальной востребованности при любом исходе заболевания. Проведенное исследование показало также необходимость проведения семейного консультирования родных и близких больного туберкулезом человека. Для того чтобы снизить страх пациента, у него должна быть повышена уверенность в прочности и стабильности семейных взаимоотношений, что могут сделать только близкие ему люди. Они также могут оказать больному человеку необходимую ему эмоциональную поддержку.

При корреляционном анализе полученных данных по Пирсону была выявлена статистически достоверная прямая и обратная корреляционная зависимость. Прямая значимая корреляционная зависимость наблюдалась между причинами страха, сформулированными в высказываниях: я думаю, что мое заболевание неизлечимо; я боюсь, что у лекарств много побочных действий ( $r = 0,394$ ;  $p = 0,005$ ); я боюсь, что родственники и близкие отвернутся от меня; я боюсь рано умереть ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,006$ ); я боюсь, что у лекарств много побочных действий; я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,003$ ); я боюсь, что у лекарств много побочных действий; длительное нахождение в больнице угнетает меня ( $r = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ); я пытаюсь скрыть от близких, что я болен туберкулезом; я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании ( $r = 0,656$ ;  $p = 0,0001$ ); я стесняюсь своего заболевания; я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы ( $r = 0,396$ ;  $p = 0,004$ ). Обратная значимая корреляционная зависимость наблюдалась между причинами страха, сформулированными в высказываниях: я боюсь, что родственники и близкие отвернутся от меня; я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством ( $r = 0,375$ ;  $p = 0,007$ ). Проведенный корреляционный анализ позволил выявить наиболее частую причину чувства страха у больных туберкулезом легких — это страх перед возможным побочным действием противотуберкулезных препаратов.

## Обсуждение результатов

Для оптимизации диагностических процедур, терапевтических мероприятий и повышения сотрудничества между врачом и пациентом врачу-фтизиатру необходимо знать причины тревоги, депрессии и страха у больных туберкулезом. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что причины страха у больных туберкулезом легких находятся в

тесной взаимосвязи. Отсутствие веры в излечимость своего заболевания, в возможность выздоровления объясняет страх перед стандартным лечением, включающим набор противотуберкулезных препаратов, перед возможным побочным действием химиотерапии и приводит к низкой дисциплине лечения, игнорированию врачебных назначений. Страх ранней смерти от туберкулеза, возможность стать инвалидом и обузой для родственников демонстрируют тесную взаимосвязь между данными причинами чувства страха. Страх перед возможным побочным действием препаратов коррелирует с депрессией от длительного пребывания в больнице и со страхом не довести лечение до конца. Выявленная зависимость объясняет как самовольное прекращение лечения больными туберкулезом, так и неполное выполнение врачебных назначений. Страх перед возможным побочным действием противотуберкулезных препаратов является наиболее часто встречающимся. Следовательно, при поступлении больного туберкулезом в больницу, с ним необходимо проводить специальную разъяснительную работу по принципам лечения, заострять внимание на необходимости длительного лечения, на врачебных мероприятиях, направленных на предотвращение побочного действия препаратов. Учитывая выраженный страх и депрессию больных туберкулезом, информацию следует преподносить в позитивном ключе.

Выявленная зависимость между причинами страха, связанными с социальным взаимодействием, а именно, выявленная связь между страхом больного быть замеченным около туберкулезной больницы и чувством стыда за свою болезнь, также требует проведения социальной коррекции, пересмотра отношения к туберкулезу как к болезни "маргиналов", асоциальных элементов общества, информирования пациентов об инфекционной природе заболевания, наличии микробного начала болезни. Выявленная обратная зависимость между страхом остаться безработным и страхом быть отвергнутым близкими свидетельствует о неуверенности больных туберкулезом в стабильности своего семейного положения, в прочности родственных связей, в возможности оказания ему эмоциональной поддержки близкими людьми в тяжелой жизненной ситуации. Следовательно, при проведении семейного консультирования с близкими людьми и родственниками больного, необходимо информировать их о возможности

излечения больного человека от туберкулеза, возможности возвращения его к полноценной социальной жизни и необходимости оказания ему эмоциональной поддержки в тяжелой ситуации длительной болезни.

## Выводы

1. В основе чувства страха у больных туберкулезом легких лежат различные факторы.
2. Наиболее высок страх из-за болезни, связанный с возможностью нарушения социального функционирования. Для адаптации больного человека следует проводить целенаправленную социальную коррекцию.
3. Наиболее часто больные туберкулезом боятся побочного действия противотуберкулезных препаратов.
4. Для оптимизации лечения, сглаживания реакции пациента на болезнь необходимо информировать пациентов о возможности предотвращения побочного действия препаратов, о мерах, заблаговременно принятых врачом.

## Литература

1. *Виноградов М.В., Черкашина И.И., Перельман М.И.* Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких. Пробл. туб. 1991;10: 41–13.
2. *Панкратова Л.Э., Худзик Л.Б., Шульгина З.Л. и др.* Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких и его влияние на течение заболевания. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 502.
3. *Толстых А.С.* О некоторых психологических особенностях больных туберкулезом. Пробл. туб. 1990; 8: 69–70.
4. *Пунга В.В., Алексеева Л.П., Рыбка Л.И. и др.* Выявление туберкулеза у бездомных больных и их социально-экономическая характеристика. Пробл. туб. 1996; 6: 29–31.
5. *Dardyshire J.* Tuberculosis-out of control? J.Roy. Coll. Physicians Lond., 1996; 30 /4/: 352–359.
6. *El-Hamad J., Maltelli J., Bombana E. et al.* Population mobilite and tuberculosis. Mediter. J. Infect. Parasit. Dis. 1996; 11 /1/: 15–21.

Поступила 07.02.05  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 616.24-002.5-06**



Европейское респираторное общество (*ERS*) совместно с Американским торакальным обществом (*ATS*) уделяет большое внимание разработке и применению на практике современных клинических рекомендаций и стандартов, которые в последние годы отличаются наиболее высоким уровнем с позиции медицины, основанной на доказательствах.

Так, совместная исследовательская группа *ERS* и *ATS* подготовила протокол исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Эти уникальные эпидемиологические исследования были проведены в Америке и позволили установить, что у более 25 % населения выявляются обструктивные нарушения ФВД. В результате исследований был отмечен тот факт, что по имеющимся показателям некоторые люди должны были квалифицироваться как больные, но активных жалоб на тот момент пока не предъявляли.

Серьезная проблема в практике врачей всех специальностей, включая, конечно, аллергологов и пульмонологов, — это ведение больных, страдающих хроническим кашлем. Есть определенная категория больных, у которых кашель является не только доминирующим симптомом, но и остается неясной природы его возникновения. *ERS* подготовило клинические рекомендации по диагностике и ведению таких больных. Это первый официальный документ,

в котором обобщен предшествующий опыт и определены перспективы дальнейшей работы над совершенствованием этих клинических рекомендаций.

Большим достижением в работе *ERS* и *ATS* являются совместные клинические рекомендации, которые посвящены такой проблеме, как ХОБЛ. Структура самого документа соответствует современной методике подачи материала, поэтому врачи смогут найти предельно ясную и четкую информацию, касающуюся эпидемиологии, определения патофизиологии, критериев обострения ХОБЛ, определения стабильной фазы, определения той стадии болезни, когда необходимо активно назначать методы респираторной поддержки, показания к редукции объема легочной ткани, к трансплантации легких у больных, страдающих этими заболеваниями. Особое место уделяется диагностике и стандартизации методов лечения. В случаях лечения ХОБЛ наблюдается медленное, но прогрессивное движение вперед.

Интерпретация функциональных тестов всегда вызывает определенные сложности и является отдельной областью изучения в клинической респираторной физиологии. За последние годы здесь достигнут определенный прогресс, который является действительно большим достижением в области трактовки функциональных изменений, наступающих у больных с различными респираторными заболеваниями.

В центре внимания вновь находится бронхиальная астма (БА), особенно это касается тяжелых форм заболевания и то, о чем так активно пишет *проф. Рабе*, — это низкий процент больных, получающих адекватное лечение. Применяемые методы лечения, в частности использование моноклональных антител против иммуноглобулинов класса Е и использование антител против туморнекротического фактора  $\alpha$ , оказались достаточно эффективными. *ERS* подвело итог современных подходов лечения БА в различных аспектах, формах, что необходимо и очень важно.