



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 3-й номер журнала "Пульмонология" за 2009 год. Значительная часть материалов выпуска посвящена актуальной проблеме – различным аспектам диагностики и лечения туберкулеза. В статье *Е.А.Бородулиной и соавт.* проведен анализ распространенности и методов диагностики процесса у больных с впервые выявленным туберкулезом (средний возраст – 39,9–40,2 года). В статье *В.Н.Макаровой и соавт.* обсуждаются проблемы клинической и судебно-медицинской диагностики туберкулеза. Большой интерес вызывает статья *Т.В.Мякишевой и В.Ю.Мишина*, в которой представлена сравнительная характеристика клинического течения туберкулеза при наличии и отсутствии лекарственной устойчивости. В статье *Г.Е.Гапоненко и соавт.* подчеркивается возрастающее влияние лиц с социально-маргинальным поведением, больных туберкулезом, на эпидемиологическую обстановку, что диктует необходимость оптимизировать действующие противотуберкулезные меры. Предложены мероприятия по увеличению эффективности раннего выявления и лечения туберкулеза у лиц без определенного места жительства.

Журнал продолжает публиковать клинические рекомендации международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен клиническими рекомендациями Европейского респираторного общества по оценке кашля (публикуется по *Morice A.H. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1256–1276*). Об актуальности данной проблемы свидетельствует нарастание числа публикаций: в базе данных *PubMed* их количество неизменно увеличивается вдвое каждые 10 лет. Кашель является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью. Острый кашель – самый частый и выраженный симптом такого распространенного заболевания, как ОРВИ. В США ежегодные прямые и непрямые расходы на лечение простуды составляют 40 млрд долл. Количество обращений к специалистам респираторной медицины с единственным симптомом – хроническим кашлем составляет 10–38 % случаев.

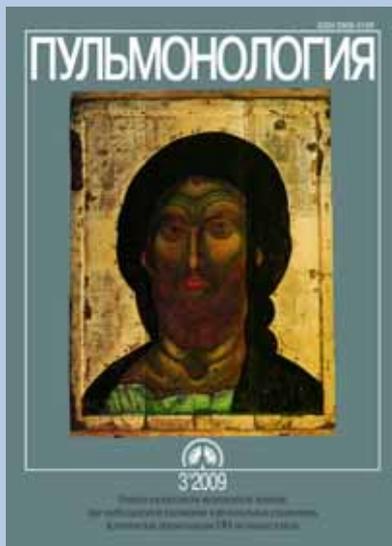
В обзоре *А.А.Визеля и соавт.* "Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии" освещается важная, но малоизвестная широкому кругу врачей проблема образования саркоидных гранул у больных гепатитом С, а также влияние на этот процесс терапии препаратами интерферона (INF) и антиретровирусными средствами. Впервые патогенетическую связь гепатита С и гранулематоза предположили *М.Тага et al.* Позднее было высказано мнение, что вирус гепатита С может быть триггером развития гранулематозной реакции, которая встречается при саркоидозе у генетически предрасположенных к нему пациентов. Механизм развития INF-индуцированного саркоидоза или саркоидной реакции связывают с нарушением клеточного иммунного ответа, баланса Т-хелперных лимфоцитов Th1 и Th2, что и становится причиной начала и / или прогрессирования саркоидоза. Иммуномодулирующее действие INF- α расценивается как триггер развития этой патологии. В обзоре приведены интересные клинические примеры саркоидных реакций с поражением разных областей и органов при терапии INF и антиретровирусными препаратами. При этом после отмены препаратов нередко наблюдалась спонтанная регрессия саркоидной реакции.

Хотелось бы привлечь внимание читателя к статье *Ю.Б.Сучковой и соавт.*, в которой приводятся результаты длительного, 12-месячного, изучения эффективности препарата омализумаб в терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой. Препарат представляет собой новый класс лекарственных средств: это рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-IgE (IgG1) антитела, которые избирательно связываются с иммуноглобулином E человека.

В данном номере представлены интересное клиническое наблюдение *М.Н.Подгорновой и соавт.* из Института хирургии им. А.В.Вишневского, в котором описано сочетание гамартомы и метастаза рака щитовидной железы в одной доле легкого, и другие интересные материалы, посвященные важным аспектам клинической пульмонологии.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



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

Спас Ярое Око Сер. XIV в.

Такие иконы, как Спас Ярое Око, являются разновидностью изображений Христа в виде Пантократора, или Вседержителя. Впервые они появились на Балканах в X в., а на Руси получили распространение в XIV в., во времена монголо-татарского ига и кровавых междоусобиц русских князей. Страшная реальность, в которую были погружены люди, видимо, и породила представление о Христе как о грозном Боге, пославшем им наказание за грехи, – ведь "ярый" значит лютый, страшный в гневе. Лик Христа на иконе действительно страшен: темный, с пронзительным взглядом, от которого не скроешься, лоб изборожден морщинами, а губы гневно сжаты.

Христос здесь – карающий судия. В подобном контексте нет места благословляющему жесту, с каким обычно пишут Христа-Пантократора.

Икона из Успенского собора Московского Кремля, изображение которой публикуется на обложке, была выносной, т. е. она участвовала в крестном ходе. Можно представить, какое впечатление она производила на верующих, когда проплывала над их головами.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Недороженюк И.В., Лещенко И.В., Бочанова Е.Н., Кузин В.Б., Можина Л.Н., Жестков А.В., Оськина А.А., Решетько О.В., Бурдинская Ю.В., Ортенберг Э.А., Сулейманов С.Ш., Игнатова Г.Л., Палютин Ш.Х.

Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества5

Клинические рекомендации

Морис А.Х., Фонтана Дж.А., Белвизи М.Дж., Бирринг С.С., Чанг К.Ф., Диспингайтис П.В., Кастелик Дж.А., Мак-Гарвей Л.П., Смит Дж.А., Татар М., Виддикомб Дж.

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля15

Оригинальные исследования

Попова К.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В.

Сравнение эффективности режимов неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности37

Милютин О.В., Чичерина Е.Н.

Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией43

Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Зуева М.А.

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени47

Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б.

Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии55

Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М.

Возрастные особенности процессов свободнорадикального окисления у больных внебольничной пневмонией61

Славова Ю.Е., Трубников Г.В., Коновалов В.К.

Перспективы рентгенодиагностики пневмонии с оценкой состояния внутригрудных лимфатических узлов по данным цифровой флюорографии и мультислайсовой компьютерной томографии65

Крылова Ю.О., Пирогов А.Б., Колосов В.П.

Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой71

Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л.

Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения75

Овчаренко С.И., Акулова М.Н., Дробижев М.Ю., Смулевич А.Б.

Влияние психосоматических соотношений и расстройств личности на динамику контроля течения бронхиальной астмы82

Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Коновалов В.К., Дуков Л.Г., Славова Ю.Е., Бобкова А.В.

Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом88

Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А., Поваляева Л.В., Калинин А.В.

Методы выявления и распространенность процесса у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких в первичном звене здравоохранения93

Мякишева Т.В., Мишин В.Ю.

Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких у впервые выявленных больных молодого возраста96

Макарова В.Н., Акопов В.И., Чубарян В.Т., Дейнеко Д.А.

Характеристика и недостатки клинической и судебно-медицинской диагностики туберкулеза легких по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области101

Гапоненко Г.Е., Овчинникова Е.Л., Ситникова С.В.

Туберкулез у лиц с социально-маргинальным поведением: заболеваемость и эффективность лечения105

Обзоры

Жирнов О.П., Поляков С.В., Мальшев Н.А.

Антивирусные и противовоспалительные мишени апротинина: перспективы нового использования109

Визель А.А., Созинов А.С., Визель Е.А.

Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии119

Заметки из практики

Подгорнова М.Н., Дубова Е.А., Щеголев А.И.

Сочетание гамартомы и метастаза рака щитовидной железы в одной доле легкого124

Новости ERS

Contents

Editorial

Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., Nedorozhenyuk I.V., Leshchenko I.V., Bochanova E.N., Kuzin V.B., Mozhina L.N., Zhestkov A.V., Os'kina A.A., Reshet'ko O.V., Burdinskaya Yu.V., Ortenberg E.A., Suleymanov S.Sh., Ignatova G.L., Palyutin Sh.Kh.

Assessment of adequacy of medical care in hospitalised community-acquired pneumonia in different regions of Russian Federation: experience of implementation of quality indicators5

Clinical guidelines

Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Biring S.S., Chung K.F., Diepinigaitis P.V., Kastelik J.A., McGarvey L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J.

ERS guidelines on the assessment of cough15

Original studies

Popova K.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V.

Comparison of efficacy of non-invasive lung ventilation modes in decompensated chronic heart failure37

Milutina O.V., Chicherina E.N.

Role of chronic inflammation for atherosclerosis progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension43

Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Zueva M.A.

Endothelial dysfunction and vascular remodeling in co-morbidity of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic goals47

Shoykhet Ya.N., Klester E.B.

Peculiarities of intracardiac and pulmonary haemodynamics according to the echocardiography with ill people having chronic obstructive pulmonary disease accompanied by the mixed pathology55

Farkhudinov U.R., Mirkhaydarov A.M.

Age-related features of free radical oxidation in patients with community-acquired pneumonia61

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор

Дидковский Н.А. — зам. главного редактора

Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Айсанов З.Р., Васильева О.С.,

Величковский Б.Т., Геппе Н.А., Гуцин И.С.,

Зубков М.Н., Игнатьев В.А., Илькович М.М.,

Кокосов А.Н., Котляров П.М., Медников Б.Л.,

Овчаренко С.И., Перельман М.И.,

Пискунов Г.Э., Приймак А.А., Стручков П.В.,

Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е.,

Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

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),

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)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,

редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс: 465-48-77

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в систему Российского индекса научного цитирования и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал "Пульмонология" внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.

Научный редактор Авдеев С.Н.

Редактор Дергачева О.В.

Перевод Чикина С.Ю.

Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.

Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 29.06.2009. Формат 60 x 90 1/8.

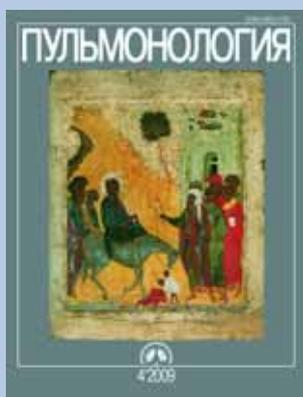
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 753

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"

© Пульмонология, 2009

Slavova Yu.E., Trubnikov G.V., Kononov V.K. Future image detection of pneumonia with evaluation of intrathoracic lymph nodes using digital fluorography and multi-sliced computed tomography	65
Krylova Yu.O., Pirogov A.B., Kolosov V.P. Arteriolo-capillary blood flow in lungs and pulmonary hypertension in patients with bronchial asthma	71
Suchkova Yu.B., Osipova G.L., Chuchalin A.G., Pashkova T.L. Assessment of efficacy and safety of omalizumab in therapy of patients with severe uncontrolled atopic bronchial asthma during 12-month follow-up	75
Ovcharenko S.I., Akulova M.N., Drobizhev M.Yu., Smulevich A.B. Impact of psychosomatic disorders on asthma control	82
Shoykhet Y.N., Titova E.A., Kononov V.K., Dukov L.G., Slavova Yu.E., Bobcova A.V. Functional and roentgenomorphologic changes of the pulmonary gemodinamics in patients with diabetes mellitus	88
Borodulina E.A., Borodulin B.E., Amosova E.A., Povalyaeva L.V., Kalinkin A.V. Methods of detection and extension of pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients in primary care facilities	93
Myakisheva T.V., Mishin V.Yu. Comparison of drug-resistant and drug-sensitive pulmonary tuberculosis in newly diagnosed young patients	96
Makarova V.N., Akopov V.I., Chubaryan V.T., Deineko D.A. Characterisation and limitations of clinical and forensic detection of pulmonary tuberculosis	101
Gaponenko G.E., Ovchinnikova E.L., Sitnikova S.V. Tuberculosis in asocials: morbidity and efficiency of treatment	105
Reviews	
Zhirnov O.P., Poyarkov S.V., Malyshev N.A. Antiviral and antiinflammatory targets for aprotinin: perspectives of novel implementation	109
Vizel A.A., Sozinov A.S., Vizel E.A. Sarcoid granulomatous inflammation under antiviral therapy	119
Practical notes	
Podgornova M.N., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Co-existence of hamartoma and metastases of thyroid cancer in the same lobe of the lung	124
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом

Пневмония у больных ХОБЛ
Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Чучалин А.Г.

Экспресс-метод прогнозирования патологического влияния наночастиц на организм
Величковский Б.Т.

С.А.Рачина¹, Р.С.Козлов², Е.П.Шаль², И.В.Недорозенюк³, И.В.Лещенко⁴, Е.Н.Бочанова⁵, В.Б.Кузин⁶, Л.Н.Можина⁷, А.В.Жестков⁸, А.А.Оськина⁸, О.В.Решетько⁹, Ю.В.Бурдинская¹⁰, Э.А.Ортенберг¹¹, С.Ш.Сулейманов¹², Г.Л.Игнатова¹³, Ш.Х.Палютин¹⁴

Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионов РФ: опыт использования индикаторов качества

- 1 – кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 2 – НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 3 – Приморская краевая клиническая больница: 690000, Владивосток, ул. Алеутская, 57;
- 4 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 5 – ГОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 6 – ГОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 603000, Нижний Новгород, пл. Минина, 10 / 1;
- 7 – ГОУ ВПО "Новосибирская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52;
- 8 – ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 9 – ГОУ ВПО "Саратовская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
- 10 – НУЗ "Отделенческая больница ст. Смоленск ОАО РЖД": Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15;
- 11 – ГОУ ВПО "Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54;
- 12 – Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения: 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;
- 13 – ГОУ ДПО "Уральская государственная медицинская академия дополнительного профессионального образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 454136, Челябинск, ул. Молодогвардейцев, 51;
- 14 – ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

S.A.Rachina, R.S.Kozlov, E.P.Shal, I.V.Nedorozenyuk, I.V.Leshchenko, E.N.Bochanova, V.B.Kuzin, L.N.Mozhina, A.V.Zhestkov, A.A.Os'kina, O.V.Reshet'ko, Yu.V.Burdinskaya, E.A.Ortenberg, S.Sh.Suleymanov, G.L.Ignatova, Sh.Kh.Palyutin

Assessment of adequacy of medical care in hospitalised community-acquired pneumonia in different regions of Russian Federation: experience of implementation of quality indicators

Ключевые слова: внебольничная пневмония, качество медицинской помощи, индикаторы качества.
Key words: community-acquired pneumonia, quality of medical care, quality indicators.

Внебольничная пневмония (ВП) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных причин в развитых странах [1–4]. Кроме того, ВП является серьезным экономическим бременем для современного общества. Так, по оценочным данным, затраты на лечение ВП в США в 2006 г. составили 10 млрд долл. США [2]. При этом до 90 % прямых затрат при оказании медицинской помощи пациентам с ВП приходится на стационарный этап лечения [5].

С целью улучшения исходов лечения ВП и оптимизации затрат в последние годы опубликовано мно-

жество международных и национальных рекомендаций, которые помогают врачу выбрать наиболее рациональную стратегию ведения пациента в конкретной клинической ситуации с учетом современного уровня медицинских знаний [6–9]. Некоторые ключевые положения данных рекомендаций трансформируются в т. н. индикаторы качества (ИК) и применяются для оценки реальной практики ведения пациентов с ВП [10–12]. Однако далеко не каждый параметр лечебно-диагностического процесса может рассматриваться как ИК. Обязательным условием

является наличие четкой причинно-следственной связи измеряемого элемента медицинской помощи со значимыми медицинскими и / или экономическими исходами (летальность, частота осложнений, длительность пребывания в стационаре и т. д.) [11].

Использование ИК упрощает и объективирует анализ качества медицинской помощи, а также позволяет выявить и количественно охарактеризовать те элементы лечебно-диагностического процесса, воздействие на которые должно быть объектом образовательных программ и / или административных мероприятий в конкретном учреждении или регионе [10].

Цель настоящего исследования — изучить особенности диагностики, лечения и профилактики ВП у взрослых пациентов в многопрофильных стационарах различных регионов РФ и оценить ее адекватность с точки зрения следования ИК.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 29 многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 13 городов РФ: Владивостока, Екатеринбурга, Калининграда, Красноярска, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Самары, Саратова, Смоленска, Тюмени, Хабаровска, Челябинска, Ярославля.

Объектом исследования были истории болезни (ИБ) и листы врачебных назначений пациентов с ВП в возрасте ≥ 16 лет, госпитализированных в указанные ЛПУ в 2005–2006 гг. и не имевших на момент госпитализации иных заболеваний, требующих назначения системных антимикробных препаратов (АМП). В каждом ЛПУ проводился ретроспективный анализ 50 % случайно отобранных эпизодов ВП, зарегистрированных в течение календарного года.

Для каждого случая ВП заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), содержащая основные демографические характеристики, сведения о предшествующей антибактериальной терапии (АБТ) и об исходе лечения, а также оценку соответствия качества диагностики и лечения ВП следующим ИК:

- 1) рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) при наличии клинических признаков ВП в течение 24 ч с момента госпитализации;
- 2) бактериологическое исследование мокроты до назначения АМП;
- 3) бактериологическое исследование крови до назначения АМП (у пациентов с тяжелой ВП);
- 4) введение 1-й дозы системного АМП в течение ≤ 8 ч с момента госпитализации;
- 5) соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям или локальным стандартам (при их наличии);
- 6) использование ступенчатой АБТ (для пациентов, нуждавшихся в парентеральном назначении АМП);
- 7) рекомендации по вакцинации пневмококковой вакциной для пациентов из группы риска;

- 8) рекомендации по вакцинации гриппозной вакциной (октябрь–декабрь) для пациентов из группы риска.

В исследовании использовались только те ИК, которые доказали свою надежность, чувствительность и достоверность в оценке качества медицинской помощи при ВП в ряде зарубежных исследований. Международные ИК были адаптированы с учетом российских рекомендаций по ведению пациентов с ВП [13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета SAS 8.2 (США) в Научно-исследовательском институте антимикробной химиотерапии (НИИАХ) Смоленска. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественная, количественная) для всей группы в целом, по каждому центру и ЛПУ в отдельности. ЛПУ в центрах кодировались номерами только для обработки данных, поэтому любые совпадения с номерами реально существующих стационаров являются случайными.

Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения, а также признаков, отличающихся от нормального распределения, — в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

Исследовали истории болезни 3 798 пациентов с ВП в возрасте от 16 до 99 лет (средний возраст — 49,5 \pm 19,9 года), из них 42 % женщин и 58 % мужчин. Характеристика пациентов в каждом ЛПУ представлена в таблице.

Нетяжелая ВП наблюдалась в среднем в 70,5 % случаев (2 377 из 3 371), тяжелая — в 29,5 % (995 из 3 371). В 427 из 3 798 ИБ (11,2 %) степень тяжести ВП не указывалась. Осложненное течение ВП было в среднем у 69,4 % пациентов (2 636 из 3 798; таблица). Наиболее частыми осложнениями ВП были дыхательная недостаточность и плеврит (78,7 % и 12,2 % случаев соответственно).

Соответствие ИК

Частота выполнения рентгенологического исследования ОГК в течение 24 ч с момента госпитализации варьировалась от 45,3 до 100 % и в среднем составила 91,9 % (рис. 1).

Бактериологическое исследование мокроты проводилось лишь в 37,9 % случаев. Наиболее часто данный метод этиологической диагностики ВП использовался в ЛПУ № 3 Нижнего Новгорода и в Челябинске. Однако до начала АБТ образцы мокроты были получены только у 6,1 % пациентов (рис. 2).

Характеристика госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ различных регионов РФ

Центр	ЛПУ	n	Возраст, лет				Доля мужчин, n (%)	Доля пациентов с тяжелой ВП, n (%)	Доля пациентов с осложненной ВП, n (%)
			min	max	M	SD			
Владивосток	№ 1	120	19,0	86,0	48,4	14,6	49 (41,2)	4 (9,1)	88 (73,3)
	№ 2	352	16,0	93,0	49,6	21,1	170 (48,7)	32 (9,1)	346 (98,3)
Екатеринбург	№ 1	157	16,0	99,0	48,3	20,8	77 (49,0)	24 (15,3)	157 (100,0)
	№ 2	189	16,0	89,0	52,3	19,8	96 (50,8)	9 (4,8)	126 (66,7)
	№ 3	149	16,0	94,0	48,5	22,1	89 (59,7)	9 (6,3)	75 (50,3)
Калининград	№ 1	157	16,0	88,0	48,9	19,2	91 (58,3)	5 (25,0)	46 (29,3)
Красноярск	№ 1	134	16,0	96,0	38,9	17,4	70 (52,2)	18 (14,4)	18 (13,4)
	№ 2	327	16,0	86,0	45,3	19,6	190 (58,1)	63 (19,3)	85 (26,0)
Нижний Новгород	№ 1	155	16,0	92,0	50,1	18,2	92 (59,7)	29 (18,7)	148 (95,5)
	№ 2	135	16,0	88,0	56,1	17,7	77 (66,4)	36 (28,8)	127 (94,1)
	№ 3	131	19,0	86,0	57,9	16,6	76 (58,0)	25 (19,1)	80 (61,1)
Новосибирск	№ 1	92	16,0	80,0	49,6	19,4	54 (62,0)	86 (94,5)	89 (96,7)
	№ 2	139	18,0	86,0	53,5	18,7	72 (51,8)	17 (12,2)	138 (99,3)
	№ 3	215	16,0	93,0	54,4	19,2	112 (52,1)	83 (38,6)	213 (99,1)
Саратов	№ 1	51	19,0	86,0	41,6	17,9	28 (54,9)	30 (61,2)	24 (47,1)
	№ 2	72	18,0	90,0	47,9	18,1	52 (72,2)	20 (29,0)	29 (40,3)
Смоленск	№ 1	76	16,0	90,0	38,0	21,0	42 (55,3)	5 (7,9)	32 (42,1)
Хабаровск	№ 1	93	16,0	85,0	48,7	18,2	56 (60,2)	19 (22,6)	26 (28,0)
	№ 2	124	17,0	92,0	56,5	19,6	70 (59,8)	18 (16,8)	34 (27,4)
Челябинск	№ 1	179	16,0	81,0	49,0	18,9	103 (58,9)	176 (98,9)	176 (98,3)
	№ 2	58	16,0	80,0	46,4	17,8	40 (69,0)	5 (8,6)	13 (22,4)
	№ 3	221	16,0	93,0	49,7	20,4	152 (68,8)	193 (87,7)	203 (91,9)
Ярославль	№ 1	85	16,0	86,0	53,1	20,7	50 (58,8)	19 (29,2)	60 (70,6)
	№ 2	55	16,0	82,0	53,0	21,4	26 (47,3)	4 (66,7)	33 (60,0)
Тюмень	№ 1	71	19,0	83,0	47,3	15,1	38 (53,5)	21 (32,8)	67 (94,4)
	№ 2	101	17,0	91,0	49,7	20,4	71 (70,3)	14 (13,9)	97 (96,0)
Самара	№ 1	111	16,0	81,0	41,7	14,0	50 (45,0)	16 (25,4)	60 (54,1)
	№ 2	32	19,0	84,0	55,7	23,0	23 (71,9)	8 (42,1)	30 (93,8)
	№ 3	17	31,0	93,0	74,4	17,8	12 (70,6)	7 (50,0)	16 (94,1)

Примечание: * – процент от числа пациентов с указанной степенью тяжести ВП.

Бактериологическое исследование крови при тяжелой ВП в среднем выполнялось в 7,7 % случаев, чаще всего в ЛПУ № 2 Екатеринбурга и в Смоленске. В 13 ЛПУ этот метод исследования не использовался вообще (рис. 3). Образцы крови были до начала применения АМП были взяты только у 1 % пациентов.

Время введения 1-й дозы АМП было указано в ИБ 2 323 пациентов (61,2 %). Сроки начала АБТ не регистрировались в ЛПУ Хабаровска, в 1 ЛПУ Красноярска и 2 ЛПУ Нижнего Новгорода. Из всех случаев ВП, при которых время введения 1-й дозы АМП было указано, в первые 8 ч с момента госпитализации АБТ назначалась 76,5 % пациентов (рис. 4).

Выбор стартового режима АБТ соответствовал рекомендациям в среднем в 55,4 % случаев и существенно различался в ЛПУ даже в пределах одного года (рис. 5).

Ступенчатая АБТ проводилась в среднем в 18,2 % случаев, наиболее часто – в ЛПУ № 2 Челябинска, ЛПУ № 1 Красноярска и ЛПУ № 1 Владивостока (рис. 6). Практически не использовалась данная стратегия АБТ в Новосибирске, Калининграде, Саратове и Нижнем Новгороде (рис. 6).

Вакцинация пневмококковой вакциной пациентам из группы риска рекомендовалась в среднем в 13,8 % случаев, чаще всего в ЛПУ Челябинска (рис. 7). В 20 из 29 стационаров рекомендаций по вакцинации пневмококковой вакциной в ИБ выявлено не было.

Вакцинация гриппозной вакциной пациентам из группы риска рекомендовалась в 15,8 % случаев (рис. 8).

Обсуждение

Адекватность диагностики и лечения ВП привлекает пристальное внимание российских исследователей в течение многих лет [14, 15]. Использование ИК в ходе настоящей работы позволило не только оценить, но и количественно охарактеризовать выполнение ключевых рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП в крупных многопрофильных стационарах различных регионов РФ.

Полученные данные позволяют говорить о высокой частоте следования такому ИК, как рентгенологическое исследование ОГК в 1-е сут. с момента госпитализации (в среднем выполнялось в 92 % случаев, в 15 из 29 ЛПУ частота проведения исследования

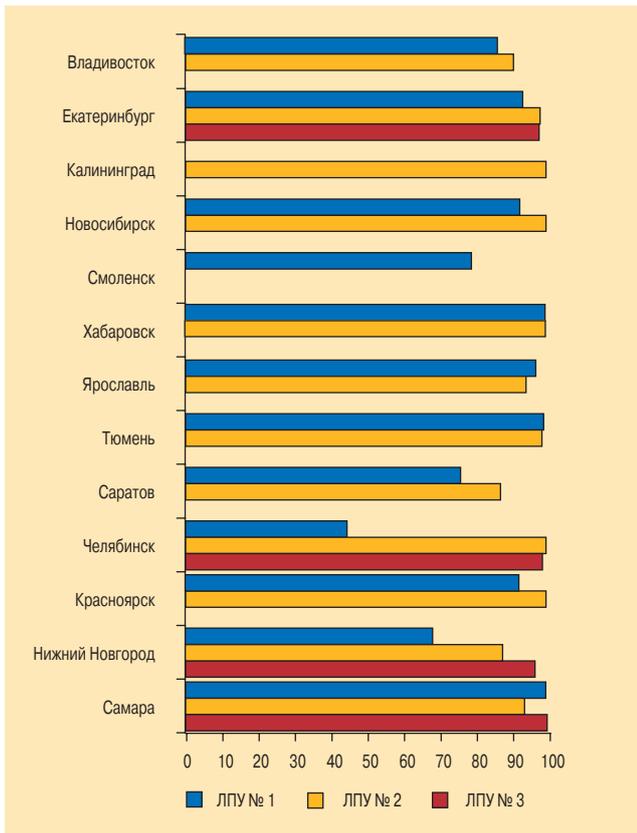


Рис. 1. Частота (%) выполнения рентгенологического исследования ОГК у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 3 798)

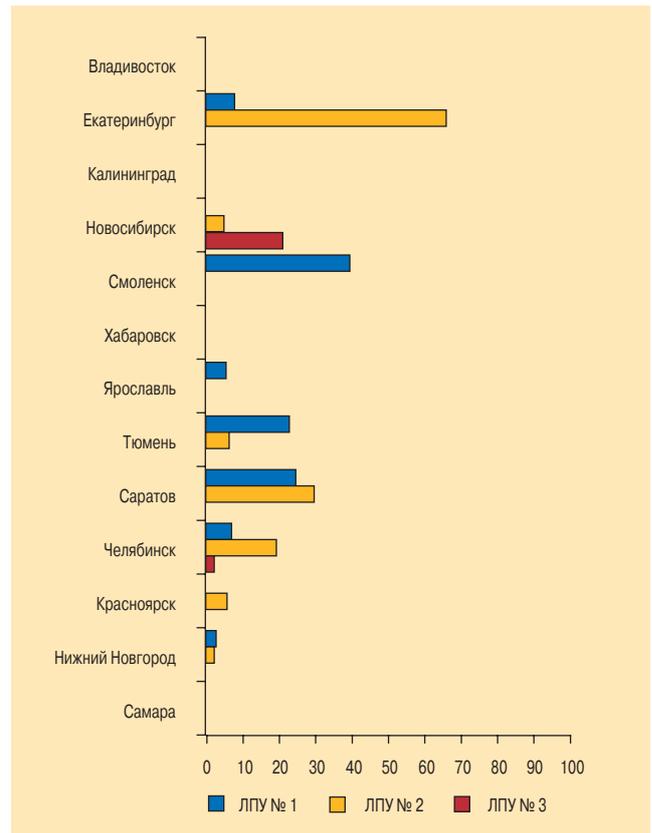


Рис. 3. Частота (%) выполнения бактериологического исследования крови у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 995)

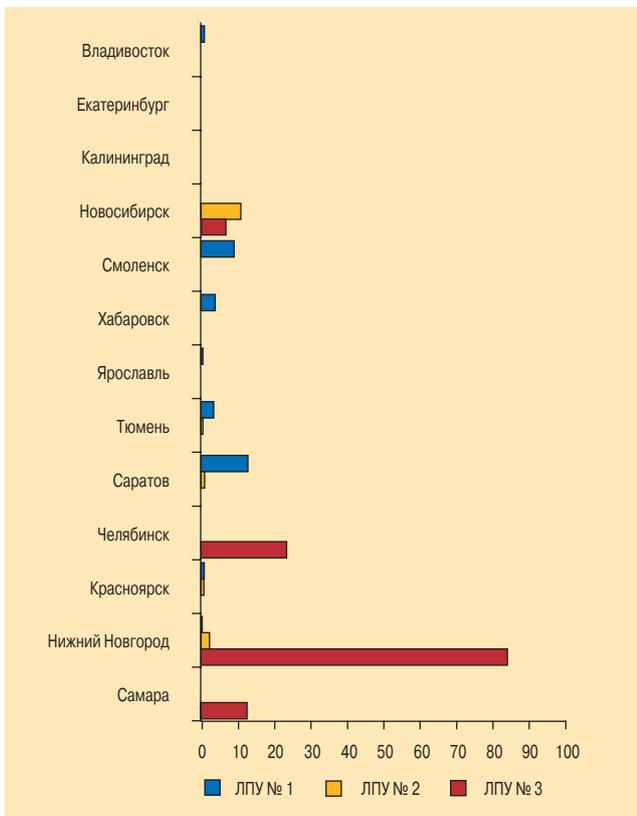


Рис. 2. Частота (%) выполнения бактериологического исследования мокроты до начала АБТ у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 3 798)

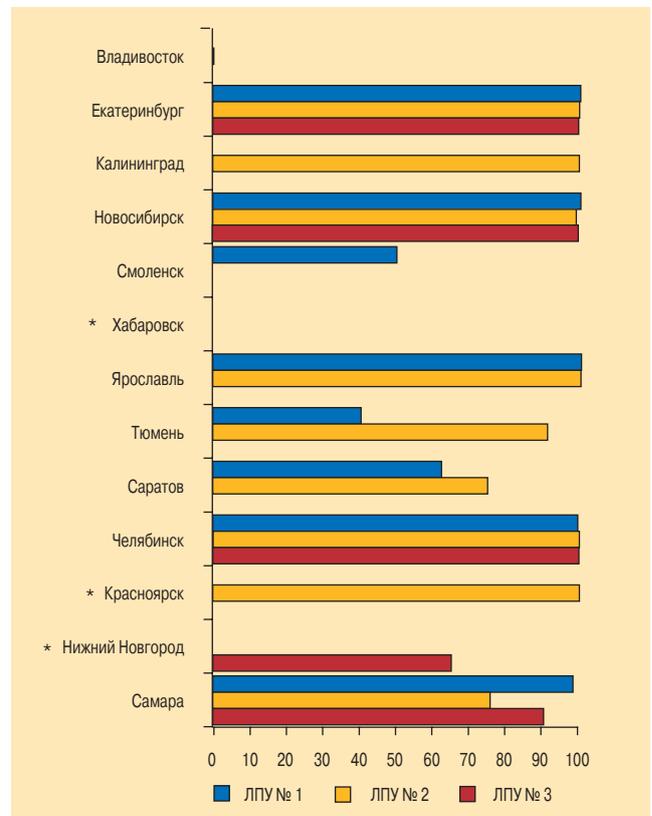


Рис. 4. Частота (%) введения 1-й дозы АМП в течение 8 ч с момента госпитализации у пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 2 323)
Примечание: * – сроки начала АБТ не указаны.

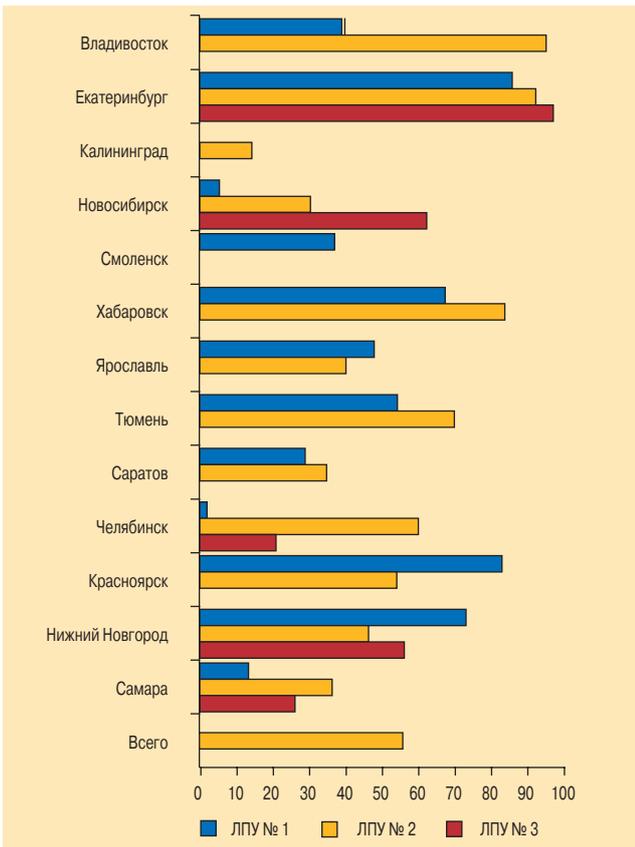


Рис. 5. Частота (%) соответствия стартовой АБТ рекомендованному режиму у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 3 366)

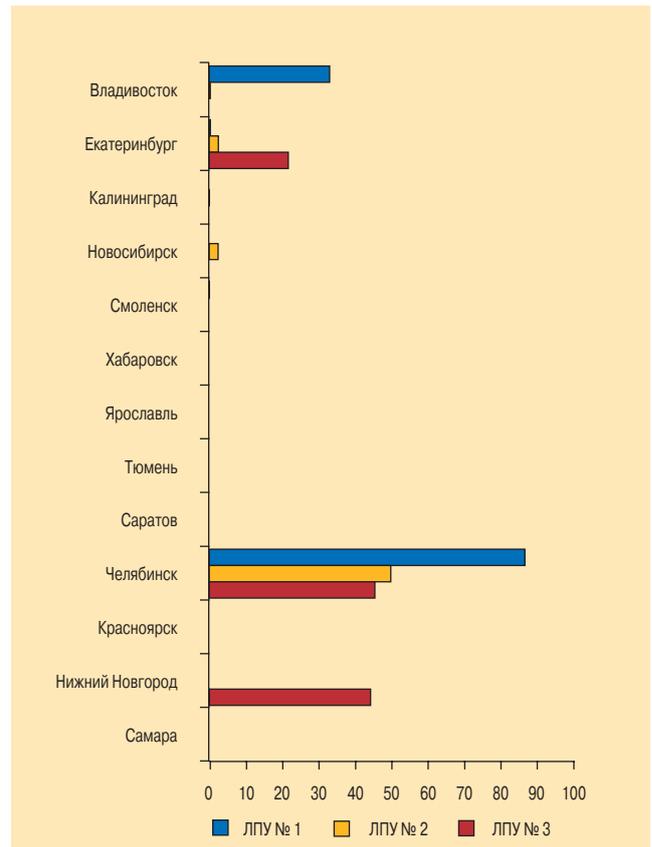


Рис. 7. Частота (%) рекомендаций вакцинации пневмококковой вакциной госпитализированных пациентов с ВП из группы риска в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 1 795)

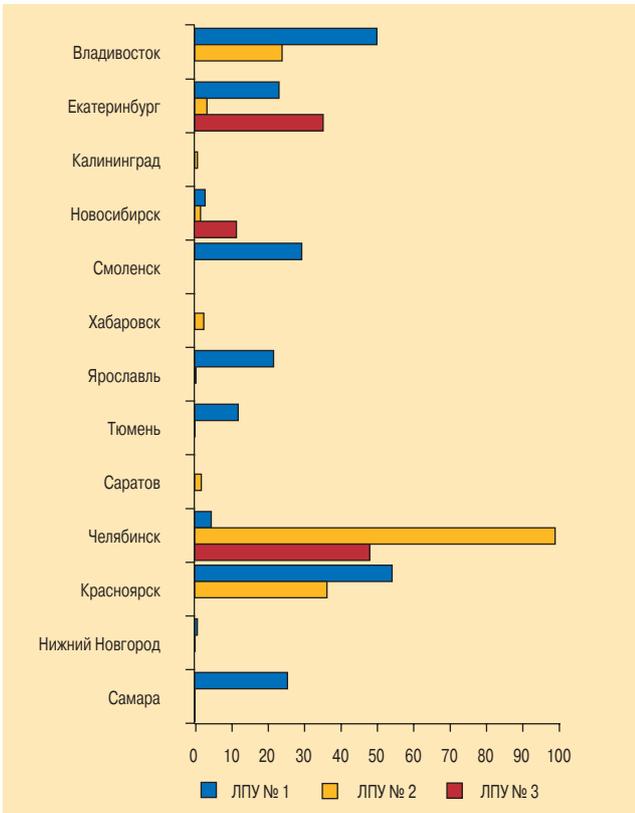


Рис. 6. Частота (%) ступенчатой АБТ у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 3 399)

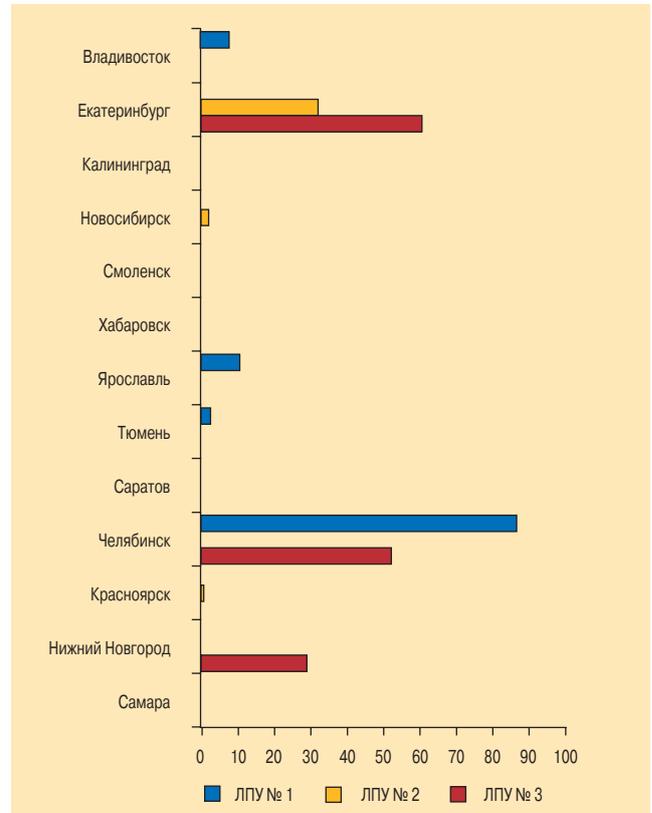


Рис. 8. Частота (%) рекомендаций вакцинации гриппозной вакциной госпитализированных пациентов с ВП из группы риска в многопрофильных ЛПУ РФ (n = 2 220)

превышала 95 %). Известно, что наличие инфильтрации легочной ткани является важнейшим критерием постановки диагноза ВП [6, 9]. Выполнение данной диагностической процедуры ввиду низкой специфичности клинических симптомов и признаков ВП позволяет сократить число необоснованных назначений АМП и, таким образом, снизить риск селекции антибиотикорезистентности и уменьшить расходы на лечение. Кроме того, распространенность инфильтрации при ВП является важным прогностическим признаком. Рентгенологическое исследование ОГК позволяет выявить потенциальные осложнения и дифференцировать ВП и другие заболевания со сходной клинической картиной.

Диагностическая ценность культурального исследования мокроты у пациентов с ВП в течение многих лет остается предметом дискуссии специалистов. Это связано с тем, что его результативность чрезвычайно вариабельна и во многом зависит от сроков получения образца, соблюдения правил сбора, хранения, транспортировки клинического материала, а также квалификации персонала бактериологической лаборатории. Кроме того, в реальной клинической практике более чем у 40 % пациентов на момент поступления мокроту получить не удается, а результат культурального исследования практически не меняет тактику лечения [16, 17].

В то же время, несмотря на сравнительно ограниченную ценность для конкретного пациента, исследование мокроты дает представление о структуре бактериальных возбудителей ВП, позволяет следить за динамикой их антибиотикорезистентности и, таким образом, грамотно планировать эмпирическую АБТ. Диагностическую ценность имеет не только положительный, но и отрицательный результат бактериологического исследования мокроты. В частности, отсутствие роста *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных энтеробактерий при культуральном исследовании качественного образца мокроты при ВП в ранние сроки с момента госпитализации с высокой степенью вероятности исключает их из спектра потенциальных возбудителей [9].

Согласно национальным рекомендациям по ВП, бактериоскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму, и ее культуральное исследование относятся к категории обязательных диагностических методов у госпитализированных пациентов с ВП [9]. Североамериканские эксперты рекомендуют этот метод этиологической диагностики для всех пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, в случае неэффективности АБТ на амбулаторном этапе, при наличии полостей деструкции, плеврального выпота, тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких / наличии бронхоэктазов, злоупотреблении алкоголем [6].

Как показывает исследование, частота выполнения бактериологического исследования мокроты широко варьировалась в ЛПУ РФ (от 0 % в Калининграде до 99 % в одном из стационаров Нижнего Новгорода). Следует отметить, что в среднем только в 6 % случаев мокрота была получена до начала

АБТ (рис. 2). Известно, что предшествующая АБТ существенно снижает результативность бактериологического исследования мокроты, особенно частоту выявления ключевого возбудителя ВП — *Streptococcus pneumoniae* [18]. В одном из недавних исследований НИИХАХ рост этиологически значимых микроорганизмов при анализе мокроты у пациентов с ВП в случае предшествующей АБТ наблюдался достоверно реже, чем в группе лиц, ее не получавших (24,8 % vs 45,5 % соответственно) [19].

Бактериологическое исследование крови относится к высокоспецифичным методам этиологической диагностики ВП, однако частота положительных результатов данного метода в когорте госпитализированных пациентов, по данным зарубежных исследований, не превышает 5–14 % [20, 21]. Наибольшее клиническое значение данный метод исследования имеет у пациентов с тяжелой ВП, что обусловлено не только более высокой частотой бактериемии, но и большей вероятностью выявления в данном случае редких бактериальных возбудителей, таких как *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, в отношении которых традиционные схемы эмпирической АБТ могут быть недостаточно эффективными.

По данным настоящего исследования, бактериологический анализ крови остается чрезвычайно редким методом этиологической диагностики тяжелой ВП даже в крупных многопрофильных стационарах РФ. Так, в среднем он проводился у 8 % пациентов, а в 13 из 29 ЛПУ не использовался вообще. Как и при бактериологическом исследовании мокроты, образцы в подавляющем большинстве случаев (данные не приведены) забирались после начала АБТ, что как минимум в 2 раза снижает результативность данного исследования [22].

Еще одним ключевым критерием ведения пациентов с ВП, который традиционно рассматривается как ИК, является как можно более раннее введение 1-й дозы АМП. Впервые важность своевременного начала АБТ у госпитализированных пациентов с ВП была показана *T.P. Meehan et al.* в 1997 г., когда в ходе многоцентрового ретроспективного исследования среди 14 тыс. госпитализированных пациентов с ВП в возрасте ≥ 65 лет, получавших лечение в рамках программы *Medicare*, задержка АБТ на ≥ 8 ч сопровождалась достоверным увеличением 30-дневной летальности [23]. *D.S. Battlma et al.* в ходе ретроспективного анализа 700 случаев лечения ВП в 7 различных госпиталях показали, что более позднее начало АБТ (≥ 8 ч) увеличивает срок пребывания пациентов в стационаре [24].

Исследование *P.M. Houck et al.* продемонстрировало целесообразность еще более строгого подхода к началу АБТ, по крайней мере, у госпитализированных пациентов пожилого возраста, т. к. задержка введения 1-й дозы АМП уже на 4 ч приводила к достоверному увеличению летальности и удлинению госпитализации [25].

Частота "следования" данному ИК в стационарах РФ в среднем оказалась достаточно высокой — 76,5 %. Однако следует обратить внимание на то, что в 4 из

29 ЛПУ время введения 1-й дозы АМП в первичной медицинской документации не фиксировалось вообще; своевременность начала АБТ остается существенной проблемой в стационарах Владивостока, Тюмени, Смоленска.

Большое значение при ВП принадлежит такому ИК, как адекватный выбор режима АБТ. Как показывают многочисленные исследования, назначение АМП с учетом национальных и / или локальных рекомендаций улучшает исходы лечения и сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре [26–28].

Так, *R. Menendez et al.* в проспективном исследовании показали, что приверженность врачей рекомендациям Американского торакального общества ассоциируется со снижением риска летальности у госпитализированных пациентов с ВП (отношение рисков – 0,3; 95%-ный доверительный интервал – 0,14–0,9) [27]. Сходные данные были получены в исследовании *N. C. Dean et al.* [28].

Частота адекватного выбора АМП для стартовой терапии, по данным настоящего исследования, варьировалась от 3 % (ЛПУ № 1 Новосибирска) до 97 % (ЛПУ № 3 Екатеринбург), составив в среднем 55 %. При этом существенные различия в уровне соответствия данному индикатору отмечались в стационарах даже в пределах 1 города (Челябинск, Владивосток, Новосибирск). Важно отметить, что наиболее высокая частота несоответствия стартового режима АБТ рекомендациям была выявлена в случае тяжелой ВП, при которой своевременность назначения адекватной АБТ, наряду с респираторной поддержкой, является ключевым условием быстрой стабилизации состояния и благоприятного исхода.

Ступенчатая АБТ в течение многих лет является общепризнанным стандартом лечения госпитализированных пациентов с ВП, т. к. без ущерба для эффективности позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, уменьшить число постинъекционных осложнений и расходы на лечение [6–9]. Сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности на фоне ступенчатой АБТ продемонстрировано в метаанализе проспективных клинических исследований [29]. *E. A. Halm et al.* в ходе проспективного многоцентрового когортного исследования подтвердили, что в случае стабилизации клинического состояния к моменту выписки частота последующего ухудшения симптомов при ВП не превышала 1 % [30]. Ранний перевод на пероральный прием АМП достаточно безопасен и при тяжелом течении заболевания, в т. ч. при наличии бактериемии. Так, анализ *J. A. Ramirez* и *J. Bordon* показал, что среди 18 пациентов с ВП и пневмококковой бактериемией, переведенных на пероральный прием после стабилизации клинических симптомов (в среднем через 3,5 дня) не зарегистрировано ни 1 случая клинической неэффективности [31].

Результаты нашего исследования позволяют говорить о крайне низкой частоте использования ступенчатой АБТ при ВП в стационарах РФ, которая в среднем составила 18 %, а в ряде ЛПУ не использо-

валась вообще. Одним из возможных объяснений сложившейся ситуации может быть политика администрации ЛПУ, ориентированная на закупку только парентеральных АМП. Однако детальный анализ практики назначения АМП свидетельствует о другой проблеме – неверном понимании врачами концепции ступенчатой АБТ, когда, например, назначенный в качестве стартовой терапии β -лактамы АМП без видимых причин заменялся на пероральный макролид либо "ранний" фторхинолон.

Одна из важнейших задач врача ЛПУ – обсуждение возможности вторичной профилактики ВП среди лиц из группы риска. В качестве средств профилактики у взрослых современные руководства рекомендуют 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину и вакцину против гриппа [6, 9].

Применение пневмококковой полисахаридной вакцины показано при наличии факторов риска развития пневмококковых инфекций, в частности, лицам старше 65 лет, а также пациентам более молодого возраста при наличии у них хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, вторичного иммунодефицита и др. [32]. В одном из недавних исследований вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной лиц ≥ 65 лет приводила к существенному снижению заболеваемости ВП, пневмонией пневмококковой этиологии, а также риска госпитализации и смерти, обусловленных пневмонией [33].

Профилактическая ценность гриппозных вакцин обусловлена тем, что ВП является весьма частым и серьезным осложнением гриппа, особенно у лиц с факторами риска развития пневмонии (пожилой и старческий возраст, пребывание в учреждениях длительного ухода, сопутствующие хронические бронхолегочные заболевания, болезни почек и т. д.) [34, 35]. Вакцинация против гриппа у пожилых пациентов снижает общую смертность и частоту госпитализаций по поводу ВП [35].

Как показывает исследование, практика обсуждения риска повторных эпизодов ВП на этапе стационарного лечения и возможностей их профилактики является чрезвычайно редким явлением в стационарах РФ. В частности, рекомендации по целесообразности вакцинации пневмококковой и гриппозной вакцинами присутствовали в первичной медицинской документации только в отдельных городах (Челябинске, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде, Владивостоке).

Заключение

Выполненное исследование свидетельствует о высокой степени вариабельности качества медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП в различных регионах РФ. Для большинства ЛПУ характерна низкая частота выполнения бактериологических исследований, несвоевременность получения клинического материала, отсутствие практики использования ступенчатой АБТ и рекомендаций по вакцинации. Следование таким ИК,

как своевременное начало АБТ, а также соответствие выбора стартовой АБТ существующим рекомендациям существенно различалось в стационарах даже одного города.

Использование ИК позволяет определять качество медицинской помощи пациентам с ВП в любом ЛПУ РФ, разрабатывать индивидуальные программы по изменению практики лечения (как образовательного, так и административного характера) и контролировать их эффективность.

Литература

1. Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1642–1650.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Pneumonia is the most common reason for hospitalization. *Res. arch.* 2008; 337: 25.
3. Статистические материалы "Заболеваемость населения России в 2006 году". ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Росздрава. Available from: www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60.
4. Российский статистический ежегодник – 2006. М.: ИИЦ "Статистика России"; 2007.
5. Niderman 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.
6. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. IDSA / ATS Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.
7. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–1180.
8. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available from: www.brit-thoracic.org.uk
9. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: Атмосфера; 2006.
10. Weingarten S. Assessing and improving quality of care. In: Williams S.J., Torrens P.R., eds. *Introduction to health services*. 6th ed. Thomson Learning, Inc.; 2002. 373–391.
11. Barlow G.D., Lamping D.L., Davey P.G., Nathwani D. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians and policy-makers. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3: 476–488.
12. Metersky M.L. Community-acquired pneumonia: process of care studies. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15: 169–174.
13. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. М.; 2003.
14. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2002; 2: 74–81.
15. Рачина С.А., Козлов С.Н., Андреева И.В. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 47–55.
16. Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1807–1811.
17. van der Eerden M.M., Vlasplolder F., de Graaff C.S. et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678.
18. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 165–169.
19. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Кречикова О.И. и др. Влияние предшествующей антибактериальной терапии на результативность микробиологических исследований при внебольничной пневмонии. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (прил. 1): 35–36.
20. Campbell S.G., Marrie T.J., Anstey R. et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003; 123: 1142–1150.
21. Waterer G.W., Wunderink R.G. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir. Med.* 2001; 95: 78–82.
22. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 342–347.
23. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *J. A. M. A.* 1997; 278: 2080–2084.
24. Battleman D.S., Callahan M., Thaler H.T. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 682–688.
25. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 637–644.
26. Mortensen E.M., Restrepo M., Anzueto A., Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2004; 117: 726–731.
27. Menendez R., Ferrando D., Valles J.M., Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612–617.
28. Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A. et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2001; 110: 451–457.
29. Rhew D.C., Tu G.S., Ofman J. et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 722–727.
30. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1452–1457.
31. 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.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Mortal. Morbid. Wkly Rep. 1997; 46 (R–8).
 33. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I. et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. Clin. Infect. Dis. 2006; 43: 860–868.
 34. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Mortal. Morbid. Wkly Rep. Recomm. Rep. 2005; 54 (RR-8): 1–40.
 35. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. В кн.: Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007. 295–333.

Информация об авторах

Рачина Светлана Александровна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 61-13-27; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru
Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: roman@antibiotic.ru
Шаль Евгений Петрович – специалист по клиническим исследованиям; тел.: (4812) 62-35-30; e-mail: shal@antibiotic.ru
Недорозенюк Ирина Васильевна – зав. Краевым центром клинической фармакологии; тел.: (4232) 40-07-25; e-mail: craevaya@vladivostok.ru
Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф., зав. курсом пульмонологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии; тел.: (3432) 46-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru

Бочанова Елена Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: (3912) 69-39-35; e-mail: clinphar@medgorod.ru

Кузин Владимир Борисович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Нижегородской государственной медицинской академии; тел.: (8312) 36-54-01; e-mail: vlad_kuzin@mail.ru

Можина Людмила Николаевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: (3832) 46-03-87; e-mail: mozhina@rambler.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru

Оськина Алена Александровна – ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-25-58; e-mail: oskina_e@list.ru

Решетько Ольга Вилоровна – проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета; тел.: (8452) 22-40-31; e-mail: reshetko@yandex.ru

Бурдинская Юлия Владимировна – клинический фармаколог НУЗ "Отделенческая больница ст. Смоленск ОАО РЖД"; тел.: (4812) 66-80-69; e-mail: rgd_clinic@smoltelecom.ru

Ортенберг Эдуард Анатольевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии Тюменской государственной медицинской академии; тел.: (3452) 28-74-96; e-mail: eduardor@sibtel.ru

Сулейманов Салават Шейхович – д. м. н., проф., ректор Института повышения квалификации специалистов здравоохранения; тел.: (4212) 72-87-15; e-mail: rec@ipksz.khv.ru

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного профессионального образования; тел.: (3512) 28-26-35; e-mail: 1gabbasova@mail.ru

Палютин Шамиль Хусяинович – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ФПДО Ярославской государственной медицинской академии; тел.: (4852) 73-25-87; e-mail: shamico@rambler.ru

Поступила 04.02.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-002-08

А.Х.Морис, Дж.А.Фонтана, М.Дж.Белвизи, С.С.Бирринг, К.Ф.Чанг, П.В.Диспинигайтис, Дж.А.Кастелик, Л.П.Мак-Гарвей, Дж.А.Смит, М.Татар, Дж.Виддикомб

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля

Публикуется по Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1256–1276

A.H.Morice, G.A.Fontana, M.G.Belvisi, S.S.Birring, K.F.Chung, P.V.Dicpinigaitis, J.A.Kastelik, L.P.McGarvey, J.A.Smith, M.Tatar, J.Widdicombe

ERS guidelines on the assessment of cough

Кашель является наиболее частым поводом обращения за медицинской помощью [1, 2]. Острый кашель — самый частый и выраженный симптом обычной простуды, которая является наиболее распространенным заболеванием. В США ежегодные прямые и непрямые расходы на лечение простуды составляют 40 млрд долл. [3]. Хронический кашель как единственный симптом насчитывает 10–38 % всех обращений к специалистам по респираторной медицине [4, 5]. Недавно Европейское респираторное общество (ERS) опубликовало клинические рекомендации по ведению кашля [6]. Целью этого документа, как и рекомендаций, разработанных Американским колледжем торакальных врачей, было создание консенсуса по диагностике и лечению кашля как у взрослых, так и у детей [7]. Однако точной клинической и научной оценке кашля уделялось недостаточное внимание. В 2004 г. по решению ERS была сформирована рабочая группа для написания клинических рекомендаций по оценке кашля. Основной целью этой работы стало создание практического документа для исследователей, клиницистов, фармацевтов и организаторов здравоохранения. Он должен содержать следующие разделы: 1) безопасные стандартизованные методы кашлевых ингаляционных провокационных тестов; 2) надежные, воспроизводимые и применимые в клинической практике методы регистрации и анализа кашля; 3) клиническая оценка качества жизни в связи с кашлем; 4) эксперименты на животных для оценки новых методов лечения кашля; 5) направления дальнейших исследований. Ожидается, что такой документ поможет улучшить качество помощи пациентам, повысить качество исследований кашля и разработать новые эффективные методы лечения.

Необходимость рекомендаций по оценке кашля

Помимо отсутствия достаточного объема литературы потребность в подобном документе была обусловлена 4 основными факторами.

1. С середины 80-х гг. прошлого века резко увеличилось количество публикаций по различным аспектам кашля у человека и в экспериментах на животных. В базе данных *PubMed* поиск по слову "cough" за период с 1966 по 2005 гг. дал 22 744 ис-

точника — больше, чем для других респираторных симптомов, включая одышку и хрипы. Прогрессивный рост числа публикаций за эти 4 десятилетия представлен в табл. 1. География публикаций охватывает 5 континентов, что подтверждает актуальность клинической проблемы кашля.

2. Распространенность кашля чрезвычайно высока, и обследование больного будет неполным без оценки других связанных с кашлем клинических проблем. С этой целью разработана целая серия специфичных для кашля вопросников по качеству жизни, но необходимо выработать соглашение по их интерпретации и клиническому применению [8, 9]. Быстро развивается производство новых приборов для объективной регистрации и анализа кашля, которые требуют рекомендаций по клиническим и фармакологическим аспектам их применения.
3. Установлено значение кашлевых ингаляционных провокационных тестов как исследовательских методов у человека и на моделях животных [10, 11]. В существующей литературе описаны различные провокационные методы с широким выбором веществ, провоцирующих кашель, способов их доставки и конечных показателей. Требуется стандартизировать методики кашлевой провокации, т. к. необходимо сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. Чтобы получить разрешения этических комитетов на дальнейшие исследования, следует стандартизовать метод безопасной ингаляционной провокации кашля.
4. Обычно специфическая терапия, направленная на ликвидацию причины кашля, дает хороший

Таблица 1
Количество публикаций в базе данных *PubMed*, найденных по ключевому слову "cough", за период 1966–2005 гг.

Период, гг.	Кол-во публикаций
1966–1975	2 262
1976–1985	2 968
1986–1995	6 564
1996–2005	10 950

результат, но при этом отсутствуют эффективные неспецифические способы лечения. Они крайне необходимы пациентам с идиопатическим кашлем, с кашлем на фоне легочного фиброза и рака легкого и при неэффективности лечения по поводу бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Разработка новых лекарств затруднена, поскольку нет единого мнения о том, какая модель экспериментов на животных является наиболее оптимальной. Важным шагом к созданию эффективных способов лечения кашля должны стать рекомендации по надежным и информативным испытаниям новых видов лечения на животных.

Методы

Рабочая группа состояла из приглашенных экспертов в области оценки и лечения кашля. Ее 1-е совещание состоялось в 2004 г. на ежегодном конгрессе ERS в Глазго (Великобритания), последующие — в 2005 г. в Амстердаме (Нидерланды) и в том же году на ежегодном конгрессе ERS в Копенгагене (Дания). На 1-й встрече участники пришли к соглашению, что клинические рекомендации по возможности должны опираться на высокодоказательные оригинальные публикации и обзоры. Однако было очевидно, что данные во многих областях, таких как исследование кашлевого рефлекса, использование специфических для кашля вопросников по качеству жизни и новых записывающих кашель устройств, недостаточны (например, представлены в виде резюме), и, следовательно, возможности создания доказательных рекомендаций были ограничены. В этих случаях рекомендации основывались на мнениях экспертов рабочей группы. Между отдельными экспертами или небольшими группами были распределены специфические темы, по которым на основании обзора литературы были написаны статьи, обсуждавшиеся на следующих совещаниях. Рекомендации по таким вопросам разрабатывались по результатам обсуждений.

Структура документа

Разделы данного документа посвящены отдельным аспектам оценки кашля, а именно кашлевой провокации у человека, регистрации кашля, оценке влияния кашля на качество жизни, моделям кашля на животных, дизайну и проведению клинических испытаний противокашлевых препаратов. Каждый раздел начинается с резюме существующей литературы, завершающегося направлениями для дальнейших исследований, после чего следуют клинические рекомендации рабочей группы.

Определение кашля

Несмотря на то, что кашель описан во всех учебниках, в большинстве научных статей нет его четкого определения [12]. В данных клинических рекомендациях используются следующие 2 формулировки [13, 14]:

1. Кашель — это 3-фазный экспульсивный двигательный акт, который характеризуется инспираторным

усилием (инспираторная фаза), после чего следует форсированное экспираторное усилие при закрытом надгортаннике (фаза компрессии) и затем быстрый выдох при открытом надгортаннике (фаза выталкивания, или экспульсивная фаза) [13].

2. Кашель — форсированный экспульсивный маневр, обычно при закрытом надгортаннике, который сопровождается характерными звуками [14].

Несмотря на некоторое сходство этих определений, между ними существуют значительные различия, касающиеся паттерна дыхания при кашле. В частности, начальная инспираторная фаза, упоминаемая в 1-м случае, является одной из множества черт, отличающих кашель от другого защитного рефлекса в дыхательных путях — выдоха [12].

Более того, ни в одном из определений не рассматривается частое клиническое явление, при котором за начальным кашлевым толчком следует серия кашлевых усилий. Пациенты нередко называют его приступом кашля. Исследователь может различать отдельные кашлевые толчки или длительный непрерывный эпизод кашля. Это имеет очевидное значение для точной регистрации частоты кашля. И для врача, и для больного важным было бы определение, отражающее ощущение, связанное с необходимостью покашлять, интенсивность кашля и его влияние на состояние здоровья.

Рекомендации

1. Во всех фундаментальных научных работах кашель характеризуется как 3-фазный двигательный акт. Однако в клинических исследованиях на основании записи акустических сигналов кашель расценивается как форсированный экспульсивный маневр при закрытом надгортаннике, сопровождаемый характерными звуками.
2. Во всех научных статьях должно содержаться четкое определение кашля.

Ингаляционный провокационный кашлевой тест с капсаицином и лимонной кислотой

Методика

Ингаляционная провокация кашля позволяет измерять чувствительность кашлевого рефлекса и оценивать эффективность противокашлевых препаратов. В целом ингаляционные кашлевые провокационные тесты разделяют на те, в которых используются кислотные и неокислотные индукторы кашля. Неокислотный индуктор кашля капсаицин, который чаще всего применяется в экспериментах с участием человека, впервые описан в 1984 г. [15]. Наиболее широко используемыми кислотными индукторами кашля являются лимонная и тартаровая кислоты [16]. Провокация кашля при ингаляции раствора лимонной кислоты описана в середине 50-х гг. XX в. [16, 17]. Способность лимонной кислоты и капсаицина вызывать кашель зависит от дозы и обладает воспроизводимостью [16, 18].

К сожалению, из-за недостатка стандартизации оборудования, приготовления растворов, способов

их доставки, параметров небулайзера, инспираторного потока и дозы аэрозоля на 1 вдох при проведении кашлевых провокационных тестов сегодня невозможно сравнивать данные о чувствительности кашлевого рефлекса, имеющиеся в литературе. В этом разделе предлагаются рекомендации по стандартизации ингаляционных кашлевых провокационных тестов с использованием как кислотных, так и неокислотных индукторов кашля.

Приготовление и хранение растворов капсаицина

Капсаицин (30,5 мг) растворяется в 1 мл чистого этанола и 1 мл полиоксиэтилена сорбитана (*Tween 80*) и затем разводится 8 мл физиологического раствора для получения 0,01 М раствора, который можно хранить (сток-раствор) [19, 20]. Без детергента *Tween 80* раствор получается мутным. Далее он разбавляется физиологическим раствором для получения серийных разведений от 0,49 до 1 000 мкмоль. Для здоровых добровольцев минимальной будет концентрация раствора 0,98 М, т. к., по опыту авторов, при таком условии кашель возникает редко.

Остается неясным, как часто надо готовить свежий сток-раствор. В недавно выполненном исследовании авторы пришли к выводу, что раствор капсаицина (концентрация ≥ 4 мкмоль) остается стабильным в течение 1 года при хранении в темном месте при температуре +4 °С [21].

Приготовление раствора лимонной кислоты

Серийные разведения 3-молярного сток-раствора лимонной кислоты в стерильном 0,9%-ном физиологическом растворе выполняются для получения серийных удваивающихся концентраций от 1,95 до 3 000 ммоль [22–24]. Для здоровых добровольцев минимальная концентрация составляет 7,8 ммоль. Как для капсаицина, так и для лимонной кислоты свежие разведения готовятся из сток-раствора непосредственно в день исследования. Сток-растворы хранят при температуре около –10 °С для капсаицина и 4 °С для лимонной кислоты. Рекомендуется использовать свежий раствор для каждого провокационного теста.

Для соблюдения "слепого" дизайна участники исследования ингалируют капсаицин и лимонную кислоту в серийных удваивающихся концентрациях и 0,9%-ный физиологический раствор в рандомизированном порядке [22–24].

Назначение капсаицина и лимонной кислоты

Основными способами кашлевой провокации капсаицином и лимонной кислотой являются метод одиночного вдоха и дозозависимый метод [25]. В последнем случае используется 1 концентрация капсаицина или лимонной кислоты. Провокация по дозозависимому методу может представлять собой либо 1-кратные вдыхания каждой из возрастающих концентраций капсаицина или лимонной кислоты на уровне жизненной емкости легких, либо ингаляцию каждой из возрастающих концентраций при спокойном дыхании в течение фиксированного времени (обычно – 15–60 с).

Большинство исследователей предпочитают метод одиночного вдоха из-за точности и воспроизводимости дозы и простоты определения кашлевого ответа. При продолжительных ингаляциях капсаицина и лимонной кислоты различия в частоте дыхания и дыхательном объеме у разных пациентов, вероятно, могут обуславливать разные количества аэрозоля, получаемые каждым пациентом, а также одним и тем же пациентом при разных концентрациях. Это следует особо учитывать при назначении концентраций, индуцирующих сильный кашель и тем самым препятствующих вдыханию большим объемом аэрозоля в течение фиксированного времени ингаляции. Тем не менее недавно опубликованное сравнение провокационного кашлевого теста с капсаицином при спокойном дыхании и использовании дозиметрии продемонстрировало, что оба метода воспроизводимы и дают сходные результаты [26].

Повышение воспроизводимости кашлевых провокационных тестов с капсаицином и лимонной кислотой

Скорость инспираторного потока

Скорость инспираторного потока влияет на поступление аэрозоля в дыхательные пути. Колебания скорости инспираторного потока, как было показано, влияют на результаты капсаицинового [27] теста и теста с лимонной кислотой [28]. Так, более низкая скорость инспираторного потока (50 л/мин по сравнению с 150 л/мин) приводит к более выраженной кашлевой реакции на лимонную кислоту [28].

Таким образом, необходимо вдыхать аэрозоль с постоянной скоростью. Если инспираторный поток не контролируется, разные люди получают разное количество провоцирующего вещества и даже у одного пациента дозы, ингалируемые в течение разных дыхательных циклов, будут отличаться. Такие колебания дозы аэрозоля, доставляемой в дыхательные пути, могут влиять на результаты исследования, особенно когда важна воспроизводимость теста (например, в фармакологических исследованиях с оценкой чувствительности кашлевого рефлекса до и после терапии и в эпидемиологических исследованиях, в которых сравниваются различные популяции больных).

Для контроля скорости инспираторного потока рекомендуется использовать компрессорный небулайзер (модель 646, *DeVilbiss, Health Care Inc.*, США) с дозиметром (*KoKo DigiDoser; nSpire health Inc.*, США) и клапаном, регулирующим скорость вдоха. Этот клапан ограничивает скорость инспираторного потока до 0,5 л/с даже при избыточном инспираторном усилии и, следовательно, гарантирует постоянное и воспроизводимое инспираторное усилие в каждом дыхательном цикле. Таким образом, все пациенты, получив указания делать вдох с достаточным усилием, каждый раз ингалируют аэрозоль с одинаковой инспираторной скоростью.

Характеристики небулайзера

Значительные колебания в количестве аэрозоля, доставляемом в дыхательные пути при каждом вдохе,

могут возникать при использовании стандартного небулайзера даже у тех пациентов, которые стараются поддерживать постоянную скорость вдоха. Другим важным фактором распределения аэрозоля являются технические характеристики самого небулайзера. Например, в модели 646 *DeVilbiss* мундштук и распылитель съемные. Когда их отсоединяют от небулайзера для промывания и затем вновь надевают, расстояние между мундштуком и распылителем, с одной стороны, и источником сжатого воздуха и выпускным отверстием — с другой, может меняться. Эти колебания расстояния, хотя и минимальные, меняют выходные характеристики небулайзера. Следовательно, для улучшения воспроизводимости следует модифицировать небулайзер: во-первых, следует добавить клапан, регулирующий скорость инспираторного потока, а во-вторых, мундштук и распылитель должны быть зафиксированы неподвижно. После такого усовершенствования необходимо определить точную скорость воздушной струи на выходе из небулайзера (в мл/мин), после чего, зная время доставки аэрозоля в дыхательные пути, можно рассчитывать дозу аэрозоля при каждом вдохе. Например, при скорости воздушной струи на выходе из небулайзера 1,007 мл/мин и времени доставки 1,2 с доза аэрозоля при каждом вдохе составит 0,02 мл.

Учитывая потенциальную вариативность выходных параметров небулайзера, важно использовать в клинических исследованиях модифицированные аппараты, а при серийных исследованиях кашля у одного и того же пациента либо при сравнении популярный — один и тот же небулайзер либо оборудование с одинаковыми характеристиками. Поскольку в реальности в исследованиях по-прежнему будут использоваться разные типы оборудования, рекомендуется стандартизировать провокационные кашлевые тесты путем контроля дозы аэрозоля, ингалируемой за один дыхательный цикл.

Ингаляции плацебо

Для проведения кашлевых провокационных тестов в "слепом" дизайне между возрастающими концентрациями капсаицина или лимонной кислоты пациентам рандомизированно ингалируют физиологический раствор (плацебо) [25, 29]. Такая тактика снижает вероятность влияния самого больного на результат теста в случаях, когда он ждет кашлевого эффекта от возрастающих концентраций провоцирующего вещества.

Инструкции для пациента

Перед выполнением провокационного теста пациенту объясняют, что он не должен подавлять кашель и разговаривать сразу после ингаляции провоцирующего вещества, т. к. это тоже может уменьшать выраженность кашля. Рекомендуется, например, такая инструкция: "Вы можете кашлять, когда появляется такое желание, и можете кашлять столько, сколько вам нужно". Не следует говорить испытуемому, что исследование будет прекращено при появлении кашля определенной интенсивности (см. раздел

"Интерпретация результатов кашлевого провокационного теста") [11].

Определение кашлевого ответа в провокационном тесте

При проведении провокационного теста методом одиночного вдоха капсаицина или лимонной кислоты кашлевой ответ на ингаляцию каждой дозы будет немедленным и кратковременным, поэтому учитывают только кашлевые толчки, возникающие в течение 15 с после ингаляции капсаицина или лимонной кислоты [10, 25, 30, 31]. Кашель, появляющийся позже, не может быть вызван капсаицином или лимонной кислотой.

Интерпретация результатов провокационного теста

В каждом тесте регистрируют концентрацию капсаицина или лимонной кислоты, вызывающую 2 (C2) или 5 (C5) кашлевых толчков. Это 1-я концентрация, которая провоцирует ≥ 2 или ≥ 5 кашлевых толчков соответственно; ее можно установить путем интерполяции по кривой логарифмов концентрация-ответ. В большинстве случаев разница в результатах, получаемых этими 2 способами, очень мала [32]. Интерполированные концентрации близки к реальным C2 и C5, но не имеют преимуществ перед установлением концентрации непосредственно при ингаляции. Мнения исследователей расходятся в том, какой показатель расценивать как основной результат исследования — C2 или C5. В опубликованных работах часто приводят обе величины, но нередко присутствует только C5. Доказано, что C5 может иметь большее клиническое значение [11], однако другие исследования продемонстрировали, что C2 более воспроизводима [29]. До появления новых данных рекомендуется измерять обе концентрации.

Возможной проблемой при серийных провокационных кашлевых тестах могут быть некоторые неожиданные эффекты [11]. У пациентов, впервые участвующих в таком исследовании, кашель может быть слишком сильным — такой феномен при использовании лимонной кислоты описан в 50-х гг. XX в. [16]. В такой ситуации могут потребоваться предварительные разъяснения либо можно использовать C5, поскольку ее легче достичь.

В некоторых случаях у лиц с относительно высоким кашлевым порогом нельзя достичь C5, несмотря на максимальные концентрации индукторов кашля. Ингаляции высоких доз капсаицина препятствует сильное ощущение жжения в верхних дыхательных путях, а лимонная кислота может провоцировать ощущение сдавления или дискомфорт в горле [18]. Авторы рекомендуют исключать таких пациентов из сравнительных клинических исследований, поскольку истинную C5 у них нельзя получить, а в популяционных исследованиях лучше использовать C2.

Значение оценки кашлевой чувствительности к капсаицину и лимонной кислоте

Изолированные измерения кашлевой чувствительности к капсаицину (C2 или C5) не имеют самостоятельного значения из-за большой вариабельности

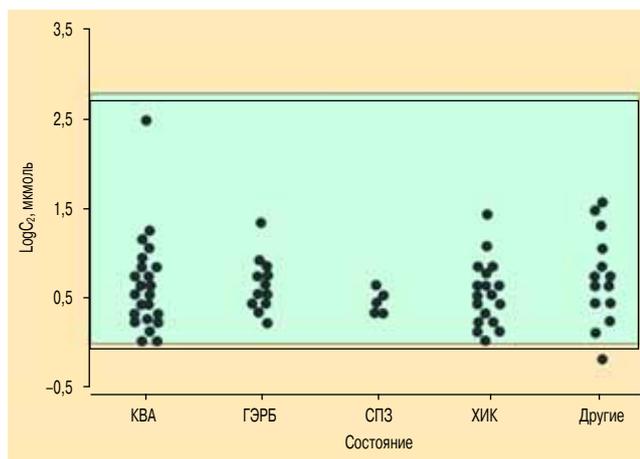


Рис. 1. Чувствительность кашлевого рефлекса к капсаицину и лимонной кислоте у больных с хроническим кашлем (зеленым цветом выделена область нормальных величин, вычисленная по результатам обследования 134 здоровых добровольцев). C_2 – концентрация капсаицина, вызывающая 2 кашлевых толчка; КВА – кашлевой вариант астмы; ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, СПЗ – синдром постназального затекания (ринит), ХИК – хронический идиопатический кашель; другие – ХОБЛ, саркоидоз, криптогенный фиброзирующий альвеолит, бронхоэктазы. Переработано из [33]

чувствительности кашлевого рефлекса в нормальной популяции (рис. 1), в отличие от оценки бронхиальной гиперреактивности, когда концентрация бронхоконстрикторного вещества, вызывающая 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), находится за пределами нормы и коррелирует с патофизиологическими изменениями [34]. Тем не менее, поскольку измерение чувствительности кашлевого рефлекса к капсаицину и лимонной кислоте высоковоспроизводимо, если выполняется по точной методике [11, 16–18, 25], эти исследования важны в фармакологических (серийные измерения) и эпидемиологических исследованиях (сравнение разных популяций).

Обработка оборудования

Для каждого пациента оборудование следует стерилизовать по правилам, принятым в данном учреждении. Так, например, протокол, используемый авторами данных рекомендаций, предполагает стерилизацию в течение 15 мин в растворе *Pera®Safe** (*Antec International Ltd*, Великобритания), после чего оборудование тщательно промывается горячей водой и высушивается на воздухе.

Тахифилаксия и воспроизводимость

При повторных кашлевых провокациях в течение короткого времени может возникать тахифилаксия. Действительно, если ингаляция длится > 1 мин, то при использовании капсаицина частота кашля уменьшается на $1/3$, а при применении лимонной кислоты он полностью прекращается. Повторные кашлевые провокации методом одиночного вдоха с 10-минутным интервалом также приводят к подобной тахифилаксии [35]. Рекомендуется делать перерыв на 1 ч,

а лучше на 2 ч между повторными кашлевыми провокациями. Многие исследователи сообщают о высокой долговременной воспроизводимости кашлевых провокационных тестов с капсаицином и лимонной кислотой по дозозависимому методу и методу 1 дозы как при одиночном вдохе [11, 16, 17, 26, 29, 33, 36–41], так и при фиксированном времени ингаляции [15–18, 26, 35, 42, 43].

В 2 исследованиях подтверждена воспроизводимость провокационного кашлевого теста с капсаицином через 3 мес. [44] и > 6 мес. [11]. В последнем исследовании показана хорошая воспроизводимость теста с капсаицином у 40 здоровых добровольцев через 16,7 мес. в среднем. В другой работе продемонстрирована хорошая воспроизводимость кашлевого провокационного теста с лимонной кислотой [45].

Безопасность

В недавно опубликованном обзоре 20-летнего клинического опыта применения теста с капсаицином не выявлено ни одного серьезного побочного эффекта, связанного с этим исследованием у человека [46]. В нем проанализированы 122 исследования, опубликованные после 1984 г., с участием 4 833 пациентов, в т. ч. здоровых взрослых добровольцев и детей, а также больных с патологическим кашлем, БА, ХОБЛ, гипертонией, гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), интерстициальными заболеваниями легких, острыми инфекциями верхних дыхательных путей и повреждением шейного отдела позвоночника, трансплантацией комплекса сердце-легкие и муковисцидозом [46]. Нежелательные эффекты были представлены в основном преходящим раздражением горла у небольшого числа пациентов.

Безопасность провокационного теста с лимонной кислотой описана в 50-х гг. XX в. [16, 17]. Однако ингаляция лимонной кислоты может привести к небольшому снижению $ОФВ_1$ (< 5 %), которое вряд ли имеет клиническое значение [10]. Капсаицин также не вызывал клинически значимой бронхоконстрикции ни у здоровых добровольцев, ни у астматиков [15, 47].

Тем не менее при выполнении кашлевых провокационных тестов следует предусмотреть возможность проведения бронхолитической терапии.

У женщин – как здоровых, так и больных с хроническим кашлем – повышена чувствительность кашлевого рефлекса на капсаицин [48, 49], лимонную и тартаровую кислоты [22, 50, 51].

Кашлевая реакция на плацебо характеризуется нелинейным повышением супрессии кашля, которая становится наиболее выраженной через 4 ч [40]. Кроме того, существует мнение, что женщины кашляют чаще и быстрее адаптируются к кашлю, чем мужчины.

Контактную информацию об этих исследованиях можно найти на сайте международного общества по исследованию кашля (*International Society for the Study of Cough*) [52].

* *Pera®Safe* – водный раствор мягкого мыла. – Примеч. пер.

Дальнейшие исследования

В настоящее время отсутствуют данные о кратковременной и долговременной воспроизводимости ингаляционного провокационного теста с лимонной кислотой, хотя такие исследования уже ведутся. Необходимо и дальше накапливать информацию о воспроизводимости всех кашлевых провокационных тестов.

Рекомендации

1. Методика выполнения ингаляционных провокационных кашлевых тестов должна быть стандартизована, что необходимо для единой интерпретации результатов и сопоставления данных, полученных в разных лабораториях.
2. Следует разработать универсальные должные величины кашлевых провокационных тестов на основании стандартизованной методики, приведенной в данном документе.
3. Для большинства экспериментальных протоколов рекомендуется дозозависимый метод одиночного вдоха с использованием дозиметра, ограничивающего воздушный поток.
4. Следует регистрировать как С2, так и С5 кашлевых толчков.
5. Результаты кашлевых провокационных тестов не имеют самостоятельного значения, т. к. значительно различаются у разных испытуемых, но достаточно ценны при оценке динамики чувствительности кашлевого рефлекса у отдельных пациентов.

Кашель, вызванный ингаляцией водных растворов

Для оценки кашля и других рефлекторных респираторных реакций с использованием аэрозолей водных растворов рекомендуется применять ультразвуковые небулайзеры, поскольку в литературе отсутствуют сообщения о возникновении подобных реакций при использовании обычных небулайзеров. Технические характеристики и принципы работы наиболее широко применяемых ультразвуковых небулайзеров рассматриваются в других работах [53, 54]. В целом ультразвуковые небулайзеры распыляют гораздо больше раствора в единицу объема воздуха, чем обычные [53]. Поскольку туссогенное влияние любого водного раствора обусловлено сниженной концентрацией аниона, особенно хлорида [55], любой раствор с низкой концентрацией анионов может использоваться в качестве индуктора кашля.

Доставка аэрозоля

Водный аэрозоль лучше поступает в дыхательные пути при спокойном дыхании. Во избежание повторного вдыхания одной и той же порции аэрозоля рекомендуется использовать 2-направленный клапан [55–56] либо располагать выходное отверстие проксимально по отношению к дыхательным путям пациента [57, 58]. Чтобы скорость поступления аэрозоля в дыхательные пути была постоянной, аэрозоль должен содержаться в 1,5–2-литровой емкости [57].

Дозирование аэрозоля

Провокационные тесты с небулизированными водными растворами можно выполнять 2 методами — 1 дозы и дозозависимым. В 1-м случае заранее устанавливается определенная выходная мощность небулайзера (обычно максимально возможная), и небулизированный раствор ингалируется в течение определенного времени (обычно 1 мин) [35, 59–62]. Дозозависимая провокация проводится с прогрессивно увеличивающейся интенсивностью ингаляции, что достигается ступенчатым повышением выходной мощности аппарата (рис. 2), причем каждая ступень соответствует определенной доле максимальной мощности [55, 57]. При другом варианте того же метода можно при постоянной мощности небулайзера увеличивать провоцирующую силу ингалируемого раствора, используя растворы с прогрессивно снижающейся концентрацией анионов [61–63].

Конечные показатели / чувствительность

При провокационном тесте методом 1 дозы кашлевой ответ оценивается по частоте кашля [35, 59–62], которая, однако, может снижаться по мере адаптации к провоцирующему веществу [35]. При дозозависимом методе кашлевой провокации чувствительность кашлевого рефлекса оценивается по кашлевому порогу, т. е. по минимальной интенсивности провоцирующего фактора, способной вызывать хотя бы 1 кашлевой толчок в течение 2 дозозависимых провокаций с 30-минутным интервалом [56–58]. Надежность других конечных показателей, таких как С2 и С5, т. е. минимальной интенсивности провоцирующего фактора, способной вызывать как минимум 2 или 5 кашлевых толчков, при использовании водных аэрозолей не исследуется. Такие параметры, как скорость кашлевого экспираторного потока [57, 64] и сила, развиваемая экспираторными мышцами при

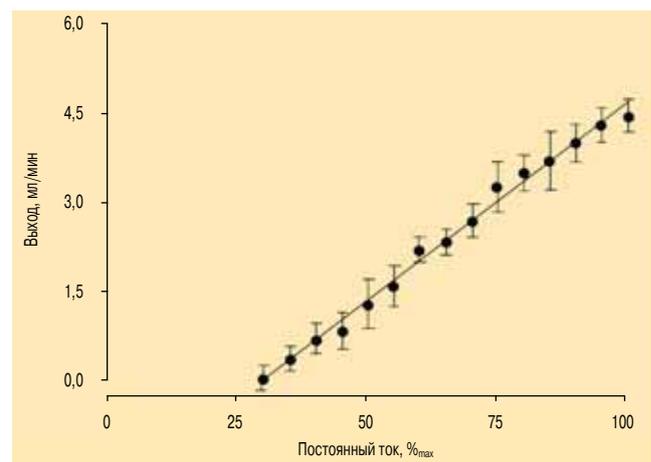


Рис. 2. Взаимосвязь между выходными параметрами ультразвукового небулайзера (y) и показателями постоянного тока (x), проанализированными с применением регрессионного метода наименьших квадратов. Данные представлены как $M \pm SD$. Взаимосвязь оценивалась по линейной модели ($r = 0,95$; $p < 0,001$), средний выход небулайзера рассчитывался по следующему уравнению: $y = -1,90 + 0,66x$. Разброс выхода (средние величины) обычно составляет 0,08–4,45 мл/мин, т. е. 30–100 % от максимального постоянного тока

одиноким кашлем усилием [56–58, 64], позволяют оценить выраженность моторного ответа.

Воспроизводимость

Воспроизводимость тестов чувствительности [35, 57, 63–65] и интенсивности [57, 66] кашлевого рефлекса установлена в нескольких исследованиях в дозозависимых провокационных пробах с ингаляцией дистиллированной воды [35, 57, 66] и других водных растворов [63, 65] через ультразвуковые небулайзеры.

Безопасность

Ультразвуковые небулайзеры, разумеется, не являются одноразовыми и достаточно дороги. Рекомендуется стерилизовать их после каждого использования, что существенно ограничивает применение аэрозолей, небулизированных ультразвуком, вне научных исследований. Более того, у пациентов, предрасположенных к бронхоспазму, гипотонические аэрозоли могут оказывать бронхоконстрикторное действие [55].

Вместе с тем кашлевые провокационные тесты с водными аэрозолями имеют ряд преимуществ. Интенсивность провоцирующего агента можно увеличивать постепенно, что позволяет достаточно точно определить кашлевой порог. Помимо этого, учитывая, что водные аэрозоли ингалируются при относительно спокойном дыхании, можно одновременно записывать несколько показателей паттерна дыхания и, таким образом, изучать вентиляционные приспособительные механизмы, активируемые стимуляцией рецепторного аппарата дыхательных путей.

Направления дальнейших исследований

Стимуляция чувствительных рецепторов аэрозолем может быть обусловлена как отсутствием в нем хлоридных ионов (что вызывает кашель), так и гипоосмолярностью (что вызывает бронхоконстрикцию у лиц, склонных к бронхоспазму). Остается неясным, какие из этих стимулов ответственны за соответствующие изменения паттерна дыхания. Практичность и воспроизводимость параметров, таких как C2 и C5, при оценке кашлевой чувствительности к водным аэрозолям также требуют дальнейших исследований.

Рекомендации

1. Аэрозольные водные растворы являются ценным экспериментальным средством для исследования кашля.
2. Кашлевой провокационный тест с ультразвуковым распылением дистиллированной воды ("туман") трудно стандартизировать, поскольку во многом он зависит от выходных характеристик небулайзера.
3. Следует помнить о потенциальных побочных эффектах, таких как бронхоконстрикция и передача инфекции.

Мониторирование кашля

С 50-х гг. XX в. исследователи пытаются объективизировать оценку кашля [67–69], т. е. измерить ка-

шель количественно за единицу времени. Можно сделать звуковую запись кашля и вручную подсчитать число кашлевых эпизодов, но это трудоемкий процесс. В настоящее время отсутствуют стандартизованные методы и валидизированные непатентованные мониторинги, которые можно было бы использовать в клинической практике.

Объективный показатель кашля мог бы применяться в практической работе врача, клинических исследованиях и при оценке новых видов лечения. С его помощью можно было бы подтвердить наличие кашля, оценить его тяжесть и эффективность лечения. Его разработка представляет собой обширную область для исследований. Для автоматической идентификации и количественной оценки кашля разрабатываются различные системы, в которых используются последние технические достижения.

Цель данных клинических рекомендаций – предоставить информацию о необходимых качествах идеального прибора и методах мониторинга кашля как разработчикам, так и потенциальным пользователям кашлевых мониторов.

Неамбулаторные методы записи кашля

Самые первые системы для мониторинга кашля были стационарными. Для оценки кашля у госпитализированных больных или в рамках исследований в ночное время применяли магнитофоны с питанием от электросети с выносным микрофоном [67, 70].

Амбулаторные методы записи кашля

Наиболее часто применяются портативные системы, которые позволяют подсчитывать кашель в течение определенного периода (обычно 24 ч). Преимущество компьютеров и цифровой регистрации данных делают возможным цифровую запись звука. По-прежнему представляет трудность точное распознавание кашлевых звуков. Несколько групп исследователей применяли цифровые методы обработки звука, но с ограниченным успехом [71–74]. Таким образом, в большинстве систем по-прежнему ведется подсчет вручную, что является утомительным и ограничивает размер исследований.

К настоящему времени описано > 6 различных систем, которые позволяют идентифицировать кашлевые звуки [72, 73, 75–79]. В одной из первых систем 24-часового мониторинга для количественной оценки кашля служило стационарное многоканальное записывающее устройство [75]. Кашель интерпретировался как одновременное появление кашлевых звуков в цифровом преобразовании и электромиографических сигналов от респираторных мышц. Сигналы анализировали визуально и подсчитывали вручную.

Другая система, в которой кашлевые звуки передавались с микрофона на домашний компьютер пациента, использовала телеметрию [77]. Кашлевые звуки в цифровом формате подсчитывали вручную, а также измеряли латентный период (промежуток времени между кашлевыми толчками), кашлевое усилие (интеграл спектра акустической мощности),

интенсивность кашля (кашлевое усилие, поделенное на число кашлевых толчков) и его влажность.

В одной из систем кашель количественно оценивался по продолжительности во времени, т. е. по числу секунд, в течение которых продолжался хотя бы 1 кашлевой толчок [78, 80, 81]. Это применялось в большей степени для формулировки более полного определения кашля, а не для обычной фиксации кашлевых звуков, которые можно просто услышать.

С точки зрения автоматизации систем для распознавания кашля *A.H. Morice* и *A.D. Walmsley* [73] описали вероятностную нервную систему для дифференциации кашля от некашлевых звуков. С помощью цифрового устройства для аудиозаписи *Sony Walkman* (*Sony*, Малайзия) было показано, что эта система позволяет зарегистрировать столько же кашлевых звуков, что и ручной подсчет.

S. Birring et al. [82, 83] разработали кашлевой монитор Лейчестера, который диагностировал кашель у пациентов с хроническим сухим кашлем, используя статистическую модель, и характеризовал кашель количественно как отдельные эпизоды.

Посредством амбулаторной кардиореспираторной мониторинговой системы (*LifeShirt*, *Vivometrics*, США) со встроенным ненаправленным контактным микрофоном измеряли кашель у 8 больных ХОБЛ в лабораторных условиях; аппаратура производила автоматический подсчет на основании статистических параметров [79]. При сравнении этих данных с подсчетом кашля по видео- и аудиозаписям получена хорошая корреляция.

Определение кашля

Процесс кашля сопровождается характерными звуками [84], причина появления которых – быстрые изменения воздушного потока за счет сокращения мышц грудной клетки, живота, диафрагмы и гортани. В связи с этим существует множество возможностей для выявления кашля (табл. 2). Его диагностика зависит от мониторируемых сигналов. Наиболее часто применяется количественная оценка с использованием либо только звуков, либо звуков наряду с другим сигналом [75, 76, 79, 85].

Фазы типичного кашля приведены на рис. 3. Важно, чтобы любой прибор для мониторинга кашля имел четкие установки, что именно является кашлем, по каким сигналам и как проводится его количественная оценка.

Таблица 2
Сигналы и типы сенсоров для мониторинга кашля

Сигнал	Сенсор
Звук	Выносной микрофон
	Микрофон с воздушным проведением звука
	Контактный микрофон
Движения	Электрмиография
	Акселерометрия
	Индукционная плетизмография

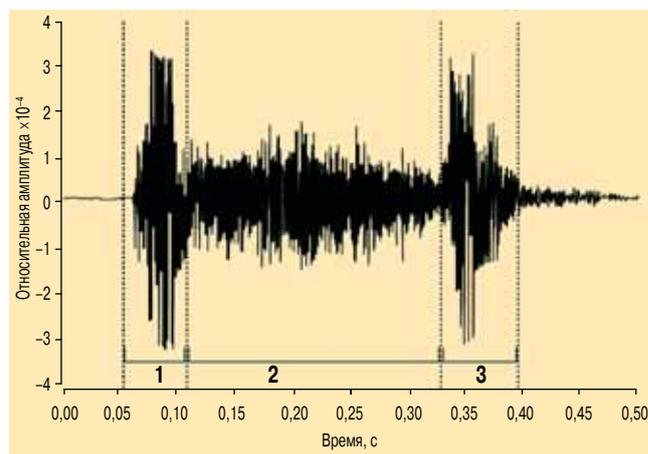


Рис. 3. Трехфазные кашлевые звуки (1 – "взрывная" фаза; 2 – промежуточная фаза; 3 – голосовая фаза)

Количественная оценка кашля

Одна из трудностей в выявлении и количественной оценке кашля – существование множества различных его паттернов. По анализу звуковых сигналов описано 3 основных паттерна (рис. 3–5) [84, 86, 87], но на самом деле их гораздо больше. Оценить кашель количественно можно разными способами. На рис. 6 показана короткая запись кашлевых звуков и 4 разных способа их количественного выражения:

1. Подсчет приступообразных кашлевых звуков ("взрывов"; рис. 6а) является интуитивным методом подсчета кашля.
2. Для определения длительности кашля в секундах (рис. 6б) измеряется время, в течение которого продолжается кашель – число секунд в течение каждого часа, соответствующих хотя бы 1 приступу.
3. Способ измерения кашлевых вдохов (рис. 6в) применяется в системе, которая непрерывно мониторирует дыхание и подсчитывает кашель как число дыханий, содержащих хотя бы 1 звук кашля.
4. Еще один способ – оценка приступов кашля (рис. 6г), продолжительных кашлевых звуков с паузами < 2 с.

Степень достоверности каждого из этих способов не определена, но важно указывать, какие единицы кашля используются. При большинстве состояний

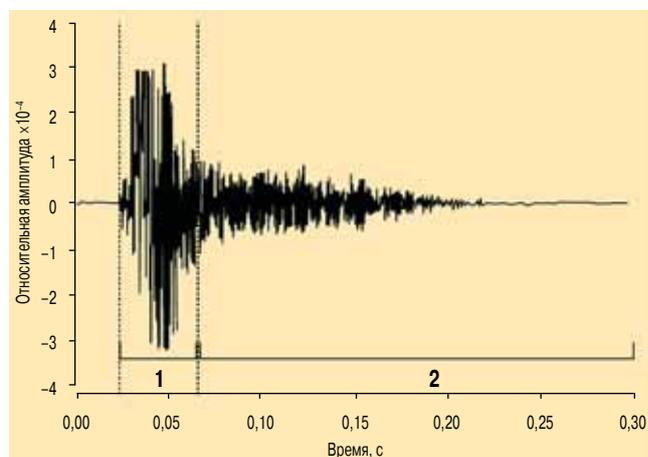


Рис. 4. Двухфазные кашлевые звуки (1 – "взрывная" фаза; 2 – промежуточная фаза)

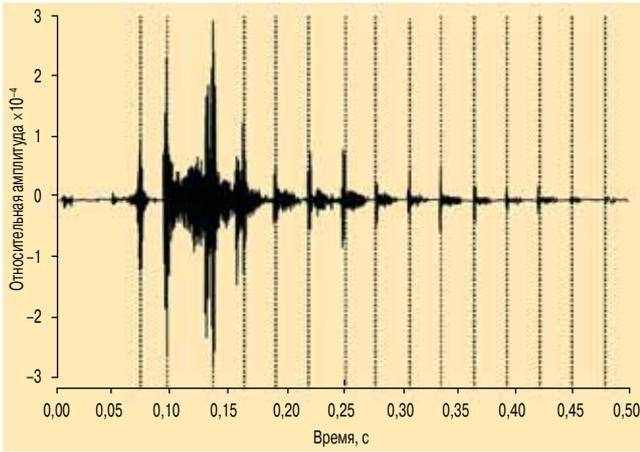


Рис. 5. Приступ кашля после 1-кратного вдоха с повторными "взрывными" фазами

существует четкая линейная зависимость между кашлевыми звуками и длительностью кашля (рис. 7).

Другие конечные показатели при мониторинге кашля

Помимо числа кашлевых эпизодов в качестве клинических показателей могут использоваться другие параметры кашлевого сигнала:

1. Имеет значение интенсивность кашля. Даже небольшое количество кашлевых эпизодов может доставлять сильное беспокойство, если они со-

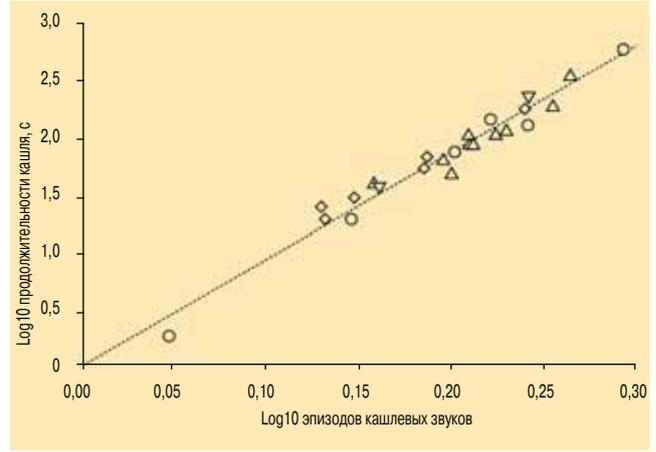


Рис. 7. Сравнение количественной оценки кашля при измерении продолжительности кашля в секундах и подсчете эпизодов кашлевых звуков при различных заболеваниях: Δ – муковисцидоз, \diamond – идиопатический легочный фиброз, \circ – БА, ∇ – ХОБЛ. Пунктиром обозначена линия наилучшего соответствия

провожаются болью в груди, рвотой или потерей сознания. Важными параметрами могут быть пиковая интенсивность кашля или общая энергия, затраченная на него.

2. Паттерн кашля (приступы кашля или отдельные кашлевые толчки) могут не только менять ощущения пациента, но и иметь разные механизмы. Более того, частота кашля в течение дня и ночи

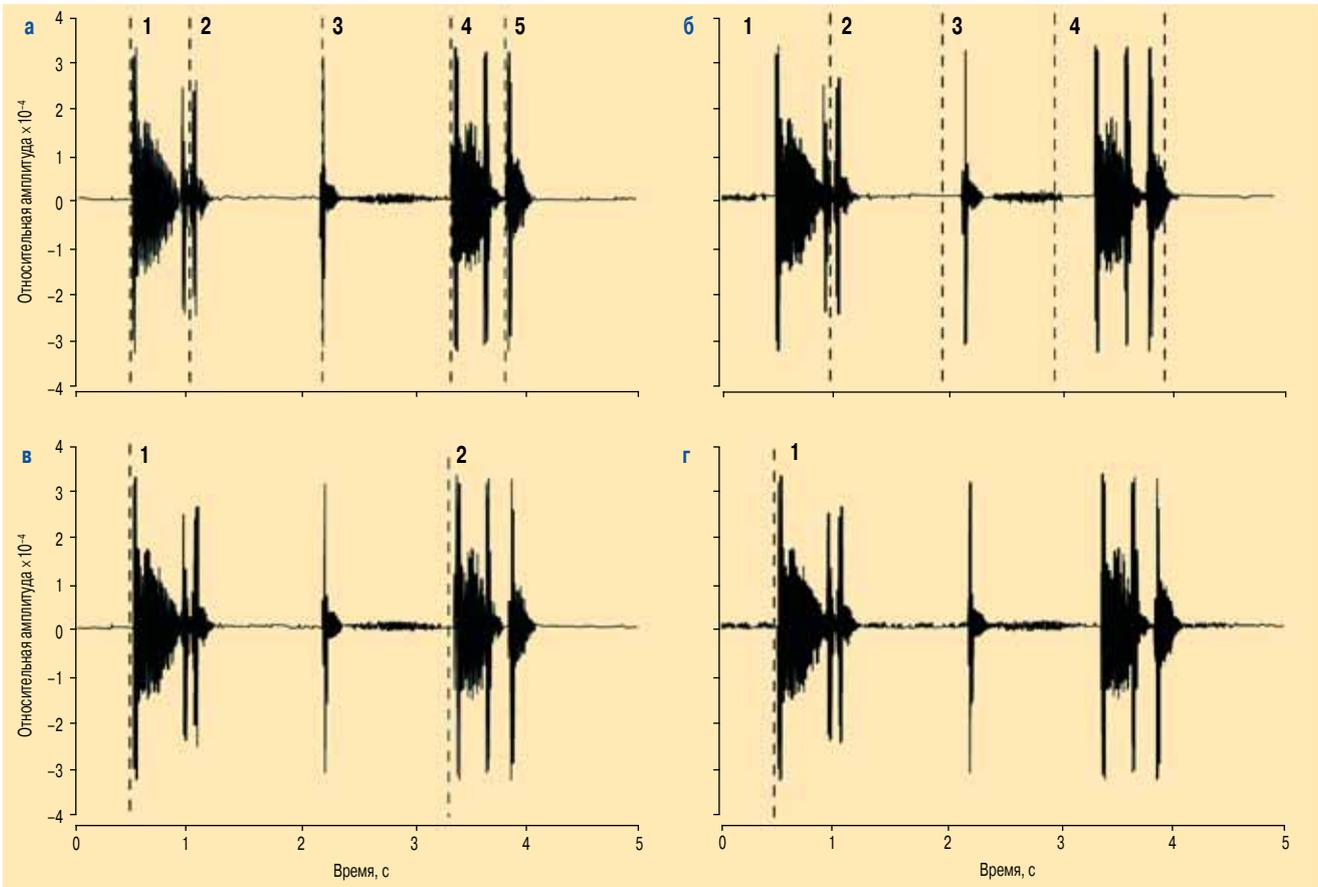


Рис. 6. Различные методы количественной оценки кашля: а) эпизоды кашлевых звуков; б) продолжительность кашля в секундах; в) кашлевые вдохи; г) приступы кашля. Пунктиром выделены единицы подсчета кашля, цифры представляют его количественное выражение

может быть связана с влиянием провоцирующих кашель факторов [81].

3. Акустические свойства кашлевых звуков имеют теоретическое значение для выявления скопленных секретов в дыхательных путях или хрипов.

Для проведения исследований с целью изучения этих дополнительных параметров необходима автоматическая идентификация кашля. Поскольку его частота может меняться каждый час, имеет суточные колебания и зависит от ситуации, необходимо проводить амбулаторное мониторирование в течение 24 ч в привычной для пациента обстановке.

Валидизация мониторирования кашля

Требуется валидизация методов мониторирования кашля при сравнении их с "золотым стандартом". Хотя ручной подсчет кашля по видео- или аудиозаписи является трудоемким [79, 88], он дает близкие результаты у разных исследователей.

Преимущества видеозаписи — в том, что можно увидеть движения, связанные с кашлем, но мониторирование ограничено зоной охвата видеокамеры, и информативность исследования у пациента с высокой физической активностью может снижаться. Валидизация амбулаторного мониторирования кашля возможна при использовании небольшого цифрового звукозаписывающего устройства и микрофона, который включается одновременно с мониторированием кашля [71].

Помимо этого, при разных заболеваниях меняются акустические свойства кашля [87, 89], поэтому ценность метода также будет различной. Таким образом, диагностика кашля должна быть валидизирована у больных с хроническим кашлем разной этиологии.

Чувствительность и специфичность

Чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения также должны учитываться при разработке методов мониторирования кашля. Поскольку за кашель ошибочно можно принять другие звуки (например, разговор, прочищение горла, смех и сморкание), которые возникают чаще, следует регистрировать природу и количество ложноположительных результатов. Сравнение автоматического и ручного подсчета кашлевых толчков [90] дает четкое представление о различии этих 2 методов, связанном с масштабом измерения.

Важными характеристиками являются также воспроизводимость и чувствительность мониторинга кашля. Точность всех этих параметров (95%-ный доверительный интервал) позволяет оценить постоянство метода.

Дальнейшие исследования

В последние годы произошел значительный прогресс в разработке полностью автоматизированных систем подсчета кашля, но все они требуют широко-масштабного тестирования. Точные счетчики кашля добавляют новый показатель к его оценке. Простой подсчет — это только 1 составляющая в оценке

кашля, и, вероятно, он объясняет только часть ощущений пациентов. Другие показатели, такие как интенсивность кашля, паттерны кашля как в течение короткого, так и длительного времени, акустические параметры (выявляющие хрипы и наличие секрета дыхательных путей), нуждаются в дальнейшем подробном изучении.

Рекомендации

1. В настоящее время отсутствует "золотой стандарт" регистрации кашля.
2. Аппаратура должна быть переносной и регистрировать кашель в цифровом формате и в течение длительного времени (24 ч).
3. На данный момент ни один метод количественной оценки кашля не имеет преимуществ перед другими.

Оценка качества жизни больных с хроническим кашлем

Хронический кашель нередко воспринимают как обычное явление, но он может значительно ухудшать качество жизни [8, 9]. До недавнего времени не было способов оценки качества жизни, связанного с кашлем. Хорошо валидизированные показатели исхода при хроническом кашле крайне скудны. Единое определение качества жизни, связанного со здоровьем, также отсутствует, хотя определение здоровья, разработанное Всемирной организацией здравоохранения ("состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не простое отсутствие болезней"), принято широко в мире [91]. Оценка состояния здоровья или качества жизни, связанного со здоровьем, является стандартизованным и объективным способом количественной оценки влияния болезни или ее симптомов на повседневную жизнь пациента и его общее благополучие. Стандартными конечными показателями во многих рандомизированных контролируемых исследованиях являются данные вопросников, посвященных качеству жизни. В данном разделе рассматриваются влияние хронического кашля на состояние здоровья и оценка качества жизни у таких больных.

Нежелательное влияние кашля на состояние здоровья

Кашель оказывает значительное влияние на состояние здоровья. Причины, по которым больные с хроническим кашлем обращаются за медицинской помощью, могут быть связаны с беспокойством, чувством неловкости или сопутствующими симптомами, такими как рвота [92]. Острый кашель оказывает временное влияние на состояния здоровья. Влияние хронического кашля на здоровье варьируется от минимального у некоторых больных, которые не обращаются к врачу, до инвалидизирующего у других, когда ухудшение качества жизни сравнимо с таковым при хронических респираторных заболеваниях, таких как ХОБЛ. При этом обычно нарушаются и физическая, и психологическая, и социальная составляющие здоровья [9]. Больные с хроническим

кашлем часто жалуются на мышечно-скелетные боли в грудной клетке, нарушение сна и охриплость голоса. Могут появляться и более выраженные симптомы, например потеря сознания, недержание мочи, рвота. У некоторых пациентов неприятные ощущения связаны с позывом к кашлю и его подавлением. Психологический аспект нарушения здоровья при кашле – боязнь серьезных болезней, например рака и туберкулеза.

Влияние кашля на социальную сферу определяется индивидуальными обстоятельствами. Он может мешать общаться, посещать публичные места, работать, отдыхать. Для изучения многообразия влияния кашля, особенно хронического, на состояние здоровья требуются подробные данные о сопутствующих кашлю симптомах.

Оценка состояния здоровья

Шкалы для оценки кашля, дневники и визуально-аналоговые шкалы

В клинических исследованиях широко используются шкалы [93], дневники [27, 94, 95], вопросники по оценке симптомов [96, 97] и визуально-аналоговые шкалы (ВАШ) [98], но все эти средства не были тщательно валидизированы. В большинстве методов изучения симптомов используются вопросы о частоте кашля, но более вероятно, что при этом измеряется комбинированный показатель тяжести кашля, который включает в себя частоту и интенсивность кашля, настроение и качество жизни больного. Очень мало известно о взаимосвязи этого показателя с другими характеристиками тяжести кашля, такими как объективная частота кашля и чувствительность кашлевого рефлекса. В отличие от вопросников по качеству жизни, дневники кашля и ВАШ не могут оценить различные компоненты состояния здоровья.

Дневники кашля содержат вопросы о частоте кашля [75]. Они слабо коррелируют с объективной оценкой частоты дневного кашля и совсем не коррелируют с ночным кашлем [75]. Нет данных о воспроизводимости и чувствительности дневников кашля и их взаимосвязи с другими параметрами тяжести кашля, такими как чувствительность кашлевого рефлекса, у пациентов с хроническим кашлем. У детей воспроизводимость вопросников по кашлю, заполняемых родителями, низкая [97]. Дневники кашля, заполняемые самими детьми, демонстрируют хорошую чувствительность и лучше коррелируют с объективной частотой кашля [94]. Интересно, что дневники кашля, заполняемые детьми, лучше коррелируют с объективной частотой кашля, чем такие же дневники, заполняемые родителями [94].

ВАШ представляет собой линейку длиной 100 мм, на которой пациент обозначает степень тяжести кашля: 0 мм соответствует отсутствию кашля, 100 мм – самому сильному кашлю (рис. 8). Важно, чтобы больной получил четкую инструкцию о периоде времени, к которому относится данная оценка. Такая ВАШ хорошо воспроизводима в течение 2 нед. у больных с кашлем на фоне ХОБЛ (стандартное

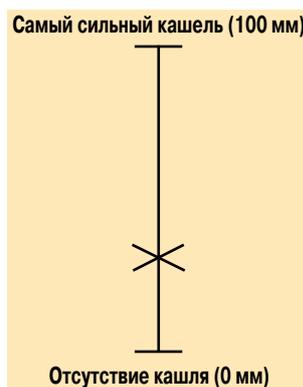


Рис. 8. Визуально-аналоговая шкала оценки кашля. Крестом обозначается тяжесть кашля в последние 2 нед.

отклонение для каждого пациента – 7,8 мм, коэффициент внутрикласовой корреляции – 0,87) [99], а также высокочувствительна в клинических исследованиях у пациентов с хроническим кашлем, когда она используется как показатель исхода [9, 100, 101]. Установлена сильная корреляция оценки кашля по ВАШ с качеством жизни, связанным с кашлем, но отсутствует корреляция с чувствительностью кашлевого рефлекса [9]. Неизвестна взаимосвязь ВАШ с объективной частотой кашля.

Вопросники качества жизни

Вопросники качества жизни позволяют облегчить общение с пациентами и получить информацию о выраженности беспокоящих их проблем. Представления о влиянии заболевания на здоровье и предпочтения в лечении у больного и врача часто различаются, поэтому обязательно следует учитывать мнение пациента. Проще всего оценить качество жизни, расспросив пациента [102]. Недостаток данного метода – в том, что некоторые исследователи плохо знают мнение своих пациентов. Обследование с помощью любых способов оценки качества жизни аналогично структурированной истории болезни, хотя показатели исхода объективны, валидизированы и выражаются количественно. Нередко в вопросниках оценивают отдельно эмоциональное и психологическое благополучие, физические и практические аспекты повседневной жизни. Вопросники могут быть общими или специфическими (для конкретного заболевания). Общие вопросники применяются у всех пациентов, независимо от заболевания. Балльная оценка качества жизни позволяет сравнивать пациентов с разными заболеваниями или больными со здоровыми людьми [103]. Однако общие вопросники недостаточно специфичны, не отражают особенностей состояния больного и менее чувствительны к специфическим вмешательствам, чем вопросники, предназначенные для конкретного заболевания.

В результате были разработаны 3 вопросника для оценки качества жизни у больных с хроническим кашлем: вопросник качества жизни, связанного с кашлем (*Cough-Specific Quality-of-Life Questionnaire – CQLQ*), вопросник кашля Лейчестера (*Leicester Cough Questionnaire – LCQ*) и вопросник влияния хронического кашля (*Chronic Cough Impact Questionnaire – CCIQ*) [8, 9, 104].

Вопросники качества жизни, связанного с кашлем

Недавно опубликован разработанный в Северной Америке вопросник CQLQ, который состоит из 28 пунктов [8]. Он предназначен для взрослых с острым и хроническим кашлем. Вопросник заполняется пациентом и содержит шкалу Ликерта с 4 пунктами ответов. Все вопросы сгруппированы в 6 разделов: физические жалобы, необычные физические жалобы, психологические проблемы, эмоциональное благополучие, тревога о собственной безопасности и функциональные возможности. Вопросы отбирались исследователями и изучались посредством факторного анализа, который представляет собой психометрический метод, во многом основанный на структуре корреляций между вопросами, хотя в процессе анкетирования исследователи должны принимать немало субъективных решений. Недостаток факторного анализа в том, что он не учитывает восприятие клинических вопросов исследуемой популяцией. Предварительная версия CQLQ, названная Исследованием нежелательных исходов кашля (*Adverse Cough Outcome Survey – ACOS*) [92], оценивалась по текущей валидности, т. е. в сравнении с другими стандартами-индикаторами точности измерений. ACOS умеренно коррелирует с общим вопросником качества жизни *Sickness Impact Profile*. Вопросник CQLQ воспроизводим и чувствителен к изменениям состояния пациентов с хроническим кашлем, но эти качества не изучались у больных с острым кашлем. Взаимосвязь между CQLQ, чувствительностью кашлевого рефлекса и объективной частотой кашля неизвестна. В настоящее время ведутся исследования по определению минимальных клинически значимых изменений результатов вопросника.

Вопросник кашля Лейчестера

Этот краткий, легкий в применении и хорошо валидизированный вопросник разработан в Великобритании [9]. Он состоит из 19 пунктов и 3 разделов (физического, психологического и социального). Вопросник заполняется самими пациентами и содержит шкалу ответов Ликерта из 7 пунктов. Одно из основных отличий LCQ от CQLQ – в том, что вопросы для него отбирали с помощью факторного анализа клинического влияния признаков. Этот метод позволяет выбрать вопросы, отмеченные больными как наиболее важные, и расположить их в порядке значимости. Вопросы группируются в разделы по клинической чувствительности. LCQ активно валидизировался в сравнении с другими вопросниками по качеству жизни и способами оценки тяжести кашля [9]. Он воспроизводим и чувствителен у больных с хроническим кашлем, а также чувствителен при остром кашле [9, 105]. Предварительные данные свидетельствуют, что LCQ коррелирует с объективной частотой кашля у больных с хроническим кашлем [82]. Минимальные клинически значимые изменения LCQ при хроническом кашле составляют 1,3 балла [106]. Минимальные клинически значимые изменения LCQ при остром кашле в настоящее время изучаются. LCQ является чувствительным по-

казателем, который может использоваться как основной параметр исхода в клинических исследованиях у больных с хроническим кашлем [107]. LCQ можно получить в электронной версии [9].

Вопросник влияния хронического кашля

Вопросник влияния хронического кашля CCIQ недавно разработан в Италии [104]. Он состоит из 24 пунктов, сгруппированных в 4 раздела (сон / концентрация внимания, влияние на взаимоотношения, влияние на повседневную жизнь и настроение), и содержит шкалу Ликерта из 5 пунктов. Это короткий и простой в использовании вопросник. Данных по валидации CCIQ пока недостаточно [104]. Воспроизводимость и чувствительность вопросника не описаны, минимальные клинически значимые изменения и взаимосвязь с другими показателями тяжести кашля также не изучены.

Состояние здоровья при хроническом кашле

Влияние кашля на состояние здоровья изучено недостаточно. Однако имеются предварительные данные исследований с использованием специализированных вопросников. Качество жизни значительно ухудшается при остром кашле – в одинаковой степени у мужчин и женщин [108]. При хроническом кашле качество жизни также снижается, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин [109], и не зависит от возраста, длительности или этиологии кашля [92, 110]. Психологические расстройства особенно часты у больных с хроническим кашлем, при этом преобладают депрессивные симптомы [109–111]. Доказано, что после специфической терапии кашля состояние здоровья значительно улучшается [8, 9].

В одном из последних исследований у больных с хроническим кашлем, живущих в Турции, сравнивались переведенные вопросники LCQ и CQLQ, в результате чего получена умеренная корреляция между ними [112]. Оба вопросника показали хорошую валидность и чувствительность, что позволяет предположить, что их можно адаптировать к пациентам других языков и культур.

Итак, хронический кашель может значительно влиять на качество жизни. При ведении больных с хроническим кашлем следует оценивать состояние их здоровья. Вопросники LCQ, CQLQ и CCIQ предназначены для взрослых больных с хроническим кашлем. Они также могут применяться для долгосрочной оценки пациентов с хроническим кашлем и выявления наиболее острых проблем. Вопросники по качеству жизни должны использоваться в дополнение к объективным маркерам тяжести заболевания и оценке эффективности лечения в клиниках и клинических исследованиях и при анализе стоимости / эффективности.

Дальнейшие исследования

Необходимо определить минимальные клинически значимые изменения результатов вопросников и изучить взаимосвязь между качеством жизни и дру-

гими маркерами тяжести кашля. Ожидаются клинические исследования, основным конечным показателем которых будет качество жизни, связанное с кашлем.

Рекомендации

1. Кашель может оказывать значительное влияние на состояние здоровья, которое оценивается по специальным вопросам.
2. Для оценки тяжести кашля у больных с хроническим кашлем можно использовать ВАШ.
3. В клинических исследованиях состояние больных с хроническим кашлем должны оцениваться по вопросам качества жизни, специфичным для кашля.

Модели кашля в экспериментах

Кашель — это рефлекторный защитный механизм и наиболее частый симптом многих воспалительных заболеваний дыхательных путей [113]. В настоящее время не разработана достаточно эффективная тактика лечения острого кашля, что подчеркивается в недавно опубликованном обзоре, посвященном противокашлевым лекарственным препаратам [114]. Поиск новых методов продолжается. Однако прежде чем будет исследоваться эффективность новых препаратов у человека, они должны пройти испытания на животных. Основной целью создания моделей на животных является изучение механизмов действия и тестирование новых лекарств. Эти модели должны быть надежными и воспроизводимыми и по возможности максимально точно соответствующими заболеванию человека.

Образцы

Большинство доклинических исследований нервных путей, участвующих в кашлевом рефлексе, и их фармакологической регуляции выполняются на мышах, крысах, морских свинках, кроликах, кошках и собаках [115] и чаще — на свиньях.

У грызунов кашлевой рефлекс трудно изучать, если животному выполнена анестезия, которая подавляет нервную проводимость и активность центральной нервной системы (ЦНС). Однако несколько исследователей использовали неанестезированных крыс для изучения влияния потенциальных противокашлевых препаратов. Хотя многие работы выполнялись на неанестезированных крысах и регистрировали кашлевые звуки [117], существуют сомнения относительно существования у этих животных кашлевого рефлекса, аналогичного человеческому. Действительно, если можно воспроизвести кашель у крыс, основной рефлексогенной кашлевой зоной должна быть гортань, а не трахеобронхиальное дерево [13]. Экспульсивные эпизоды, происходящие из гортани, могут затрагивать экспираторные рефлексы, которые трудно отличить от кашля. Более того, регуляция этих 2 рефлексов происходит по-разному [118]. В других исследованиях описаны модели кашля на мышах [119], но их использование по-прежнему ограничено, учитывая,

что у мышей нет быстро адаптирующихся рецепторов (которые, как предполагается, наряду с афферентными С-волоконками играют важную роль в формировании кашлевого рефлекса), у них недостаточно внутриэпителиальных нервных окончаний и кашлевой рефлекс, по-видимому, отсутствует [119]. Показано, что мыши не могут кашлять [13], т. к. не могут вырабатывать необходимую для этого энергию. В связи с этим существует мнение, что исследователи, использующие такие модели, измеряют экспираторный рефлекс, а не истинный кашель.

При использовании в экспериментах крупных животных, таких как кошки, собаки и свиньи, следует учитывать их стоимость, включающую не только цену животного, но и затраты на питание, содержание и большое количество лекарственных веществ для скрининга. В связи с этим применение таких моделей для рутинного скрининга почти полностью исключается, но они могут применяться при третичном скрининге.

В последние годы наиболее часто кашель моделируется на морских свинках [120, 121]. В таких экспериментах было получено немало информации о физиологической [122] и фармакологической регуляции кашлевого рефлекса. Кашель моделировали, помещая морских свинок в прозрачную камеру из перспекса и подвергая воздействию туссогенного аэрозоля, при этом измеряли кашлевые звуки [123–125].

Моделирование кашля на морских свинках

Морские свинки являются самыми полезными лабораторными животными, по сравнению с кроликами и мышами, в экспериментальных исследованиях химически индуцированного кашля [126]. Кашель индуцируют у неанестезированных морских свинок путем ингаляции аэрозоля капсаицина либо раствора с низким рН, например раствора лимонной кислоты [10, 123, 127–129]. В таких экспериментах эффективно моделируется кашлевой рефлекс человека, что подтверждено в исследовании, показавшем сходство реакции на лимонную кислоту и капсаицин у человека и морской свинки [10]. Более того, недавно полученные *in vitro* данные позволяют предположить, что изолированный вагус морской свинки деполяризуется в ответ на кашлевые стимулы так же, как и изолированный нерв человека [130].

В то же время результаты моделирования у морских свинок и у человека различаются. Хотя и морская свинка, и человек одинаково реагируют появлением кашля на капсаицин, это вещество (а также лимонная кислота — в меньшей степени) вызывает у морских свинок тахипноэ [10]. Более того, если локальное высвобождение субстанции Р из нервных окончаний С-волокон тем или иным образом участвует в формировании кашля, это может приводить к различиям кашлевого рефлекса, учитывая малое количество нервов, содержащих нейропептиды, в дыхательных путях человека. Помимо этого, морская свинка всегда дышит носом, что тоже может быть причиной различий. Наконец, продемонстрированная активность некоторых молекул у животных

и недоказанная их эффективность у человека свидетельствуют, что данные, полученные на таких моделях, не могут прогнозировать ситуацию у человека.

Сравнение анестезированных и неанестезированных животных

Трудно изучать кашлевой рефлекс у анестезированных грызунов, т. к. анестезия подавляет нервную передачу и активность ЦНС. Тем не менее у некоторых видов можно создать определенную глубину анестезии при непременно интактном дыхательном рефлексе и легко измерить кашлевой ответ [115, 131, 132]. Примером такой модели могут быть анестезированные кошки, которых используют для изучения центральных эффектов противокашлевых лекарственных средств, вводимых внутрь желудочков мозга [133], и периферических эффектов лекарственных веществ, вводимых внутривенно [134]. В этих экспериментах кашель, возникающий в ответ на механические и химические стимулы, характеризуется глубоким вдохом, после которого следует активное экспираторное усилие. В других экспериментах кашель у анестезированных животных определялся как большой всплеск электромиографической активности диафрагмы сразу после всплеска активности прямых мышц живота [135]. *B.J. Canning et al.* [131] недавно показали, что капсаицин и брадикинин (стимуляторы С-волокон) в целом не могут инициировать кашлевой рефлекс у анестезированных морских свинок, даже если он полностью сохраняется в ответ на механические раздражители (в основном селективные к быстро адаптирующимся рецепторам). Аналогичным образом *M. Tatar* и *R. Pecova* [136] показали, что у морских свинок, анестезированных уретаном, механическое раздражение гортани и трахеобронхиального дерева не всегда вызывает кашель. Ингаляция аэрозоля капсаицина не меняет паттерн дыхания и не может вызывать кашель. Однако эти химические вещества провоцируют кашель у неанестезированных морских свинок, что позволяет предположить, что при изучении кашлевого рефлекса на моделях животных лучше не прибегать к анестезии.

Методология

В литературе описана процедура измерения кашля у неанестезированных морских свинок [10, 120, 124–127]. Животное помещают в небольшую камеру из perspex (емкостью ~ 1 л), в которой она может свободно двигаться во время экспозиции аэрозоля. Некоторые исследователи применяют 2-камерный бодиплетизмограф [137]. Поток воздуха через камеру обеспечивается сжатым медицинским воздухом через регулятор потока со скоростью ~ 600 мл/мин. Изменения воздушного потока за счет дыхания и кашля определяются пневмотахографом, усиливаются и записываются бумажным пишущим или компьютером. Кашлевые звуки также усиливаются через преобразователь давления и записываются через микрофон, помещенный в камеру, в цифровом формате. Туссогенные вещества (капсаицин, лимонная

кислота и др.) распыляются в камеру через ультразвуковой небулайзер с выходом 0,4 мл/мин и средним диаметром частиц 1 мкм. Животное подвергается воздействию туссогенного аэрозоля в течение определенного времени, обычно не более 10 мин в зависимости от вещества, провоцирующего кашель. Рекомендуется строить кривую зависимости доза–ответ для каждого индуктора кашля и для дальнейших исследований выбирать субмаксимальную дозу. В других протоколах применяют аэрозоль лимонной кислоты в постепенно возрастающей концентрации (0,05–1,6 моль) с длительностью воздействия каждой концентрации 30 с. Кашель записывается в течение 30-секундной ингаляции каждой концентрации индуктора кашля и во время последующего наблюдения – в течение 60 с. Таким образом, интервал между воздействиями составляет 1,5 мин. Число кашлевых эпизодов от воздействия каждой концентрации сравнивают с контрольной группой. Если существенная разница появляется при ингаляции меньшей концентрации, говорят об изменении чувствительности кашлевого рефлекса [138].

Очень трудно дифференцировать кашель от других рефлексов, возникающих в верхних дыхательных путях, поэтому он должен оцениваться 3 различными способами для уверенности в том, что регистрируется только кашель, а втягивания воздуха носом и усиленное дыхание исключаются. Эти 3 метода заключаются в следующем:

- 1) наблюдение (или видеозапись) для дифференцирования кашля от носовых звуков и выявление изменений в положении тела (расставленные передние лапы и вытянутая вперед шея) и характерного открывания рта, связанного с кашлем;
- 2) регистрация давления или изменений воздушного потока, отражающих глубокий вдох и резкий выдох, возникающие во время кашля;
- 3) отслеживание характерных звуков, которые издает кашляющая морская свинка.

Результат можно представить как число эпизодов кашля за 1 мин или за 10 мин и сравнить их с аналогичными у животных группы плацебо.

Кашлевые стимуляторы

Кашлевой рефлекс можно вызвать электрическими, механическими (у анестезированных животных) или химическими раздражителями, а также изменениями концентрации ионов или осмолярности жидкости, выстилающей слизистую оболочку сенсорных областей (гортани, трахеи, бронхов), либо стимуляцией ЦНС. В недавних исследованиях с этой целью использовали ирритант капсаицин и растворы с низким рН (например, лимонную кислоту). Преимущество лимонной кислоты – в том, что она позволяет проводить повторные измерения кашля без развития тахифилаксии, в то время как повторные воздействия капсаицина, как известно, приводят к этому феномену и не позволяют получить воспроизводимый кашлевой ответ у одного и того же животного [25, 138]. Различные методы стимуляции воздействуют на разные группы сенсорных афферентных

структур, что стало причиной дискуссии о селективности веществ для различных типов волокон, например об использовании капсаицина как селективного стимулятора С-волокон [124, 139].

Дизайн экспериментов

Животных следует содержать в одинаковых условиях и часто менять подстилки, т. к. скопление в клетке азотосодержащих продуктов может повышать кашлевой ответ на лимонную кислоту [140]. *M.G. Belvisi et al.* (данные не опубликованы) показали, что кашлевой ответ на указанные стимулы значительно варьируется у разных особей морских свинок, но повторный тест у того же животного хорошо воспроизводим с лимонной кислотой, но не с капсаицином. Следовательно, разумно проводить эксперименты и сравнивать результаты в разных группах животных – исследуемой и плацебо, а не у одного и того же животного до и после лечения препаратом или плацебо. Однако природная вариабельность у неанестезированных животных предполагает, что в исследование следует включать 8–12 особей.

Модели заболеваний

Известно, что многие заболевания легких сопровождаются усилением кашля. Однако механизмы, вовлеченные в эти усиленные реакции, неизвестны.

Модели аллергии

Большинство экспериментов проводятся на морских свинках и демонстрирует усиление кашля в ответ на капсаицин спустя не менее 1 сут. после провокации антигеном у сенсибилизированных животных [141, 142]. Повышение кашлевого ответа связано с эозинофилией. Определенную роль в усилении кашлевого ответа у аллергичных морских свинок, вероятно, играют тахикинины, поскольку усиленный капсаицином кашлевой ответ после антигенной провокации подавляется антагонистами рецепторов нейрокининов NK₁, NK₂ по отдельности и совокупно (NK₁ / NK₂) [141]. Кашель в ответ на механическое раздражение трахеи усиливается и у сенсибилизированных анестезированных собак после провокации пылью [143].

Модели постназального синдрома

Хронические заболевания носа и придаточных пазух (например, аллергический и неаллергический риниты, синусит, вазомоторный ринит) также являются частыми причинами хронического кашля [7]. Этот феномен продемонстрирован на модели животных, когда раздражение афферентных рецепторов носа капсаицином после назальной антигенной провокации усиливало экспериментально вызванный кашель у сенсибилизированных кошек и морских свинок [137, 138].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Длительное систематическое лечение некоторыми ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) усиливает спонтанный и индуциро-

ванный ирритантами кашель у морских свинок [124, 144, 145].

Табачный дым

Длительное вдыхание (активное или пассивное) сигаретного дыма может усиливать кашлевой ответ у морских свинок [146–148]. В некоторых случаях это может сопровождаться скоплением в дыхательных путях эозинофилов и нейтрофилов [146]. В 1 исследовании пассивное курение табака повышало кашель, индуцированный лимонной кислотой, и бронхоконстрикцию; этот эффект блокировался введением антагонистов рецепторов NK₁ в ядра солитарного тракта головного мозга [147].

Воспалительный процесс, смоделированный у некоторых животных, вероятно, может менять фенотип и / или возбудимость сенсорных афферентных рецепторов в дыхательных путях [149–151], что активизирует их участие в центральных контролируемых механизмах кашля. Механизмы повышенной чувствительности пока изучены недостаточно, но исследование специфических путей, усиливающих этот рефлекс, может привести к открытию более эффективных методов лечения.

Итак, кашель независимо от вызвавшего его заболевания органов дыхания представляет собой настоящую клиническую проблему. В настоящее время его лечение оказывается неэффективным [114]. Разработка новых действенных методов терапии возможна только при моделировании кашля на животных при точном воссоздании соответствующих состояний человека. Эксперименты на морских свинках имеют определенные преимущества, т. к. эти грызуны могут кашлять в ответ на раздражители, не будучи анестезированными, и физиология кашлевого ответа у них аналогична таковой у человека. Поэтому рекомендуется использовать в исследовательских целях именно этих животных.

Рекомендации

1. Наиболее информативным является моделирование кашля у неанестезированных морских свинок.
2. Эпизод кашля должен оцениваться как по звукам, так и по воздушному потоку.

Дизайн и проведение клинических исследований противокашлевых препаратов

В связи с тем, что острый кашель – крайне распространенное явление, а в хронической форме он нередко нарушает жизнь и работоспособность больного, неудивительно, что в настоящее время разрабатываются новые методы противокашлевой терапии – как специфической, так и неспецифической. Кашель у человека и животных различается, поэтому лекарственные вещества, высокоэффективные в экспериментах на животных, например антагонисты рецепторов NK, не дают результата в клинической практике [152]. Установление эффективности или неэффективности лекарства у человека сопряжено с множеством трудностей,

в т. ч. выбором модели, набором участников, выбором оцениваемых показателей, применимостью в клинических исследованиях и преодолением эффекта плацебо. Данный раздел содержит рекомендации по повышению шансов получить истинные результаты в любом клинико-фармакологическом исследовании.

Выбор модели

В клинических условиях кашель, требующий назначения специфической терапии, отличается от кашля, индуцированного в эксперименте у здоровых добровольцев, поскольку болезнь повышает чувствительность кашлевого рефлекса. Это относится как к острому [29], так и к хроническому кашлю [22, 24], при котором кривая доза–ответ кашлевого провокационного теста смещается влево и возвращается к норме либо спонтанно [29], либо после медикаментозного лечения [101, 153, 154]. Молекулярная основа гиперчувствительности кашлевого рефлекса неизвестна. Достаточным объяснением, вероятно, может быть воспалительный процесс в дыхательных путях, приводящий к гиперчувствительности периферических кашлевых рецепторов, например при остром вирусном бронхите. Продемонстрирована пролиферация нервов, содержащих предполагаемые кашлевые рецепторы ваниллоидов TRPV₁ [155], хотя экспрессия этих рецепторов не может ограничиваться только сенсорными нейронами [156]. Исследования на животных подтвердили гипотезу, что сенсбилизация возникает в вагальных ганглиях, расположенных в местах соединения узловых и яремных парасимпатических ганглиев [157]. Центральная регуляция и гиперчувствительность кашлевого рефлекса возникает обязательно [31]. Следовательно, при планировании исследований противокашлевой активности лекарств информация об их предполагаемом механизме действия крайне важна. Например, антагонисты лейкотриенов воздействуют на кашлевой вариант БА [153] и являются одним из основных видов лечения при неэффективности ингаляционных стероидов. Однако кашлевые провокационные тесты на моделях классической БА не подтвердили эффективность данного класса лекарств [158]. Это связано с тем, что чувствительность кашлевого рефлекса повышается за счет астматического воспаления, в частности, за счет скопления тучных клеток вокруг нервных волокон в дыхательных путях [159]. При отсутствии воспаления влияние антилейкотриеновых препаратов отсутствует. Напротив, при разработке антагонистов капсаициновых рецепторов TRPV₁ будет логичным предположить, что эффективный препарат должен блокировать кашлевую провокацию капсаицином у здоровых добровольцев.

Кашель является жизненно важным защитным рефлексом. Состояния с выраженным снижением кашлевого рефлекса, например инсульт, болезнь Паркинсона, сопровождаются повышением частоты аспираций и аспирационных пневмоний. Таким образом, следует осторожно подходить к планированию клинических исследований по неспецифической супрессии кашля. Супрессия кашля, вызванного

вирусным бронхитом, вряд ли приведет к нежелательным последствиям, но супрессия кашля в исследованиях в популяции больных с хроническим продуктивным кашлем может привести к инспирации бронхиального секрета и ухудшению клинического состояния. Однако даже при повышении продукции бронхиальной слизи чувствительность кашлевого рефлекса может быть избыточной. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, к какому результату приводит супрессия патологически повышенной чувствительности кашлевого рефлекса до нормального уровня — к улучшению или ухудшению.

Исследования с участием здоровых добровольцев

Исследования с участием здоровых добровольцев почти всегда проводятся с использованием кашлевой провокации. Чаще применяют 2 методики: с капсаицином и лимонной кислотой [25]. Они позволяют оценить чувствительность кашлевого рефлекса различным образом, поэтому корреляция между результатами этих тестов у одного и того же человека будет слабой. Тем не менее оба теста применяются для оценки противокашлевых эффектов. Мало известно о связи результатов данных проб с клиническими ситуациями, и это является "слабым звеном" кашлевых провокаций у здоровых лиц.

Отбор здоровых добровольцев должен включать в себя скрининговый визит, во время которого и проводится провокационный кашлевой тест. Лица с кашлевой реакцией только на высокие концентрации индуцирующего вещества исключаются из исследований. У таких людей трудно выявить супрессию кашля, поскольку они уже получили максимальную переносимую дозу, и побочные неспецифические эффекты провоцирующих веществ — ощущение жжения при ингаляции капсаицина или удушья при ингаляции лимонной кислоты — могут маскировать терапевтическое воздействие изучаемых противокашлевых препаратов [18].

Реакция на плацебо

В исследованиях с применением провокационных кашлевых тестов у здоровых добровольцев важным фактором является плацебо. Плацебо может вызывать снижение кашлевой чувствительности в провокационном тесте более чем на 30 %, и этот эффект может сохраняться в течение нескольких часов [160]. Была смоделирована фармакокинетика плацебо в кашлевых провокационных тестах [39]. Предпринято немало попыток минимизировать эффект плацебо: выполнить скрининговый тест с плацебо под видом противокашлевого препарата и затем исключить всех испытуемых с положительной реакцией, рандомизировать прием провоцирующих кашель веществ либо привлекать к участию в исследовании лиц с ранее известной слабой реакцией на плацебо. Однако ни одна из этих стратегий не была эффективной, поэтому следует планировать исследование с учетом вероятности значительного ответа на плацебо, который может появиться, несмотря на все меры предосторожности.

Пол

У женщин кашлевой рефлекс, как правило, усилен [49, 51]. В среднем при любом кашлевом провокационном тесте женщины кашляют вдвое больше, чем мужчины, или, наоборот, у женщин С2 и С5 ниже. Причина таких половых различий неизвестна, но они возникают и у пациентов, направленных в специализированные клиники по лечению кашля [22], и у больных, получающих ИАПФ [161]. Если учитывать этот факт при разработке критериев исключения, то в исследованиях с участием здоровых добровольцев не следует проводить различное лечение для мужчин и женщин.

Исследования на здоровых добровольцах с воспалительным процессом в дыхательных путях

Чтобы смоделировать у здоровых добровольцев кашель, максимально приближенный к клиническому, в исследования отбирали курильщиков с кашлем [162]. У них можно оценивать другой конечный показатель — кашель курильщика, кроме того, у них происходит воспалительный процесс в дыхательных путях. При проведении таких исследований следует помнить, что курение табака оказывает выраженное влияние на кашлевой рефлекс [163]. Действительно, у курильщиков чувствительность кашлевого рефлекса снижена и количество кашлевых эпизодов за час примерно вдвое меньше, чем у некурящих. Оценивать эффективность лекарственных препаратов лучше всего утром (после ночного периода без курения), даже у лиц, отказавшихся от курения на весь период исследования.

Хотя данная модель называется "натуральным кашлем", привлечение курильщиков в исследование может повлиять на результаты изучения некоторых препаратов. В частности, хорошо известно негативное влияние курения на эффективность ингаляционных стероидов [164].

Исследования с участием больных

Пожалуй, самые большие трудности в клинических исследованиях кашля представляет выбор изучаемой популяции.

Острый кашель

Острый кашель является доброкачественным саморазрешающимся состоянием, поэтому при наборе популяции следует учитывать его неизбежную спонтанную регрессию у значительного количества пациентов. Этот факт, наряду с мощным эффектом плацебо [165, 166], затрудняет проведение клинических исследований.

Наряду с суточной вариабельностью кашля перечисленные обстоятельства делают практически невозможным использовать перекрестный дизайн. Поскольку существуют индивидуальные различия в реакции, исследование в любых параллельных группах должно иметь большие размеры для убедительного подтверждения эффективности противокашлевых препаратов. Единственным на сегодняшний день мощным исследованием, продемонстрировав-

шим противокашлевую эффективность при остром кашле, является метаанализ с участием > 300 больных [167]. В этом исследовании проведен трудоемкий аудиоанализ кашля. Цифровые устройства для записи кашля появились позже и позволили объективно оценивать его частоту, что стало "золотым стандартом" для дальнейших подобных исследований [73, 80, 83, 160]. До этого момента конечными показателями служили субъективные шкалы для оценки кашля, ВАШ и совсем недавно — вопросники по качеству жизни [8, 9].

Поствирусный кашель

Кашель, который существует дольше произвольно установленного 2-недельного периода, может считаться поствирусным [6]. Как правило, он разрешается спонтанно, но пациенты с таким кашлем успешно включаются в исследования, например, для изучения влияния ингаляционных стероидов на поствирусный кашель. Набор больных происходит сезонно и иногда довольно медленно.

Хронический кашель

В определении хронического кашля существует путаница, что в некоторой степени объясняет большой разброс в частоте выявления различных кашлевых синдромов, по сообщениям специализированных клиник [168]. Таким образом, лучше отбирать больных в исследование по наличию или отсутствию какого-либо диагностического результата, а не по определениям, в которых отсутствует единое мнение. У больных ГЭРБ в результате аспирации может возникнуть бронхиальная гиперреактивность [169]. Аналогичным образом, у больных БА также могут быть проявления рефлюкса [170], поэтому при изучении астматического кашля лучше отбирать пациентов на основании положительного бронхопровокационного теста с метахолином или эозинофилии мокроты, а диагноз ГЭРБ должен быть объективно подтвержден.

Похожая ситуация существует у больных с классической астмой, когда включение в исследование требует положительного бронходилатационного теста, несмотря на то, что только лишь небольшой процент астматиков соответствует этому критерию.

Интересную для изучения группу составляют пациенты, которые не соответствуют диагностическим критериям синдрома кашля или были исключены из исследований соответствующей терапии. Их называют больными с идиопатическим кашлем, и они часто посещают специализированные клиники. В отличие от больных с острым кашлем, они не реагируют на плацебо и, поскольку кашель у них воспроизводим, могут участвовать в перекрестных исследованиях, однако число таких больных ограничено [107].

Дизайн и проведение клинических испытаний противокашлевых препаратов

1. Выбор экспериментальной модели для исследования противокашлевого препарата во многом зависит от механизма его действия.

2. Исследования с участием здоровых добровольцев должны планироваться с учетом большой вероятности эффекта плацебо.
3. Для изучения острого кашля требуются исследования в параллельных группах.
4. Для изучения хронического кашля больных следует отбирать в исследования по результатам диагностических тестов.

Литература

1. Office of Population Censuses and Surveys, Morbidity Statistics from General Practice: 4th National Study 1991–1992. Series MB5 no. 3. London: Her Majesty's Stationery Office; 1995.
2. Schappert S.M. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Hlth Stat.* 1997; 13 (129): 1–38.
3. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 487–494.
4. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 640–647.
5. McGarvey L.P.A., Heaney L.G., MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52: 158–161.
6. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R.A. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 481–492.
7. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al. Diagnosis and management of cough executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (suppl. 1): 1S–23S.
8. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of cough-specific quality of life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
9. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343. Online version: www.thorax.bmjournals.com/cgi/content/full/58/4/339. Date updated: April 2003. Date accessed: January 2007.
10. Laude E.A., Higgins K.S., Morice A.H. A comparative study of the effects of citric acid, capsaicin and resiniferatoxin on the cough challenge in guinea-pig and man. *Pulm. Pharmacol.* 1993; 6: 171–175.
11. Dicipinigaitis P.V. Short- and long-term reproducibility of capsaicin cough challenge testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 61–65.
12. Widdicombe J., Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 10–15.
13. Korpas J., Tomori Z. Cough and other respiratory reflexes. Basle: S. Karger; 1979.
14. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (suppl. 1): i1–i24.
15. Collier J.G., Fuller R.W. Capsaicin inhalation in man and the effects of sodium cromoglycate. *Br. J. Pharmacol.* 1984; 81: 113–117.
16. Bickerman H.A., Barach A.L., Itkin S., Drimmer F. Experimental production of cough in human subjects induced by citric acid aerosols. Preliminary studies on the evaluation of antitussive agents. *Am. J. Med. Sci.* 1954; 228: 156–163.
17. Bickerman H.A., German E., Cohen B.M. The cough response of healthy human subjects stimulated by citric acid aerosol. *Am. J. Med. Sci.* 1957; 234: 191–205.
18. Midgren B., Hansson L., Karlsson J.A. et al. Capsaicin-induced cough in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 347–351.
19. Fujimura M., Kamio Y., Hashimoto T., Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. *J. Asthma* 1994; 31: 463–472.
20. Dicipinigaitis P.V., Dobkin J.B. Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996–999.
21. Kopec S.E., DeBellis R.J., Irwin R.S. Chemical analysis of freshly prepared and stored capsaicin solutions: implications for tussigenic challenges. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 529–534.
22. Kastelik J.A., Thompson R.H., Aziz I. et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 961–964.
23. Wong C.H., Matai R., Morice A.H. Cough induced by low pH. *Respir. Med.* 1999; 93: 58–61.
24. Wong C.H., Morice A.H. Cough threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 62–64.
25. Morice A.H., Kastelik J.A., Thompson R. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 365–375.
26. Nejla S., Fujimura M., Kamio Y. Comparison between tidal breathing and dosimeter methods in assessing cough receptor sensitivity to capsaicin. *Respirology* 2000; 5: 337–342.
27. Barros M.J., Zammattio S.L., Rees P.J. Effect of changes in inspiratory flow rate on cough responses to inhaled capsaicin. *Clin. Sci. (Lond.)* 1991; 81: 539–542.
28. Barros M.J., Zammattio S.J., Rees P.J. Importance of inspiratory flow rate in the cough response to citric acid inhalation in normal subjects. *Clin. Sci. (Lond.)* 1990; 78: 521–525.
29. O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir. Med.* 1996; 90: 279–286.
30. Hansson L., Wollmer P., Dahlback M., Karlsson J.A. Regional sensitivity of human airways to capsaicin-induced cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1191–1195.
31. Hutchings H.A., Morris S., Eccles R., Jawad M.S. Voluntary suppression of cough induced by inhalation of capsaicin in healthy volunteers. *Respir. Med.* 1993; 87: 379–382.
32. Prudon B., Vara D.D., Pavord I.D., Birring S.S. Analysis of cough reflex sensitivity data. *Thorax* 2005; 60 (suppl. II): ii107.
33. Prudon B., Birring S.S., Vara D.D. et al. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest* 2005; 127: 550–557.
34. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
35. Morice A.H., Higgins K.S., Yeo W.W. Adaptation of cough reflex with different types of stimulation. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 841–847.
36. Schmidt D., Jorres R.A., Magnussen H. Citric acid-induced cough thresholds in normal subjects, patients with

- bronchial asthma, and smokers. *Eur. J. Med. Res.* 1997; 2: 384–388.
37. Barber C.M., Curran A.D., Bradshaw L.M. et al. Reproducibility and validity of a Yan-style portable citric acid cough challenge. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 177–180.
 38. Grattan T.J., Marshall A.E., Higgins K.S., Morice A.H. The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39: 261–263.
 39. Morice A.H., Marshall A.E., Higgins K.S., Grattan T.J. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 1994; 49: 1024–1026.
 40. Rostami-Hodjegan A., Abdul-Manap R., Wright C.E. et al. The placebo response to citric acid-induced cough: pharmacodynamics and gender differences. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 315–319.
 41. Wright C.E., Campbell R.J., Morice A.H. Citric acid inhalation cough challenge in chronic cough patients and controls using the KOKO Digidoser. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: A372.
 42. Fujimura M., Kamio Y., Sakamoto S. et al. Tachyphylaxis to capsaicin-induced cough and its reversal by indomethacin, in patients with the sinobronchial syndrome. *Clin. Auton. Res.* 1992; 2: 397–401.
 43. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y., Matsuda T. Effects of methacholine induced bronchoconstriction and pro-caterol induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 1992; 47: 441–445.
 44. Nieto L., de Diego A., Perpina M. et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin in the study of chronic cough. *Respir. Med.* 2003; 97: 393–400.
 45. Wright C.E., Jackson J., Thompson R.H., Morice A.H. Validation of the citric acid cough challenge using the KOKO Digidoser system in healthy adult volunteers. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007 (in press).
 46. Dicipinigaitis P.V., Alva R.V. Safety of capsaicin cough challenge testing. *Chest* 2005; 128: 196–202.
 47. O'Connell F., Thomas V.E., Pride N.B. Adaptation of cough reflex with different types of stimulation. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1296–1297.
 48. Dicipinigaitis P.V., Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998; 113: 1319–1321.
 49. Fujimura M., Kasahara K., Kamio Y. et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1624–1626.
 50. Thompson R., Wright C., Morice A.H. Female gender and enhanced citric acid induced cough response. *Thorax* 1999; 54 (suppl. 3): A75.
 51. Fujimura M., Sakamoto S., Kamio Y., Matsuda T. Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax* 1990; 45: 633–634.
 52. International Society for the Study of Cough. Who are we? www.hull.ac.uk/ISSC/who_are_we.html. Date last updated: January 2007. Date last accessed: January 2007.
 53. Mercer T.T. Production of therapeutic aerosols; principles and techniques. *Chest* 1981; 80 (suppl. 6): 813–818.
 54. Sterk P.J., Plomp A., van de Vate J.F., Quanjer P.H. Physical properties of aerosols produced by several jet- and ultrasonic nebulizers. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 65–72.
 55. Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 211–215.
 56. Lavorini F., Fontana G.A., Pantaleo T. et al. Fog-induced respiratory responses are attenuated by nedocromil sodium in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1117–1120.
 57. Fontana G.A., Pantaleo T., Lavorini F. et al. A noninvasive electromyographic study on threshold and intensity of cough in humans. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 983–989.
 58. Fontana G.A., Pantaleo T., Lavorini F. et al. Defective motor control of coughing in Parkinson's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 458–464.
 59. Higenbottam T., Jackson M., Woolman P. et al. The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 58–61.
 60. Morice A.H., Turley A.J., Linton K. Human ACE gene polymorphism and distilled water induced cough. *Thorax* 1997; 52: 111–113.
 61. Lowry R., Higenbottam T., Johnson T., Godden D. Inhibition of artificially induced cough in man by bronchodilators. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 24: 503–510.
 62. Lowry R., Wood A., Johnson T., Higenbottam T. Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest* 1988; 93: 1186–1189.
 63. Ventresca P.G., Nichol G.M., Barnes P.J., Chung K.F. Inhaled furosemide inhibits cough induced by low chloride content solutions but not by capsaicin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 143–146.
 64. Fontana G.A., Pantaleo T., Lavorini F. et al. Coughing in laryngectomized patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1578–1584.
 65. Tanaka S., Hirata K., Kurihara N. et al. Effect of loratadine, an H₁ antihistamine, on induced cough in non-asthmatic patients with chronic cough. *Thorax* 1996; 51: 810–814.
 66. Fontana G.A., Pantaleo T., Lavorini F. et al. Repeatability of cough-related variables during fog challenges at threshold and suprathreshold stimulus intensity in humans. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1447–1450.
 67. Woolf C.R., Rosenberg A. Objective assessment of cough suppressants under clinical conditions using a tape recorder system. *Thorax* 1964; 19: 125–130.
 68. Loudon R.G., Brown L.C. Cough frequency in patients with respiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967; 96: 1137–1143.
 69. Loudon R.G., Spohn S.K. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 109–111.
 70. Archer L.N.J., Simpson H. Night cough counts and diary card scores in asthma. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 473–474.
 71. Hiew Y., Smith J.A., Cheetham B.M.G. et al. Automatic cough detection using digital signal processing techniques – the Manchester Cough Algorithm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A832.
 72. Biring S.S., Matos S., Patel R.B. et al. The relationship between cough counts and quality of life in patients with chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: Suppl. 48, 47s.
 73. Barry S.J., Dane A.D., Morice A.H., Walmsley A.D. The automatic recognition and counting of cough. *Cough* 2006; 2: 8.
 74. Bennett F.M., Irwin R.S., Brown L., French C.L. Automatic recognition of coughs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: A666.
 75. Hsu J.Y., Stone R.A., Logan-Sinclair R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment

- using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1246–1253.
76. Chang A.B., Newman R.G., Phelan P.D., Robertson C.F. A new use for an old Holter monitor: an ambulatory cough meter. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1637–1639.
 77. Subburaj S., Hirtum A.V., Quanten S., Berckmans D. An algorithm to automatically identify cough sounds from clinical recordings. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 172s.
 78. Smith J.A., Cheetham B.M.G., Earis J.E., Woodcock A.A. Cough seconds: a new measure of cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 165: A832.
 79. Coyle M.A., Keenan B.D., Mayleben D.W. et al. Objective assessment of cough over a 24-hr period in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A606.
 80. Smith J., Owen E., Earis J., Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 831–835.
 81. Smith J.A., Owen E.C., Jones A.M. et al. Objective measurement of cough during pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 425–429.
 82. Birring S.S., Matos S., Patel R.B. et al. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir. Med.* 2006; 100: 1105–1109.
 83. Matos S., Birring S.S., Pavord I.D., Evans D.H. Detection of cough signals in continuous audio recordings using hidden Markov models. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006; 53: 1078–1083.
 84. Korpas J., Sadlonova J., Salat D., Masarova E. The origin of cough sounds. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl. 10): 47s–50s.
 85. Hamutcu R., Francis J., Karakoc F., Bush A. Objective monitoring of cough in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 331–335.
 86. Thorpe C.W., Toop L.J., Dawson K.P. Towards a quantitative description of asthmatic cough sounds. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 685–692.
 87. Olia P.M., Sestini P., Vagliasindi M. Acoustic parameters of voluntary cough in healthy non-smoking subjects. *Respirology* 2000; 5: 271–275.
 88. Corrigan D.L., Paton J.Y. Pilot study of objective cough monitoring in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35: 350–357.
 89. Smith J.A., Earis A., Woodcock A.A., Earis J.E. Acoustic properties of spontaneous coughs in common respiratory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A200.
 90. Bland J.M., Altman D.G. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085–1087.
 91. World Health Organization. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June – 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States. (Official records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
 92. French C.L., Irwin R.S., Curley F.J., Krikorian C.J. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1657–1661.
 93. Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 428–432.
 94. Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 462–466.
 95. Ellul-Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in chronic "allergic" cough. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 287: 940–943.
 96. Faniran A.O., Peat J.K., Woolcock A.J. Measuring persistent cough in children in epidemiological studies: development of a questionnaire and assessment of prevalence in two countries. *Chest* 1999; 115: 434–439.
 97. Brunekreef B., Groot B., Rijcken B. et al. Reproducibility of childhood respiratory symptom questions. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 930–935.
 98. Birring S.S., Brightling C.E., Symon F.A. et al. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58: 1066–1070.
 99. Brightling C.E., Monterio W., Green R.H. et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir. Med.* 2001; 95: 999–1002.
 100. Birring S.S., Passant C., Patel R.B. et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 199–201.
 101. Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 682–686.
 102. Fayers P.M., Machin D. Quality of life: assessment, analysis and interpretation. 1st edn. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
 103. Juniper E.F. Health-related quality of life. In: Barnes P.J., Grunstein M.M., Leff A.R., Woodcock A.J., eds. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 1487–1497.
 104. Baiardini I., Braido F., Fassio O. et al. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: Chronic Cough Impact Questionnaire. *Allergy* 2005; 60: 482–488.
 105. Birring S.S., Patel R.B., Carr A.J. et al. Assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A509.
 106. Raj A.A., Pavord I.D., Birring S.S. What is the minimal important difference of the Leicester Cough Questionnaire? *Thorax* 2006; 21 (suppl. 2): 109.
 107. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 312–315.
 108. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest* 2005; 127: 1991–1998.
 109. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest* 2004; 125: 482–488.
 110. Birring S.S., Patel R.B., Prudon B. et al. Quality of life in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A135.
 111. Dicipinigaitis P.V., Tso R., Banauch G.I. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest* 2006; 130: 1839–1843.
 112. Kalpaklioglu A.F., Kara T., Kurtipek E. et al. Evaluation and impact of chronic cough: comparison of specific vs generic quality-of-life questionnaires. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 581–585.
 113. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 296–300.

114. *Schroeder K., Fahey T.* Systematic review of randomized controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1–6.
115. *Karlsson J.A., Fuller R.W.* Pharmacological regulation of the cough reflex – from experimental models to antitussive effects in man. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12: 215–228.
116. *Moreaux B., Beerens D., Gustin P.* Development of a cough induction test in pigs: effects of SR 48968 and enalapril. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1999; 22: 387–389.
117. *Kamei J., Hukuhara T., Kasuya Y.* Dopaminergic control of the cough reflex as demonstrated by the effects of apomorphine. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 141: 511–513.
118. *Korpas J.* Differentiation of the expiration and the cough reflex. *Physiol. Bohemoslov.* 1972; 21: 677–680.
119. *Karlsson J.A., Sant'Ambrogio G., Widdicombe J.* Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 1007–1023.
120. *Forsberg K., Karlsson J.A., Theodorsson E. et al.* Cough and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. *Pulm. Pharmacol.* 1988; 1: 33–39.
121. *Fox A.J., Barnes P.J., Urban L., Dray A.* An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea-pig airways. *J. Physiol. (Lond.)* 1993; 469: 21–35.
122. *Undem B.J., Carr M.J., Kollarik M.* Physiology and plasticity of putative cough fibres in the Guinea pig. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 193–198.
123. *Fox A.J.* Modulation of cough and airway sensory fibres. *Pulm. Pharmacol.* 1996; 9: 335–342.
124. *Fox A.J., Laloo U.G., Belvisi M.G. et al.* Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat. Med.* 1996; 2: 814–817.
125. *Fox A.J., Barnes P.J., Venkatesan P., Belvisi M.G.* Activation of large conductance potassium channels inhibits the afferent and efferent function of airway sensory nerves in the guinea pig. *J. Clin. Invest* 1997; 99: 513–519.
126. *Tatar M., Pecova R., Karcolova D.* Sensitivity of the cough reflex in awake guinea pigs, rats and rabbits. *Bratisl. Lek. Listy* 1997; 98: 539–543.
127. *Laloo U.G., Fox A.J., Belvisi M.G. et al.* Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 1082–1087.
128. *Hay D.W., Giardina G.A., Griswold D.E. et al.* Nonpeptide tachykinin receptor antagonists. III. SB 235375, a low central nervous system-penetrant, potent and selective neurokinin-3 receptor antagonist, inhibits citric acid-induced cough and airways hyper-reactivity in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300: 314–323.
129. *Emonds-Alt X., Advenier C., Cognon C. et al.* Biochemical and pharmacological activities of SR 144190, a new potent non-peptide tachykinin NK₂ receptor antagonist. *Neuropeptides* 1997; 31: 449–458.
130. *Belvisi M.G., Venkatesan P., Barnes P.J., Fox A.J.* A comparison of the chemosensitivity of the isolated guinea pig and human vagus nerves. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: A487.
131. *Canning B.J., Mazzone S.B., Meeker S.N. et al.* Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurones mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)* 2004; 557: 543–558.
132. *Mazzone S.B., Mori N., Canning B.J.* Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes regulating the cough reflex in guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)* 2005; 569: 559–573.
133. *Bolser D.C., Hey J.A., Chapman R.W.* Influence of central antitussive drugs on the cough motor pattern. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86: 1017–1024.
134. *Bolser D.C., Mcleod R.L., Tulshian D.B., Hey J.A.* Antitussive action of nociceptin in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 430: 107–111.
135. *Bolser D.C., Aziz S.M., DeGennaro F.C. et al.* Antitussive effects of GABAB agonists in the cat and guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 491–495.
136. *Tatar M., Pecova R.* Laryngeal and tracheobronchial cough in anaesthetized cats and guinea-pigs. *Stud. Pneumol. Phtiseol.* 1994; 54: 143–145.
137. *Plevkova J., Kollarik M., Brozmanova M. et al.* Modulation of experimentally induced cough by stimulation of nasal mucosa in cats and guinea pigs. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 142: 225–235.
138. *Tatar M., Karcolova D., Pecova R. et al.* Experimental modulation of the cough reflex. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 264–269.
139. *Widdicombe J.* Sensory mechanisms. *Pulm. Pharmacol.* 1996; 9: 383–387.
140. *Moreaux B., Nemmar A., Beerens D., Gustin P.* Inhibiting effect of ammonia on citric acid-induced cough in pigs: a possible involvement of substance P. *Pharmacol. and Toxicol.* 2000; 87: 279–285.
141. *Xiang A., Uchida Y., Nomura A. et al.* Effects of airway inflammation on cough response in the guinea pig. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 1847–1854.
142. *Liu Q., Fujimura M., Tachibana H. et al.* Characterization of increased cough sensitivity after antigen challenge in guinea pigs. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 474–484.
143. *House A., Celly C., Skeans S. et al.* Cough reflex in allergic dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 492: 251–258.
144. *Hirata R., Nabe T., Kohno S.* Augmentation of spontaneous cough by enalapril through up-regulation of bradykinin B1 receptors in guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 474: 255–260.
145. *Ito K., Ito K., Sawada Y. et al.* Toxicodynamic analysis of cough and inflammatory reactions by angiotensin-converting enzyme inhibitors in guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275: 920–925.
146. *Bergren D.R.* Chronic tobacco smoke exposure increases cough to capsaicin in awake guinea pigs. *Respir. Physiol.* 2001; 126: 127–140.
147. *Joad J.P., Munch P.A., Bric J.M. et al.* Passive smoke effects on cough and airways in young guinea pigs: role of brainstem substance P. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 499–504.
148. *Karlsson J.A., Zackrisson C., Lundberg J.M.* Hyperresponsiveness to tussive stimuli in cigarette smoke-exposed guinea-pigs: a role for capsaicin-sensitive, calcitonin gene-related peptide-containing nerves. *Acta. Physiol. Scand.* 1991; 141: 445–454.
149. *Myers A.C., Kajekar R., Undem B.J.* Allergic inflammation-induced neuropeptide production in rapidly adapting afferent nerves in guinea pig airways. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282: L775–L781.
150. *Hunter D.D., Myers A.C., Undem B.J.* Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1985–1990.
151. *Riccio M.M., Myers A.C., Undem B.J.* Immunomodulation of afferent neurons in guinea-pig isolated airway. *J. Physiol. (Lond.)* 1996; 491: 499–509.

152. *Advenier C.* Tachykinin NK₂ receptors further characterized in the lung with nonpeptide receptor antagonists. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73: 878–884.
153. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J.* Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma* 2002; 39: 291–297.
154. *O'Connell F., Thomas V.E., Pride N.B., Fuller R.W.* Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 374–380.
155. *Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T. et al.* Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1276–1280.
156. *Mitchell J.E., Campbell A.P., New N.E. et al.* Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV₁) in bronchi from patients with chronic cough. *Exp. Lung Res.* 2005; 31: 295–306.
157. *Undem B.J., Chuaychoo B., Lee M.G. et al.* Subtypes of vagal afferent Cfibres in guinea-pig lungs. *J. Physiol. (Lond.)* 2004; 556: 905–917.
158. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B.* Effect of zafirlukast on cough reflex sensitivity in asthmatics. *J. Asthma* 1999; 36: 265–270.
159. *Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. et al.* Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
160. *Manap R.A., Wright C.E., Gregory A. et al.* The antitussive effect of dextromethorphan in relation to CYP2D6 activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 382–387.
161. *Coulter D.M., Edwards I.R.* Cough associated with captopril and enalapril. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 294: 1521–1523.
162. *Mulrennan S., Wright C., Thompson R. et al.* Effect of salbutamol on smoking related cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17: 127–131.
163. *Dicpinigaitis P.V.* Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003; 123: 685–688.
164. *Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. et al.* Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005; 60: 282–287.
165. *Eccles R., Morris S., Jawad M.* Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 17: 175–180.
166. *Eccles R.* The powerful placebo in cough studies? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 303–308.
167. *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* 2002; 120: 1121–1128.
168. *Morice A.H., Kastelik J.A.* Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901–907.
169. *Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K. et al.* Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: correlation and the effect of fundoplication. *Respiration* 2002; 69: 434–439.
170. *Harding S.M.* Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am. J. Med.* 2003; 115 (suppl. 3A): 39S–44S.

Поступила 21.10.08
УДК 616.24-008.41-07

К.А.Попова, С.Н.Авдеев, Г.В.Неклюдова

Сравнение эффективности режимов неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

К.А. Popova, S.N. Avdeev, G.V. Neklyudova

Comparison of efficacy of non-invasive lung ventilation modes in decompensated chronic heart failure

Summary

There was a comparative randomized cross-over controlled trial of two non-invasive lung ventilation (NIV) modes – CPAP and BiPAP – which assessed their impact on the central haemodynamics in inpatients with decompensated chronic heart failure (CHF). Inclusion criteria were exacerbation of CHF in patients with ischaemic heart disease or dilated cardiomyopathy, left ventricular (LV) ejection fraction (EF) < 35 %, NYHA functional classes III–IV, age > 40 years, worsening of dyspnea not longer that for 7 days before entering the trial, orthopnoea, radiologically confirmed cardiomegalia and venous stasis. The trial involved 19 patients (11 males, 8 females) with decompensated CHF, the mean age, 56.11 ± 11.91 years, the mean body-mass index, 27.67 ± 6.14 kg/m². The patients were randomly divided to receive either CPAP 7.5 mm H₂O or BiPAP (PS / PEEP) 10 / 5 mm H₂O. While using BiPAP mode for 30 min, respiratory rate (RR) and heart beat rate (HBR) decreased ($p < 0.01$ for both), EF and stroke volume increased ($p < 0.01$ for both), systolic pulmonary artery pressure (PAPsyst), tricuspid and mitral regurgitation reduced ($p < 0.05$ for all). The Tei index reflecting the global systolo-diastolic myocardial function, significantly improved ($p < 0.05$). The CPAP mode of NIV also resulted in RR ($p < 0.05$) and HBR ($p < 0.01$) reduction and improvement in haemodynamics but the Tei index has not changed significantly. Therefore, both CPAP and BiPAP modes significantly improved cardiac haemodynamics in patients with exacerbation of CHF but BiPAP mode more markedly effects the integral index of systole-diastolic LV function.

Key words: non-invasive lung ventilation, chronic heart failure, CPAP, BiPAP, cardiac haemodynamics, Tei index.

Резюме

Было проведено сравнительное рандомизированное перекрестное контролируемое исследование режимов неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) – CPAP и BiPAP – для сравнения их влияния на показатели центральной гемодинамики у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Критериями включения в исследование больных, госпитализированных в стационар, были: декомпенсация ХСН, возникшая на фоне ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии; фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) < 35; III–IV функциональные классы по NYHA; возраст > 40 лет; нарастание одышки в течение периода < 7 дней и ортопноэ; рентгенографические признаки кардиомегалии и венозного застоя. В исследование были включены 19 пациентов (11 мужчин и 8 женщин) с декомпенсацией ХСН. Средний возраст – 56,11 ± 11,91 года, средний индекс массы тела – 27,67 ± 6,14 кг/м². Больные случайным методом были рандомизированы, после чего им проводилась НВЛ в режиме CPAP – 7,5 см вод. ст. или BiPAP (PS / PEEP) – 10 / 5 см вод. ст. При проведении НВЛ в режиме BiPAP в течение 30 мин отмечалось достоверное снижение частоты дыхания (ЧД) и сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,01$), увеличение фракции выброса ($p < 0,01$) и ударного объема ($p < 0,01$), уменьшение систолического давления в легочной артерии ($p < 0,05$), снижение трикуспидальной и митральной регургитации ($p < 0,05$) и положительные изменения индекса Tei ($p < 0,05$), отражающего глобальную систоло-диастолическую функцию миокарда. При проведении НВЛ в режиме CPAP также отмечалось снижение ЧД ($p < 0,05$), ЧСС ($p < 0,01$), улучшение гемодинамических показателей, однако изменение индекса Tei не являлось достоверным.

Таким образом, режимы НВЛ CPAP и BiPAP достоверно улучшают показатели сердечной гемодинамики у больных с декомпенсацией ХСН, однако BiPAP более значимо влияет на интегральный индекс систоло-диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, хроническая сердечная недостаточность, CPAP, BiPAP, сердечная гемодинамика, индекс Tei.

Под острой сердечной недостаточностью (СН) принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока (с гипотонией, олигурией и т. д.), которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда – прежде всего, острого инфаркта миокарда (ОИМ). Для хронической формы СН характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и признаков [1].

По данным Фремингемского исследования, 5-летняя летальность среди мужчин после появления СН достигала 62 %, среди женщин – 42 % [2]. Результаты более поздних эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что СН отмечается не менее чем у 1 % взрослого населения, а среди лиц старше 75 лет – у 10 %. Ежегодно число вновь диагностируемых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди лиц в возрасте 35–65 лет составляет 3 случая на 1 000 человек, а в группе ≥ 65 лет – 10 на 1 000 человек [3, 4]. Количество пациентов с ХСН постоянно растет [5, 6]. В течение 1 года

умирают 50 % больных ХСН, перенесших отек легких, а после кардиогенного шока, сопровождающегося гипотонией, летальность уже в течение 1-й нед. составляет 50–85 % [7].

Современная терапия ХСН направлена на усиление сократительной функции миокарда, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце, нормализацию водно-электролитного баланса и включает широкое использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторов, статинов, сердечных гликозидов, мочегонных препаратов [8–10]. Однако ХСН часто остается рефрактерной к применению "стандартной" терапии [11].

В последние годы возрос интерес к респираторной поддержке с помощью масок – неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) – у больных СН. В настоящее время наиболее изучено применение НВЛ, особенно масочной CPAP-терапии с применением спонтанного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), для лечения кардиогенного отека легких (КОЛ). Показано, что НВЛ у таких больных позволяет улучшить клинические проявления, показатели центральной гемодинамики, уменьшить потребность в интубации трахеи (ИТ) и снизить летальность [12, 13]. Кроме того, есть данные, что НВЛ может быть эффективна у пациентов с ХСН в сочетании с ночными нарушениями дыхания [14]. Несмотря на то, что масочная CPAP-терапия признана "золотым стандартом" терапии больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне тяжелого КОЛ [15–17], по-прежнему остается открытым вопрос о целесообразности использования других режимов НВЛ, например 2-уровневого положительного давления в дыхательных путях (BiPAP), у больных как с острой СН, так и с декомпенсацией ХСН. Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности режимов НВЛ – CPAP и BiPAP – с точки зрения влияния на показатели центральной гемодинамики у больных с декомпенсацией ХСН.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании участвовали больные с декомпенсацией ХСН. Все они соответствовали следующим критериям:

- госпитализация в стационар;
- возраст > 40 лет;
- снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 35 %;
- III и IV классы ХСН по *New York Heart Association* (NYHA);
- выраженное нарастание одышки в последние 7 дней и ортопноэ;
- рентгенографические признаки кардиомегалии и венозного застоя в легких.

Критериями исключения из исследования были:

- клапанные пороки и другие причины ХСН, кроме ишемической болезни сердца и дилатационной кардиомиопатии;
- больные с нарушениями сознания;

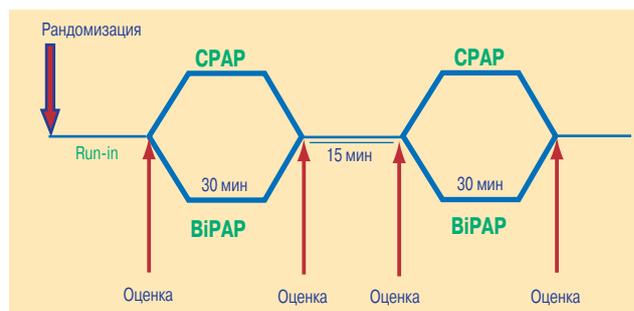


Рис. 1. Дизайн исследования

- нестабильная стенокардия, ОИМ в ближайшие 2 нед.;
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., ЧСС < 40 мин⁻¹, ЧСС > 150 мин⁻¹);
- сочетанные заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмония), а также заболевания, которые оказывали определяющее влияние на прогноз больных, – генерализованные злокачественные заболевания, нарушения мозгового кровообращения.

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным, сравнительным, перекрестно-контролируемым. Больные случайным методом были рандомизированы, после чего им проводилась НВЛ в режиме CPAP 7,5 см вод. ст. или BiPAP 10 / 5 см вод. ст. (рис. 1). Пациенты получали НВЛ посредством респиратора VPAP III (*ResMed Ltd.*, Австралия) через носовую маску *Ultra-mirage* (*ResMed Ltd.*, Австралия). Сначала применялся один из режимов НВЛ в течение 30 мин, после чего 15 мин пациенты отдыхали, а затем проводилась НВЛ в другом режиме. В конце каждого сеанса НВЛ оценивались клиническая картина и параметры гемодинамики. Все больные до начала исследования были тщательно проинструктированы о правильном проведении сеансов НВЛ.

Измерения

Оценка гемодинамики выполнялась методом доплер-эхокардиографии на ультразвуковых анализаторах *Logic-500* (*General Electric*, США) и *Esaote Megas* (*Biomedica*, Италия). Исходно и после НВЛ в каждом режиме анализировали систолическую функцию миокарда ЛЖ по конечно-систолическому объему (КСО) и конечно-диастолическому объему (КДО), фракции выброса (ФВ), ударному объему (УО). Кроме того, на основании анализа митрального кровотока рассчитывали интегральный индекс систоло-диастолической функции левого желудочка – индекс Tei (синоним – *myocardial performance index*, MPI) [18]. Индекс Tei рассчитывали по формуле:

$$MPI = (ICT + IRT) / ET,$$

где ICT – время изоволюмического сокращения левого желудочка, IRT – время изоволюмической релаксации левого желудочка, ET – время выбро-

Таблица 1
Исходные демографические, клинические признаки, показатели центральной гемодинамики у больных с ХСН (n = 19)

Признаки	M ± SD
Возраст, лет	56,11 ± 11,91
Пол (м / ж)	11 / 8
Длительность заболевания, лет	4,33 ± 2,63
ИМТ, кг / м ²	27,67 ± 6,14
ЧДД, мин ⁻¹	23,67 ± 4,09
ЧСС, мин ⁻¹	104,11 ± 12,49
ФВ, %	32,00 ± 4,44
КДО, мл	220,56 ± 113,34
КСО, мл	156,78 ± 92,07
УО, мл	63,78 ± 24,28
СДЛА, мм рт. ст.	49,11 ± 8,18
МР, мм рт. ст.	76,78 ± 14,87
ТР, мм рт. ст.	37,22 ± 6,82
Индекс Tei	0,63 ± 0,13
ЛСС, ед. Вуда	4,05 ± 1,78

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧДД – частота дыхательных движений, КДО – конечно-диастолический объем, МР – митральная регургитация, ТР – трикуспидальная регургитация, ПЖ – правый желудочек, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

са (рис. 2) [18]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивали в постоянно-волновом доплеровском режиме по методу *Yock* и *Popp* [19].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как $M \pm SD$. Достоверность различий одноименных показателей определялась при помощи парного t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи U-теста Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании участвовали 19 пациентов с декомпенсацией ХСН (11 мужчин и 8 женщин). В основ-

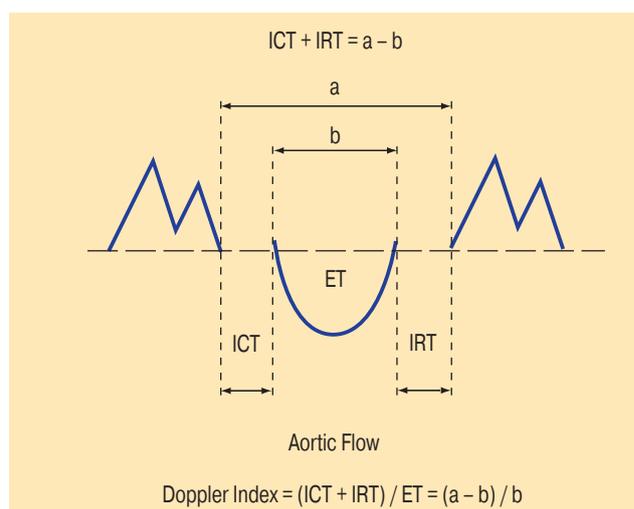


Рис. 2. Способ оценки индекса Tei

ном это были больные среднего и пожилого возраста, средний возраст – $56,1 \pm 11,9$ года. Согласно классификации СН NYHA, у 11 человек был определен III функциональный класс ХСН, у 8 – IV функциональный класс. У всех больных были тахикардия и тахипноэ (табл. 1). ХСН у них характеризовалась выраженным снижением показателей центральной гемодинамики, повышением СДЛА и дилатацией камер ЛЖ (табл. 1).

При проведении НВЛ в режиме ViPAP (10 / 5 см вод. ст.) через носовую маску в течение 30 мин отмечались достоверное снижение ЧДД и ЧСС (рис. 3, 4), улучшение оцениваемых показателей центральной гемодинамики и положительные изменения индекса Tei (табл. 2). При НВЛ в режиме CPAP (7,5 см вод. ст.) регистрировались статистически значимое изменение ЧДД и ЧСС (рис. 3, 4), увеличение ФВ и УО, сокращение камер ЛЖ, уменьшение потоков МР и ТР, снижение СДЛА и ЛСС, однако изменение индекса Tei не было статистически достоверным (табл. 2).

Обсуждение

Респираторная поддержка с помощью масок, в частности CPAP-терапия, с успехом используется в лечении КОЛ в течение многих 10-летий [15, 16, 20].

Таблица 2
Динамика изменений клинических признаков и показателей центральной гемодинамики у больных с ХСН на фоне НВЛ (n = 19)

Признаки	1-я оценка (исходно)	Режим ViPAP	2-я оценка (исходно)	Режим CPAP
ФВ, %	32,00 ± 4,44	37,33 ± 7,12**	32,22 ± 3,67	35,67 ± 5,98*
КДО, мл	220,56 ± 113,34	192,56 ± 97,40**	219,44 ± 11,79	197,33 ± 101,43**
КСО, мл	156,78 ± 92,07	121,33 ± 75,61**	156,56 ± 91,15	125,89 ± 77,02**
УО, мл	63,78 ± 24,28	72,56 ± 24,05**	62,89 ± 23,97	71,44 ± 27,14**
СДЛА, мм рт. ст.	49,11 ± 8,18	42,88 ± 9,17*	48,89 ± 8,13	43,88 ± 10,11*
МР, мм рт. ст.	76,78 ± 14,87	65,11 ± 11,63**	75,00 ± 14,49	69,56 ± 14,04*
ТР, мм рт. ст.	37,22 ± 6,82	31,50 ± 6,41*	37,11 ± 6,62	32,63 ± 6,41*
Индекс Tei	0,63 ± 0,13	0,56 ± 0,07*	0,62 ± 0,14	0,57 ± 0,15
ЛСС, ед. Вуда	4,05 ± 1,78	3,39 ± 1,42*	3,94 ± 1,54	3,17 ± 1,15*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

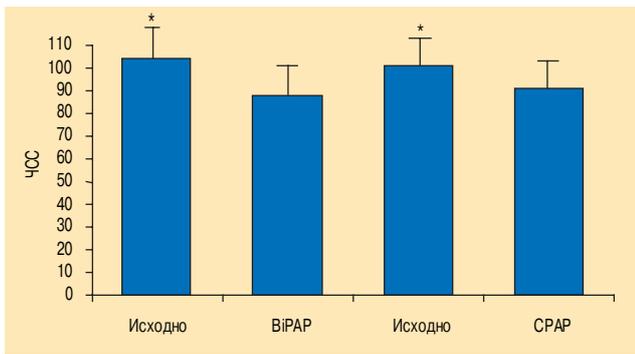


Рис. 3. Динамика изменений ЧСС на фоне проводимой терапии у больных с декомпенсацией ХСН
Примечание: * – $p < 0,01$.

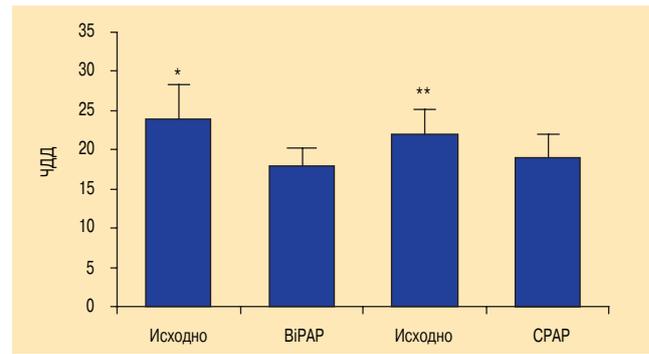


Рис. 4. Динамика изменений ЧДД на фоне проводимой терапии у больных с декомпенсацией ХСН
Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

Первые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых изучалась эффективность масочной CPAP у больных с тяжелым КОЛ, позволили сделать вывод, что эта терапия способна значительно уменьшить число ИТ: 0 % vs 35 % ($p < 0,005$) [21] и 18 % vs 43 % ($p < 0,01$) [22]. Кроме того, практически все проведенные исследования показали, что у больных КОЛ CPAP-терапия, по сравнению с кислородотерапией, приводит к более значимым положительным клиническим и функциональным изменениям, а именно: уменьшению тахипноэ, диспноэ и тахикардии, повышению парциального давления кислорода по отношению к содержанию кислорода на вдохе (PaO_2 / FiO_2), pH и снижению парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) [21–23]. По данным метаанализа *D. Pang et al.*, у пациентов с тяжелым КОЛ масочная CPAP-терапия приводила к достоверному снижению числа ИТ – на 26 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 13–38 %) и небольшому снижению летальности больных – на 6,6 % (95%-ный ДИ – 3–16 %) [24]. В настоящее время выполнено не менее 20 РКИ, подтвердивших высокую эффективность НВЛ при данной патологии. Часть этих работ была выполнена на базе отделений интенсивной терапии [22, 23, 25, 26], часть – на базе отделений неотложной терапии (аналог отечественного приемного отделения) [27–30], и несколько исследований были проведены на догоспитальном этапе [31–33].

Хотя масочная CPAP-терапия признана "золотым стандартом" терапии больных с ОДН на фоне тяжелого КОЛ [17], по-прежнему остается открытым вопрос о целесообразности использования при данной патологии других режимов НВЛ, например комбинации поддержки давления в дыхательных путях и положительного давления в конце выдоха (PSV / РЕЕР) или ViPAP. В сравнительных исследованиях было показано, что данные режимы, по сравнению с CPAP, более эффективно уменьшают нагрузку на аппарат дыхания, снижают работу дыхания и повышают дыхательный объем и минутную вентиляцию [34, 35]. В одном из первых РКИ, сравнивавших CPAP и ViPAP у больных с тяжелым КОЛ, было отмечено, что НВЛ в режиме ViPAP приводила к более быстрому уменьшению одышки и улучшению параметров газообмена, однако число новых случаев ОИМ оказалось выше в группе ViPAP (71 % vs 31 %;

$p = 0,06$) [36]. Эта тревожная тенденция была вновь отмечена в другом РКИ, сравнивавшем эффективность ViPAP с высокими дозами нитратов (число новых ОИМ в группах НВЛ и контроля: 55 % vs 10 %; $p = 0,006$) [37]. Последующий детальный анализ данных исследований показал, что такое различие в количестве инфарктов миокарда было связано с неадекватной рандомизацией больных: большее число больных с повышенным уровнем трансаминаз и коронарными болями было включено в группу ViPAP.

В одном из недавно опубликованных РКИ специально изучались возможности развития ОИМ на фоне CPAP и режима PSV / РЕЕР [28]. В нем участвовали 46 больных с КОЛ, которые были рандомизированы в группы CPAP (10 см вод. ст.) и PSV / РЕЕР (15 / 5 см вод.ст.). Как оказалось, по числу развития ОИМ 2 группы больных с КОЛ практически не различались (13,6 % vs 8,3 %), т. е. режим поддержки давлением сам по себе не приводит к развитию такого осложнения. Кроме того, PSV / РЕЕР и CPAP оказались одинаково эффективны в отношении улучшения показателей $PaCO_2$, pH, сатурации артериальной крови кислородом и разрешения тахипноэ и не отличались по таким конечным точкам, как ИТ и госпитальная летальность.

В мультицентровом РКИ *S. Nava et al.* в условиях отделения неотложной помощи сравнивали PSV / РЕЕР (10 / 5 см вод. ст.) и стандартную медикаментозную терапию у 130 больных с тяжелым КОЛ [38]. НВЛ приводила к более быстрому улучшению клинических и функциональных параметров, таких как тахипноэ, диспноэ, PaO_2 / FiO_2 , однако по числу таких событий, как ИТ, госпитальная летальность, длительность госпитализации, не было отмечено достоверных различий. Частота новых инфарктов миокарда также оказалась сходной в 2 группах больных (8 % vs 11 %; $p = 0,76$). В подгруппе больных с гиперкапнией ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) достоверно снизилось количество ИТ (6 % vs 28 %; $p = 0,015$). Авторы данного исследования пришли к выводу, что PSV / РЕЕР имеет преимущества у больных с КОЛ и гиперкапнией.

Недавно были представлены результаты нового метаанализа, выполненного на основании 19 РКИ [39]. Согласно совокупным данным, CPAP и НВЛ (PSV или ViPAP) приводят к достоверному снижению числа ИТ

на 20 % (95%-ный ДИ – 8–33 %) и 24 % (95%-ный ДИ – 4–44 %) и летальности больных на 17 % (95%-ный ДИ – 8–26 %) и 8 % (95%-ный ДИ – 1–15 %) соответственно.

В рандомизированном исследовании *A. Bellone et al.* сравнивали эффективность режимов СРАР и ВiРАР у 42 больных с III и IV функциональным классом СН по NYHA. Оба режима положительно влияли на показатели центральной гемодинамики – способствовали статистически значимому увеличению ФВ, снижению КДО и уменьшению МР [28].

Заключение

Несмотря на то, что оба режима вентиляции с успехом используются при КОЛ, недостаточно данных о применении НВЛ у больных с ХСН. Настоящее исследование наглядно продемонстрировало, что как СРАР, так и ВiРАР эффективны у пациентов с декомпенсацией ХСН. Оба режима оказались сопоставимы по своему влиянию на оцениваемые показатели и приводили к достоверному снижению ЧДД, ЧСС, увеличению ФВ и УО, сокращению камер ЛЖ, уменьшению потоков МР, ТР, СДЛА и ЛСС. Однако изменение индекса Te_i при применении СРАР не было статистически достоверным. Таким образом, ВiРАР можно считать более эффективным, т. к. он достоверно изменяет индекс Te_i , отражающий глобальную систоло-диастолическую функцию миокарда.

Литература

1. *Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревизивили А.Ш.* (от Общества специалистов по СН и секции по СН ВНОК). Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр). www.ossn.ru
2. *Francis G.S.* The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1989; 118: 642–648.
3. *Алмазов В.А., Шляхто Е.В.* Сердечная недостаточность. Современные тенденции терапии. *Харьк. мед. журн.* 1995; 2: 19–22.
4. *Мареев В.Ю.* Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 г. *Сердеч. недостатат.* 2004; 5: 25–32.
5. *Hart W., Rhodes G., McMurray J.* The cost effectiveness of enalapril in the treatment of chronic heart failure. *Brit. J. Med. Economics* 1993; 6: 91–98.
6. *Olivotto I., Dutka D.P., Ward S. et al.* Utility of Neuroendocrine activation in the assessment of chronic heart failure in elderly subjects. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 9.
7. *Peacock V.F., Albert N.M.* Observation unit management of heart failure. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2001; 19 (1): 39–41.
8. *Auerbach A.D., Hamel M.B., Califf R.M. et al.* Patient characteristics associated with care by a cardiologist among adults hospitalized with severe congestive heart failure. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2119–2125.
9. *Арутюнов Г.П., Розанов А.В.* Клинические исследования, завершившиеся в 2002 году, в свете кардиологического континуума. *Клин. фармакол. и тер.* 2003; 3: 20–24.
10. *Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н.* Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Серд. недостатат.* 2004; 1: 4–7.
11. *Chatterjee K.* Refractory heart failure – drugs and devices. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2227–2230.
12. *Pang D., Keenan S.P., Cook D.J., Sibbald W.J.* The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114: 1185–1192.
13. *Peters J.* Mechanical ventilation with PEEP – a unique therapy for failing hearts. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 778–780.
14. *Tkacova R., Hall M.J., Liu P.P. et al.* Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1549–1555.
15. *Poulton E.P., Oxon D.M.* Left-sided heart failure with pulmonary oedema: Its treatment with the "pulmonary plus pressure machine". *Lancet* 1936; 231: 981–983.
16. *Barach A.E.A.* Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Arch. Intern. Med.* 1938; 12: 981–983.
17. *Mehta S., Nava S.* Mask ventilation and cardiogenic pulmonary edema: "another brick in the wall". *Intensive Care Med.* 2005; 31: 757–759.
18. *Yock P.G., Popp R.L.* Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662.
19. *Tei C.* New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol.* 1995; 26: 135–136.
20. *Barach A.L., Martin J., Eckman M.* Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema and respiratory obstruction. *Proc. Am. Soc. Clin. Invest.* 1937; 16: 664–680.
21. *Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E. et al.* Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1825–1830.
22. *Lin M., Chiang H.T.* The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J. Formosan Med. Assoc.* 1991; 90: 736–743.
23. *Rasanen J., Heikkila J., Downs J. et al.* Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 296–300.
24. *Pang D., Keenan S.P., Cook D.J., Sibbald W.J.* The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114: 1185–1192.
25. *Takeda S., Nejima J., Takano T. et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ. J.* 1998; 62: 553–558.
26. *Lin M., Yang Y.F., Chiang H.T. et al.* Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1995; 107: 1379–1386.
27. *Crane S.D., Elliott M.W., Gilligan P. et al.* Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in

- emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg. Med. J.* 2004; 21: 155–161.
28. Bellone A., Barbieri A., Ricci C. et al. Acute effects of non-invasive ventilatory support on functional mitral regurgitation in patients with exacerbation of congestive heart failure. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1348–1350.
29. L'Her E., Duquesne F., Girou E. et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 882–888.
30. Park M., Sangean M.C., de Volpe M.S. et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2407–2415.
31. Craven R.A., Singletary N., Bosken L. et al. Use of bilevel positive airway pressure in out-of-hospital patients. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 1065–1068.
32. Kosowsky J.M., Stephanides S.L., Branson R.D., Sayre M.R. Prehospital use of continuous positive airway pressure (CPAP) for presumed pulmonary edema: a preliminary case series. *Prehosp. Emerg. Care* 2001; 5: 190–196.
33. Kallio T., Kuisma M., Alaspaa A., Rosenberg P.H. The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema. *Prehosp. Emerg. Care* 2003; 7: 209–213.
34. Ellis R.E., Bye P.T., Bruderer J.W., Sullivan C.E. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 148–152.
35. Chadda K., Annane D., Hart N. et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2457–2461.
36. Schlosshan D., Tan L.B., Sapsford R.J., Elliott M.W. The effect of positive airway pressure on cardiac performance and respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 475s.
37. Mehta S., Jay G.D., Woolard R.H. et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 620–628.
38. Sharon A., Shpirer I., Kaluski E. et al. High dose intravenous isosorbide dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 832–837.
39. Nava S., Carbone G., Dibattista N. et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter, randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1432–1437.
40. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Noninvasive positive pressure airway support in cardiogenic pulmonary edema (CPE), continuous positive airway pressure (CPAP) versus noninvasive ventilation (NIV): A systematic review. In: Program and abstracts of the 100th ATS congress, May 24, 2005, San Diego. San Diego; 2005. Poster 301.

Информация об авторах

Попова Ксения Александровна – к. м. н., научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: xenia.pорова@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Неклюдова Галина Васильевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: nekludova_gala@mail.ru

Поступила 09.02.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.12-008.46-036.12-07:616.24-092

О.В.Милютина, Е.Н.Чичерина

Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией

Кафедра внутренних болезней ГОУ ВПО "Кировская государственная медицинская академия Росздрава": 610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112

O.V.Milutina, E.N.Chicherina

Role of chronic inflammation for atherosclerosis progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension

Summary

The purpose of the present trial was to study impact of Simvastatin on CRP and intima-media complex thickness of the common carotid arteries in patients with COPD and concurrent hypertension. Twelve patients with COPD and concurrent hypertension were studied and 21 patients were included in the control group. CR and plasma lipids were measured and Doppler echocardiography of vessels was performed. After 6 months of treatment with Simvastatin, CRP level and the intima-media complex thickness of the common carotid arteries have been significantly reduced.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, C-reactive protein, intima-media complex thickness of the common carotid arteries.

Резюме

Целью исследования явилось изучение влияния симвастатина на уровень С-реактивного белка (СРБ) и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Были обследованы 12 больных ХОБЛ в сочетании с АГ и 21 пациент из группы сравнения. Проведены доплерографическое исследование сосудов, определение уровня СРБ, оценка липидного спектра. На фоне лечения симвастатином у больных ХОБЛ в сочетании с АГ в течение 6 мес. получена достоверная динамика снижения уровня СРБ и толщины КИМ общих сонных артерий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, С-реактивный белок, комплекс интима-медиа общих сонных артерий.

В основе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхоконстрикторных реакций [1]. Его развитие во многом определяется состоянием иммунной системы.

Маркерами системного воспаления при ХОБЛ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), хемокин интерлейкин-8 (IL-8) и др. [2]. При ХОБЛ уровень этих маркеров увеличивается не только в легких, но и в периферической крови, что указывает на системное воспаление [3]. Содержание СРБ, фибриноген и TNF- α при стабильной ХОБЛ оказывается значительно более повышенным, по сравнению со здоровыми лицами [4, 5]. *W.Q.Gan et al.* отметили рост уровня сывороточного СРБ у пациентов с ХОБЛ и выявили его связь с риском развития сердечно-сосудистых событий [6]. СРБ является наиболее изученным маркером воспаления. Высокая концентрация системных маркеров воспаления ассоциирована с атеросклерозом и его осложнениями [7]. Во мно-

гих исследованиях показано активное участие СРБ в развитии атеросклероза [8], однако остается неясным, играет ли он прямую или опосредованную роль в прогрессировании атеросклероза. СРБ, являясь основным белком воспаления, может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т.е. увеличивать воспалительный каскад [9]. Все эти изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбообразованию.

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, выше, чем у холестерина и ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня СРБ возрастает по мере увеличения содержания других факторов риска (холестерина, фибриногена, гомоцистеина и др.). Согласно данным Фрамингемского исследования (2003), концентрации СРБ < 1 мг/л, 1–3 мг/л и > 3 мг/л соответствуют низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [10].

И.В.Тихонова и соавт. обнаружили, что в сыворотке крови больных ХОБЛ в стадии обострения

происходит многократное (в 10–500 раз) увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , интерферона- γ) по сравнению с условно здоровыми исследуемыми, а концентрация СРБ повышается в 2–3 раза. Значительно возрастает количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови, что свидетельствует об остром характере воспалительного процесса, сопровождающегося нарушением эндотелиальной функции сосудов. В стадии ремиссии происходит достоверное снижение маркеров воспаления, однако оно остается значительно выше нормы, что свидетельствует о персистенции скрытого хронического воспаления в респираторной системе [11]. Следовательно, повышение СРБ у больных ХОБЛ, особенно при тяжелом течении, связано с повышенным риском развития кардиальных событий.

Цель данной работы – изучить влияние симвастатина на системное воспаление и состояние эндотелия общих сонных артерий у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

Обследованы 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин) с ХОБЛ I–II стадий (GOLD, 2006) в фазе ремиссии в сочетании с АГ. Средний возраст составил 62,1 \pm 9,1 года, стаж ХОБЛ – 11,4 \pm 7,0 лет, стаж АГ – 13,5 \pm 6,2 года. Для контроля были набраны 3 группы сравнения. 1-ю группу составили 11 пациентов с изолированным течением АГ (средний возраст – 47,5 \pm 8,4 года, стаж АГ – 5,4 \pm 4,4 года), 2-ю – 10 больных с изолированной ХОБЛ (средний возраст – 51,8 \pm 4,6 года, стаж ХОБЛ – 12,7 \pm 5,9 года). В 3-ю группу были включены 10 практически здоровых лиц, не имевших сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний (средний возраст – 49,6 \pm 5,3 года).

Из исследования были исключены пациенты с III стадией АГ, симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов, всеми клиническими формами ишемической болезни сердца, декомпенсированным легочным сердцем, сахарным диабетом, печеночной и почечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения.

Всем пациентам энзиматическим колориметрическим методом определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС_{лпвп}). Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фривальда:

$$\begin{aligned} \text{ХС}_{\text{лпнп}} &= \text{ОХС} - (\text{ХС}_{\text{лпвп}} + \text{ХС}_{\text{лпнп}}), \\ \text{ХС}_{\text{лпнп}} &= \text{ТГ} \times 0,46, \\ \text{ИА} &= (\text{ОХС} - \text{ХС} \times \text{ЛПВП}) / \text{ХС} \times \text{ЛПВП}, \end{aligned}$$

где ХС_{лпнп} – холестерин липопротеидов очень высокой плотности, ИА – индекс атерогенности.

У всех больных ХОБЛ в сочетании с АГ было выявлено повышение уровня ОХС до 5,0 \pm 0,8 ммоль/л, и поэтому на фоне гипотензивной терапии (лизиноприл в дозе 2,5–10 мг в сутки) они в течение 6 мес. получали симвастатин в дозе 20 мг в сутки.

У всех пациентов оценивали толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных артерий и уровня СРБ как исходно, так и через 3 и 6 мес. терапии симвастатином.

Уровень СРБ определяли количественным методом на аппарате *Integra-700* (Cobas Integra Roche, Швейцария) в интервале от 1 до 10 мг/л (турбидиметрический метод). Толщину КИМ измеряли в области бифуркации общей сонной артерии с правой и левой стороны на аппарате *Philips En Vizor* (США) линейным датчиком с частотой 7 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ *Microsoft Excel* и *Biostat*. Достоверность результатов лечения оценивали при помощи критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Достоверных различий показателей липидного спектра, полученных методом ферментного анализа, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и в группах сравнения выявлено не было (табл. 1), но следует подчеркнуть, что ИА во всех обследуемых группах был выше границ условной нормы (> 3,0), включая группу контроля.

Анализ уровня СРБ показал, что у больных с изолированным течением АГ его значение составило

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей липидного спектра, СРБ и толщины КИМ общих сонных артерий у больных ХОБЛ и АГ

Показатель	Контроль (n = 10)	АГ (n = 11)	ХОБЛ (n = 10)	ХОБЛ и АГ (n = 12)	p
ОХС, ммоль/л	4,5 \pm 1,1	5,2 \pm 1,3	4,9 \pm 0,8	5,0 \pm 0,8	0,773
ТГ, ммоль/л	1,4 \pm 0,5	1,8 \pm 1,0	1,8 \pm 0,9	2,2 \pm 1,8	0,531
ХС _{лпвп} , ммоль/л	1,2 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5	0,320
ХС _{лпнп} , ммоль/л	2,6 \pm 1,2	3,4 \pm 1,1	3,1 \pm 0,7	2,9 \pm 1,1	0,625
ХС _{лпнп} , ммоль/л	0,7 \pm 0,2	0,8 \pm 0,5	0,8 \pm 0,4	1,1 \pm 0,9	0,342
ИА	3,1 \pm 1,7	4,1 \pm 1,6	4,6 \pm 1,7	5,1 \pm 2,1*	0,552
СРБ, мг/л	0,7 \pm 0,1	1,7 \pm 0,8*	6,8 \pm 1,2*, **	7,0 \pm 5,9*, **	0,917
КИМ, см	0,7 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2*, **	0,030*

Примечание: * – достоверность различий между показателями контрольной группы и группами сравнения; ** – достоверность различий между показателями группы с изолированным течением АГ и группой с изолированным течением ХОБЛ; p – достоверность различий между показателями в группе с изолированным течением ХОБЛ и в группе ХОБЛ в сочетании с АГ.

1,7 ± 0,8 мг/л, что достоверно выше, чем у здоровых лиц (0,7 ± 0,1 мг/л; $p < 0,0001$). У больных с изолированным течением ХОБЛ концентрация СРБ достигала 6,8 ± 1,2 мг/л, а при сочетании ХОБЛ с АГ — 7,0 ± 5,9 мг/л. При этом выявлено высокодостоверное повышение уровня СРБ при изолированном течении ХОБЛ ($p < 0,0001$) и при сочетании ХОБЛ с АГ ($p = 0,003$), в сравнении со здоровыми лицами, а также с пациентами с изолированным течением АГ ($p < 0,0001$ и $p = 0,008$ соответственно). Следует отметить, что значения СРБ в группе с изолированным течением ХОБЛ и сочетанной патологией ХОБЛ и АГ были сопоставимы ($p = 0,917$). Таким образом, судя по уровню СРБ, пациенты с ХОБЛ находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.

Толщина КИМ общих сонных артерий была достоверно больше у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, в сравнении как с группой контроля ($p < 0,001$), так и с группами с изолированным течением АГ ($p < 0,001$) и ХОБЛ ($p = 0,030$).

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий выявило стенозирование просвета общих сонных артерий до 20–35 % у 33 % больных ХОБЛ в сочетании с АГ. При изолированном течении ХОБЛ таких пациентов было 20 % ($p = 0,198$). У больных АГ изолированного течения при доплерографии сосудов таких изменений не выявлено.

В ходе корреляционного анализа установлена прямая достоверная зависимость между повышением уровня СРБ и толщиной КИМ у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ ($p = 0,05$), а у больных с изолированным течением ХОБЛ данная связь отсутствовала ($p = 0,174$).

Лечение симвастатином в дозе 20 мг в сутки все больные ХОБЛ в сочетании с АГ переносили хорошо, побочных явлений не наблюдалось ни у одного из них. Достоверного снижения показателей липидного спектра на фоне 6-месячной терапии не произошло (табл. 2).

В то же время уже через 3 мес. терапии у пациентов с сочетанной патологией уровень СРБ снижался до 2,13 ± 2,29 мг/л ($p = 0,05$), а через 6 мес. лечения — до 1,65 ± 0,21 мг/л ($p = 0,040$). Применение симва-

статина сопровождалось уменьшением толщины КИМ общих сонных артерий через 3 мес. терапии до 1,02 ± 0,56 см ($p = 0,078$), а через 6 мес. — достоверным ее сокращением до 0,89 ± 0,29 см ($p = 0,018$).

Как известно, инициирующим фактором развития атеросклеротического процесса является первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками [12]. Важными факторами первичного повреждения эндотелия являются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и / или аутоиммунные реакции, вызывающие воспалительные изменения в сосудистой стенке [13].

Заключение

1. Течение ХОБЛ в сочетании с АГ сопровождается повышением уровня СРБ, что является свидетельством системного воспаления, которое вызывает прогрессирование атеросклероза.
2. Применение симвастатина уже в дозе 20 мг в сутки у больных ХОБЛ в сочетании с АГ достоверно уменьшает уровень СРБ и толщину КИМ общих сонных артерий, тем самым снижая риск сердечно-сосудистых событий при данной сочетанной патологии.

Литература

1. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 515–548.
2. Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877–879.
3. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
4. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
5. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
6. Gan W.Q., Paul Man S.F., Sin D.D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–564.
7. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203–214.
8. Kinlay S., Selwyn A.P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (suppl. 4A): 9B–13B.
9. Verma S., Li S.H., Badiwala M. V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
10. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.

Таблица 2

Влияние симвастатина на показатели липидного спектра, уровень СРБ и КИМ общих сонных артерий у больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	5,0 ± 0,8	5,0 ± 1,6	4,8 ± 1,2
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 1,8	1,7 ± 1,4	1,5 ± 0,8
ХС _{лвп} , ммоль/л	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
ХС _{лнп} , ммоль/л	2,9 ± 1,1	3,03 ± 1,1	3,0 ± 1,5
ХС _{лнп} , ммоль/л	1,1 ± 0,9	0,8 ± 0,7	0,6 ± 0,4
ИА	5,1 ± 2,1	3,6 ± 2,2	3,5 ± 1,8
СРБ, мг/л	7,0 ± 5,9	2,13 ± 2,29*	1,65 ± 0,21**
КИМ, см	1,0 ± 0,2	1,02 ± 0,56	0,89 ± 0,29**

Примечание: * – достоверность различий между показателями до лечения симвастатином и через 3 мес. терапии, ** – достоверность различий между результатами до лечения симвастатином и через 6 мес. терапии.

11. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2008; 1: 57–61.
12. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. Special report. Arterioscler Tromb 1994; 14: 840–856.
13. Gurevich V.S. Influenza autoimmunity and atherogenesis. Autoimmun. Rev. 2005; 4 (2): 101–105.

Информация об авторах

Милютина Ольга Васильевна – ассистент кафедры внутренних болезней Кировской государственной медицинской академии; тел.: (332) 60-40-38

Чичерина Елена Николаевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней Кировской государственной медицинской академии; тел.: (332) 60-40-38

Поступила 27.03.09

© Милютина О.В., Чичерина Е.Н., 2009

УДК 616.24-036.12-06:616.13-004.6

Л.А.Шпагина, О.Н.Герасименко, И.С.Шпагин, М.А.Зуева

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени

Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52

L.A.Shpagina, O.N.Gerasimenko, I.S.Shpagin, M.A.Zueva

Endothelial dysfunction and vascular remodeling in co-morbidity of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic goals

Summary

The aim of this study was to investigate systemic mechanisms of endothelial dysfunction and vascular remodeling in co-morbidity of essential hypertension (EH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to optimize treatment of such patients.

The study involved 184 patients with EH and COPD and used special laboratory, functional, and ultrasonic methods. Structural and functional status of endothelium and peripheral vessels has been studied using a model of EH and COPD co-morbidity. Treatment of the patients was included telmisartan and Seretid. Reduction in NO, increase in endothelin-1 and Villebrandt's factor, activation of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and hyperhomocysteinemia were found to be important factors contributing to systemic mechanisms of endothelial dysfunction and remodeling of peripheral vessels. Therapy with telmisartan and Seretid for 6 months in the patients with EH and COPD allowed reduction in severity of endothelial disorders and vascular remodeling along with significant clinical improvement.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, vascular remodeling, endothelial dysfunction, efficacy of treatment.

Резюме

Целью исследования было изучение системных механизмов эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и оптимизирование лечения больных.

Исследование, включающее в себя специальные лабораторные, функциональные и ультразвуковые методы, проведено у 184 больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Изучено структурно-функциональное состояние эндотелия и периферических сосудов на модели АГ в сочетании с ХОБЛ. Оптимизировано лечение больных с использованием телмисартана и Серетиды (*GlaxoSmithKline*). Доказано, что в системных механизмах эндотелиальной дисфункции и ремоделирования периферических сосудов важную роль играют снижение NO, повышение эндотелина-1 и фактора Виллебранда, активация провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и гипергомоцистеинемия. Лечение телмисартаном и сальметеролом / флутиказона пропионатом в течение 6 мес. у больных АГ в сочетании с ХОБЛ позволяет, наряду с выраженным клиническим улучшением, уменьшить степень выраженности эндотелиальных нарушений и ремоделирования сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, эффективность лечения.

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов являются важными механизмами формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) существенно осложняет своевременную диагностику и лечение, что является актуальной проблемой общей клинической практики и пульмонологии [1, 2].

Установлено, что частота АГ в сочетании с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [3]. Патогенетическая связь этих заболеваний определяется вовлечением сердечно-сосудистой системы с последующим формированием легочной гипертензии и гипертрофии сердца [4, 5]. Актуальность данной проблемы обусловлена необходимостью прогнозирования и развития патологического процесса в направлении формирования ХОБЛ или развития АГ

и ее осложнений. В то же время единые патогенетические механизмы поражения периферических сосудов, в т. ч. бронхопульмональных и сердца, позволяют наметить у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ новые терапевтические мишени для терапии, которая позволит улучшить течение и прогноз этих заболеваний.

Попытка активного лекарственного воздействия на одно заболевание во многих случаях сопряжена с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанной патологии [2]. Так, некоторые препараты, снижающие артериальное давление (АД), могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ — усиливать кашель, ухудшать бронхиальную проходимость, что требует замены препарата уже на фоне развившейся ятрогенной патологии. Использование лекарственных средств для коррекции эндотелиальной дисфункции, снижения сосудистой ремодуляции и повышения эффективности лечения больных

АГ, сочетающейся с ХОБЛ, является перспективным направлением разработки эффективной лекарственной терапии.

Материалы и методы

Комплексное клинико-функциональное и лабораторное исследование было проведено в условиях терапевтического отделения на базе МУЗ "Городская клиническая больница № 2" (Новосибирск). В нем участвовали 184 человека.

Все обследованные были разделены на 3 группы. В 1-ю вошли 75 больных АГ I–II степени (II–III степени риска), средний возраст – $47,0 \pm 2,4$ года. 2-ю группу составили 72 пациента с АГ I–II степени (II–III степени риска) в сочетании с ХОБЛ II стадии, средний возраст – $47,6 \pm 2,1$ года.

Контрольная группа была сформирована из 37 практически здоровых человек, средний возраст – $47,5 \pm 2,2$ года.

Критериями включения в исследование были:

- артериальная гипертензия II стадии (II–III степени риска, согласно рекомендациям ВНОК 2004 г.);
- тяжелая ХОБЛ III стадии (GOLD, 2003 г.);
- согласие больного участвовать в исследовании;
- способность пациента адекватно оценивать свое состояние.

У всех больных оценивался фактор табакокурения: в исследовании участвовали пациенты с индексом курения >10 пачек / лет, достоверных различий по группам не выявлено. В исследование были включены больные с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) 30–49 %_{долж.}, увеличивающимся после пробы с сальбутамолом не более чем на 12 %, отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) < 70 % и отсутствием обострений в течение последних 4 нед.

В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови и мочи, определение глюкозы крови натощак, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевины, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводились исследование сосудов глазного дна, электрокардиограмма, эхокардиограмма, ультразвуковая доплерография периферических сосудов, аорты и ветвей, спирография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек. Все больные были осмотрены терапевтом, неврологом, офтальмологом и другими специалистами.

Для верификации обструктивных и рестриктивных изменений в бронхах применялась спирография. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась на спирографе *Microlab* (Германия).

Исследование проводилось в условиях относительного покоя в положении сидя. Измерялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), ФЖЕЛ (л), ОФВ₁ (л), ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) и максимальные объемные скорости после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Критериями исключения больных из исследования были: острые и хронические заболевания в стадии обострения; клинически выраженные формы ишемической болезни сердца; врожденные и приобретенные пороки сердца и сосудов; эндокринные болезни, прежде всего сахарный диабет; аллергические заболевания дыхательных путей; бронхоэктатическая болезнь; туберкулез легких; онкологические заболевания; признаки декомпенсации сердца.

Пациенты 1-й группы получали телмисартан (Микардис, *Boehringer Ingelheim*) в дозе 80 мг в сутки в течение 6 мес. Во 2-й группе больные получали дополнительно сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мульгидиск, *GlaxoSmithKline*) в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки и β_2 -агонист короткого действия по требованию в течение 6 мес.

Специальные методы исследования

Электрохемилюминесцентный метод определения в сыворотке крови цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина- 1β (IL- 1β) [6] выполнялся на приборе *Origen Analyzer (IGEN Inc. США)*. NO в сыворотке крови выявляли спектрофотометрическим способом [7].

Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов компании *Phoenix Pharmaceuticals Inc. (США)*, RIA 1217 (LKB, Швеция) [8].

Гомоцистеин в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, используя стандартные наборы *DGR Internarional Inc. (Германия)* [5].

Ультразвуковую доплерографию периферических артерий (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, заднеберцовых) выполняли на аппарате *Logic 400 (США)* методом 2-мерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени.

Состояние комплекса интима–медиа оценивалось по следующим параметрам: экзогенность, толщина (ТИМ), диаметр (Д), форма поверхности, однородность, ТИМ / Д (интегральный показатель ремоделирования сосудистой стенки, индекс, характеризующий степень утолщения интима–медиа).

Оценивались скоростные (V_{max}) параметры кровотока, определялись пульсаторный (PI) и резистивный (RI) индексы, характеризующие гемодинамические нарушения [4].

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.0, Stat Soft*. Использовался метод вариационной статистики: определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка (m), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи ≥ 2 признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше

табличных при уровне значимости $p < 0,05$. Высокой и средней корреляционную связь считали при $r = 0,3-1,0$.

Для анализа вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, в результате которого создавалась статистическая модель.

Результаты и обсуждение

Продолжительность АГ в 1-й и 2-й группах составила $4,5 \pm 0,6$ года и $4,4 \pm 0,7$ года соответственно. Длительность заболевания ХОБЛ во 2-й группе составила $13,5 \pm 1,5$ года, продолжительность курения — $17,8 \pm 1,7$ пачки / лет. Подробная характеристика АД больных представлена в табл. 1. В структуре АГ в 2 группах обследованных (табл. 2) не выявлены достоверные различия. Так, преобладал систолодиастолический вариант гипертензии в 76,8 % и 79,2 % случаев соответственно, при этом отмечено равномерное повышение систолического и диастолического АД. Другие варианты (диастолический и изолированный систолический) представлены в структуре АГ в меньшей степени. Различий в структуре АГ и в сочетании ее с ХОБЛ в обеих группах не выявлено.

Кроме того, с целью изучения особенностей АГ методом случайной выборки проведено суточное мониторирование АД в 1-й группе (22 человека) и во 2-й группе (20 человек). Были выделены следующие группы больных: *dipper* — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых суточный индекс составил 10–20 %, *non-dipper* — пациенты с недостаточным ночным падением АД (суточный индекс < 10 %), *over-dipper* — пациенты с чрезмерным падением АД ночью (суточный индекс > 20 %). Проанализированы типы ночного снижения АД (табл. 2).

Преобладали больные с недостаточным ночным снижением АД (*non-dippers*) — в 63,6 % и 60,0 % случаев в 1-й и 2-й группах соответственно.

Больные АГ в сочетании с ХОБЛ отмечали одышку при небольшой физической нагрузке, что по шкале MRC соответствует в среднем 3 баллам, в большинстве случаев имелся умеренный кашель (2 балла) с продукцией мокроты от малой до умеренной (1–2 балла). Потребность в короткодействующих бронхолитиках варьировалась от 2 до 6 раз в день, составляя в среднем около 3 раз. В ходе спирометрических исследований выявлено, что у больных АГ

Таблица 1
Уровень гемодинамического давления у обследованных (мм рт. ст.)

Артериальное давление	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Систолическое	$145,2 \pm 4,1^*$	$142,2 \pm 4,1^*$	$122,1 \pm 4,7^*$
Диастолическое	$98,2 \pm 2,1^*$	$97,4 \pm 1,6^*$	$85,4 \pm 2,2^*$
Среднее гемодинамическое	$112,3 \pm 1,2^*$	$110,7 \pm 1,1^*$	$101,3 \pm 1,2^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Варианты суточного мониторирования АД у обследованных (n)

Тип ночного снижения АД	1-я группа	2-я группа
<i>Dipper</i>	14	12
<i>Non-dipper</i>	6	5
<i>Over-dipper</i>	2	3

отмечалось лишь некоторое снижение показателя ЖЕЛ, в целом не выходящее за пределы нормы при нормальных значениях прочих параметров. Значимые нарушения вентиляционной функции легких отмечались у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. У них, по сравнению с пациентами контрольной и 1-й групп, было выражено снижение таких характеризующих бронхиальную проходимость показателей, как ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ (табл. 3).

В изученных группах больных были резко снижены пиковая объемная скорость (ПОС) и максимальные объемные скорости выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Падение МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ свидетельствовало об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Таким образом, во 2-й группе, по сравнению с 1-й и контрольной группами, регистрировались нарушения вентиляционной функции легких преимущественно обструктивного типа. Отмечалось также снижение ЖЕЛ, которое частично может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

С целью исследования процессов ремоделирования сосудов проведена оценка структурно-функционального состояния периферических артерий. При изучении структурно-функционального состояния периферических артерий были обнаружены различия между 2 группами пациентов (табл. 4). Так, в 1-й группе выявлены изменения преимущественно в плечевой артерии, индекс ТИМ / Д был в 2,36 раза выше контрольного значения ($p < 0,05$). Во 2-й группе индекс ТИМ / Д отличался в 2,81 раза и составил $0,31 \pm 0,05$ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом значения достоверно

Таблица 3
Показатели ФВД у обследованных (%долж.)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ФЖЕЛ	$89,5 \pm 1,9$	$65,6 \pm 2,1^*$	$94,3 \pm 1,3$
ОФВ ₁	$89,1 \pm 1,8$	$46,7 \pm 1,2^*$	$92,8 \pm 1,4$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$79,1 \pm 1,1$	$68,9 \pm 1,4^*$	$78,8 \pm 1,0$
ПОС	$87,9 \pm 1,8$	$58,7 \pm 2,2^*$	$91,6 \pm 1,7$
МОС ₂₅	$88,1 \pm 1,7$	$48,6 \pm 2,4^*$	$91,0 \pm 1,9$
МОС ₅₀	$87,1 \pm 1,9$	$46,2 \pm 2,2^*$	$92,2 \pm 1,8$
МОС ₇₅	$87,8 \pm 1,8$	$50,1 \pm 2,3^*$	$91,8 \pm 1,8$
СОС ₂₅₋₇₅	$87,7 \pm 2,0$	$51,4 \pm 2,3^*$	$91,4 \pm 1,6$
ЖЕЛ	$89,9 \pm 1,2$	$68,9 \pm 1,8^*$	$95,3 \pm 1,4$

Примечание: * — $p < 0,05$; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ

Таблица 4
Показатели ремоделирования периферических сосудов у обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ТИМ / Д	0,26 ± 0,03*	0,31 ± 0,05*,**	0,11 ± 0,03
RI	0,73 ± 0,01*	0,76 ± 0,01*	0,65 ± 0,04
PI	2,33 ± 0,02*	2,32 ± 0,02*	2,11 ± 0,03

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны при $p < 0,05$; ** – различия с 1-й группой достоверны при $p < 0,05$.

различались между группами ($p < 0,05$). Показатели сосудистого сопротивления достоверно отличались от контрольных величин: в 1-й группе RI был в 1,12 раза больше, чем в контрольной, – $0,73 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе он превышал в 1,17 раза значение в контрольной группе и составил $0,76 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). PI в исследуемых группах также был выше контрольных значений ($p < 0,05$), при этом достоверных различий между группами не выявлено.

Выявленные нарушения параметров сосудистого сопротивления в плечевой артерии в совокупности с изменением комплекса интима–медиа характеризовали степень выраженности ремоделирования сосудистой стенки и были наиболее значительными в группе больных АГ и ХОБЛ.

Учитывая важную роль эндотелия в процессах регуляции сосудистого тонуса, клеточном взаимодействии, поддержании гемостаза, пролиферации, а также в процессах ремоделирования сосудов, у обследуемых изучено содержание NO, эндотелина-1 и фактора Виллебранда (табл. 5). Так, в 1-й группе определено снижение NO в 1,6 раза на фоне повышения в 1,7 раза эндотелина-1 и фактора Виллебранда – в 1,5 раза ($p < 0,05$). У этих больных показано раннее нарушение функции эндотелия преимущественно за счет расстройства NO-зависимых механизмов вазодилатации.

Во 2-й группе также выявлялось изменение показателей сосудистого эндотелия. Так, зарегистрировано снижение NO в 1,7 раза и повышение эндотелина-1 в 2,4 раза, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено повышение фактора Виллебранда в 1,4 раза относительно контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о вовлечении в системный процесс сосудистых и клеточных механизмов гемостаза (табл. 5).

Таблица 5
Показатели функционального состояния эндотелия у обследованных

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
NO, мкг/мл	69,4 ± 1,1*	64,3 ± 1,2*	107,3 ± 1,5
Эндотелин-1, пг/мл	8,8 ± 0,6*	12,9 ± 0,4*	5,3 ± 0,5
Фактор Виллебранда в плазме, %	123,7 ± 1,6	132,4 ± 1,2*	90,8 ± 1,5

Примечание: * – $p < 0,05$.

Полученные данные указывают на нарушение эндотелиальных факторов у больных АГ с преимущественным угнетением NO – возможно, вследствие повышения окислительных процессов, при которых происходит повышенная генерация свободных радикалов, способных как повреждать эндотелиоциты, так и активно блокировать NO. Эндотелиальная дисфункция при сочетании АГ с ХОБЛ характеризуется более выраженными изменениями, активацией эндотелина-1 – вероятно, по причине повышенной генерации мощного фактора вазоконстрикции.

Учитывая важную роль цитокинов в формировании эндотелиальных нарушений, повреждении эндотелия и особое значение провоспалительных цитокинов в иммуновоспалительных механизмах, в т. ч. при сочетанном варианте АГ с ХОБЛ, изучено их содержание в сыворотке крови (рис. 1). У больных АГ выявлено усиление цитокиновой активности. Так, уровень TNF- α составил $40,21 \pm 1,23$ пкг/мл, что достоверно в 1,3 раза больше контрольного значения. Содержание IL-1 β в сыворотке крови больных АГ в среднем по группе составило $19,72 \pm 1,27$, что достоверно в 1,4 раза превышало контрольный показатель ($p < 0,05$). У пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ определена более выраженная активация цитокинов, значения TNF- α и IL-1 β были достоверно выше контрольных в 1,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Известно, что гомоцистеин играет важную роль в повреждении эндотелия, процессах ремоделирования сосудов, а гипергомоцистеинемия характеризуется как независимый фактор риска сосудистых осложнений при различных кардиоваскулярных заболеваниях. Его содержание было изучено у больных обеих групп сравнения. У пациентов с АГ содержание гомоцистеина было повышенным в 1,6 раза, по сравнению с контрольной группой, – $12,83 \pm 1,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлена более выраженная гипергомоцистеинемия, и значение гомоцистеина превышало контрольное в 1,8 раза, составляя $14,21 \pm 1,29$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

В связи с выявленными изменениями клинических параметров, эндотелиальных показателей, цитокинового статуса, гипергомоцистеинемии при сосу-

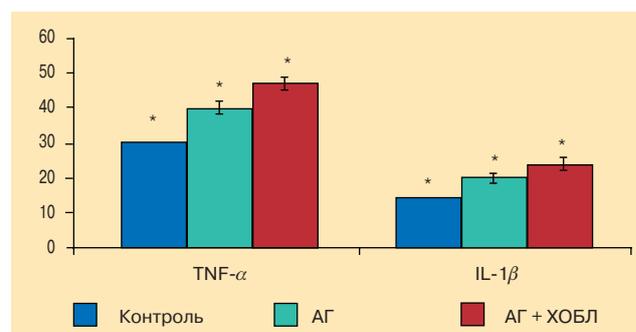


Рис. 1. Содержание цитокинов TNF- α и IL-1 β (пкг/мл) у обследованных пациентов
Примечание: * – $p < 0,05$.

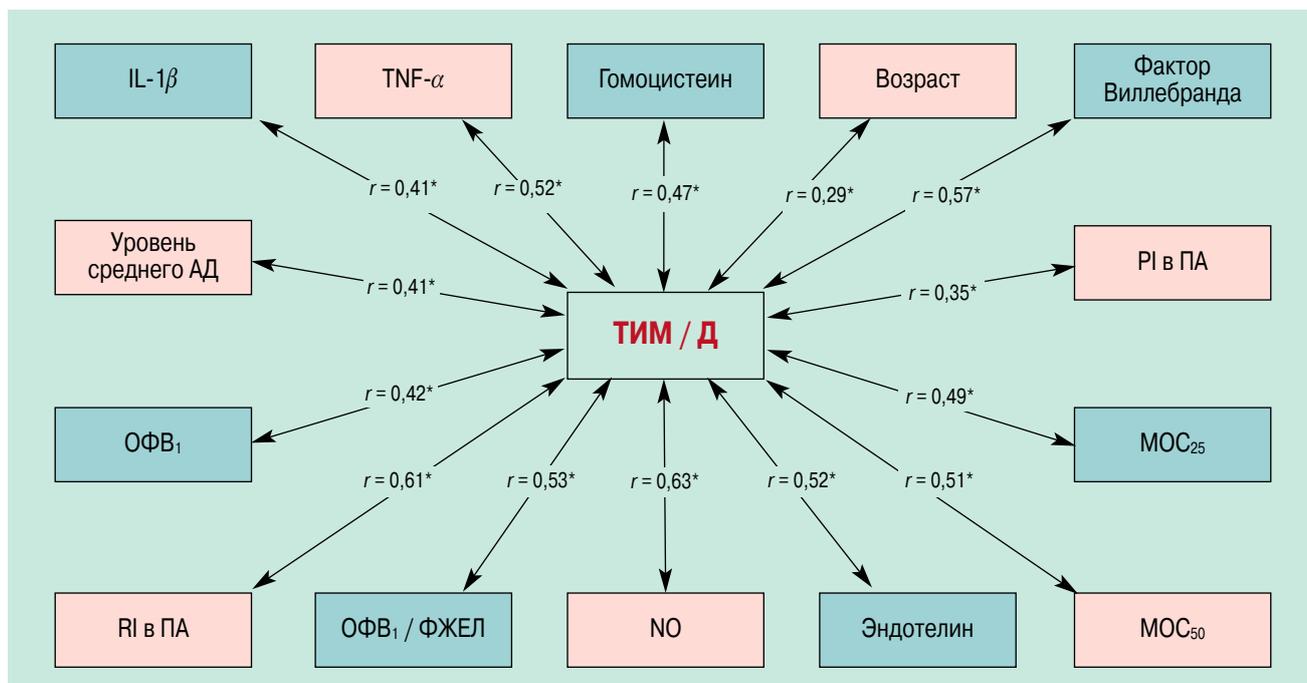


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ в сочетании с ХОБЛ
Примечание: * – $p < 0,05$; ПА – плечевая артерия.

дистых нарушениях у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ необходимо определить наиболее важные взаимосвязи с показателями ремоделирования, которые позволят разработать критерии эффективности лечения. Кроме того, в качестве значимого параметра в обеих группах сравнения выбран индекс ТИМ / Д как наиболее информативный интегральный показатель сосудистого ремоделирования, достоверно отражающий степень выраженности структурно-функциональных изменений в сосудах различной локализации и уровня. В качестве независимых величин использовались различные показатели, включая возраст, данные функциональной диагностики и спирографии, значения среднего артериального давления, эндотелиальные факторы, уровень цитокинов и гомоцистеина, скоростные параметры кровотока и сосудистого сопротивления.

Проведен множественный корреляционный анализ с использованием межсистемного регрессионного анализа. На основании произведенной статистической обработки получены различные прямые и обратные корреляционные связи.

В 1-й группе выявлены наиболее тесные взаимосвязи показателей ремоделирования сосудов (ТИМ / Д) с показателями кровотока (RI) в плечевой артерии, NO, фактором Виллебранда, уровнями эндотелина-1, TNF- α и уровнем среднего АД ($p < 0,05$). Во 2-й группе (рис. 2) установлены тесные взаимосвязи с показателями кровотока (RI) в плечевой артерии, NO, фактором Виллебранда, эндотелином, гомоцистеином, показателями ФВД, уровнем среднего АД ($p < 0,05$).

Структурно-функциональные изменения периферических сосудов и эндотелия при АГ и сочетании ее с ХОБЛ обосновывают необходимость лечебных мероприятий, направленных на снижение воспале-

ния, уменьшение эндотелиальной дисфункции и ремоделирования, профилактику сосудистых осложнений. В настоящее время сосудистый эндотелий является новой терапевтической мишенью, а оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции – новым и наиболее перспективным направлением в развитии общей и пульмонологической клинической практики.

Обнаруженные изменения функционального состояния эндотелия в сочетании со структурными нарушениями в сосудах явились основанием для использования в лечении селективного блокатора, обладающего наибольшей аффинностью к рецепторам ангиотензина-2 I типа и восстанавливающего функцию рецепторного аппарата эндотелия – телмисартана. Его вазопротективные, антипролиферативные, антисклеротические свойства и вазодилаторные эффекты доказаны многочисленными исследованиями [9].

Представляется обоснованным и заслуживающим особого внимания включение в исследование по лечению больных с ХОБЛ комбинированного препарата – длительно действующего β_2 -агониста и ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) – сальметерола / флутиказона пропионата. Клиническими исследованиями [8, 10] подтверждена безопасность данного препарата, обладающего выраженными противовоспалительными и клиническими эффектами в отношении контроля ХОБЛ. Кроме того, по требованию пациенты использовали сальбутамол (Вентолин, *GlaxomithKline*) [8, 10].

Было проведено открытое несравнительное исследование, в котором изучалось влияние телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата на клиническую симптоматику, уровень АД, показатели спирографии, структурно-функциональное

Показатели эффективности лечения телмисартаном и сальметеролом / флутиказона пропионатом

Показатель	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ОФВ ₁ , % дольк.	89,1 ± 1,8	89,1 ± 1,8	46,7 ± 2,2*	54,9 ± 2,1*	92,8 ± 1,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	79,1 ± 1,1	79,1 ± 1,1	68,9 ± 1,4*	70,2 ± 1,1*	78,8 ± 1,0
NO, мкг/мл	69,2 ± 1,1*	85,4 ± 1,5*	65,3 ± 1,3	81,6 ± 1,5*	107,3 ± 1,5
ФВ, %	123,01 ± 1,50*	102,1 ± 1,7*	134,4 ± 1,4*	112,2 ± 1,5*	90,89 ± 1,60
Эндотелин-1, пг/мл	8,8 ± 0,6*	6,7 ± 0,5	12,9 ± 0,7*	9,4 ± 0,4*	5,3 ± 0,5
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,83 ± 0,70*	9,7 ± 0,5*	14,21 ± 0,90*	10,2 ± 0,6*	7,9 ± 0,4
ТИМ / Д ПА	0,26 ± 0,04*	0,19 ± 0,02*	0,25 ± 0,02*	0,20 ± 0,01*	0,11 ± 0,03

Примечание: * – $p < 0,05$; ФВ – фракция выброса.

состояние эндотелия и периферических сосудов. Лечение начиналось только при получении добровольного информированного согласия пациента. Схема терапии одобрена локальным этическим комитетом.

Эффективность применения телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата оценивалась по результатам общеклинического (жалобы, наличие побочных эффектов, общие лабораторные, функциональные методы исследования) и специального обследования. Проводилась оценка жалоб, побочных эффектов, объективного состояния, АД, показателей ФВД, по показаниям выполнялось мониторирование АД в течение суток.

В целом, у больных отмечена хорошая переносимость предложенной схемы терапии, все пациенты завершили лечение. Кроме того, после 2 мес. терапии отмечена тенденция к нормализации АД в обеих группах. У больных ХОБЛ произошло снижение одышки и продукции мокроты, выявлена четкая тенденция к снижению кашля. Через 2 мес. после начала лечения оценивались показатели ФВД с помощью спирометрии до и через 20 мин после ингаляции. Полная оценка результатов проведена спустя 6 мес. Практически у всех больных результат терапии был положительным. Продолжающееся лечение сопровождалось улучшением клинического состояния больных ХОБЛ, снижением бронхиальной обструкции ($p < 0,05$). Для оценки функционального состояния эндотелия и показателей ремоделирования сосудистой стенки в динамике лечения применялись специальные методы. Специальные лабораторно-функциональные исследования выполнены спустя 6 мес. от начала терапии (табл. 6).

Наряду с нормализацией АД в течение первых 2 мес., значительным улучшением показателей ФВД и клинической симптоматики показано положительное влияние телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата на показатели структурно-функционального состояния эндотелия и сосудов.

Заключение

Таким образом, в системных механизмах АГ – изолированной и в сочетании с ХОБЛ – важное значение имеет нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дефицитом NO, повышением уровня эндотелина-1, окислительно-метаболически-

ми расстройствами, что приводит к сосудистому ремоделированию. Эндотелиальная дисфункция ассоциирована с провоспалительной цитокиновой активацией, повышенным содержанием гомоцистеина, что является основанием для прогрессирования клинической симптоматики в условиях АГ и в сочетании ее с ХОБЛ. Применение селективного блокатора рецепторов I типа к ангиотензину-2 (телмисартана) и комбинированного препарата длительно действующего β_2 -агониста и иГКС (сальметерола / флутиказона пропионата) эффективно в отношении улучшения клинического состояния: нормализации АД, уменьшения бронхиальной обструкции, улучшения ФВД, снижения эндотелиальной дисфункции и показателей сосудистого ремоделирования.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн"

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии. М.; 2004.
2. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.; 2003.
4. Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В. и др. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей: Учеб.-метод. руководство. М.: Изд-во НЦССХ РАМН им. А.Н.Бакулева; 1997.
5. Bautista A.P., Schuler A., Spolarics Z., Spitzer J.J. Tumor necrosis factor alpha stimulates superoxide anion generation by perfused rat liver and Kupffer cells. Am. J. Physiol. 2002; 261 (6, pt. 1): G891–G895.
6. Blackburn G.F., Shah H.P., Kenten J.H. et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assay for clinical diagnostics. Clin. Chem. 1999; 37: 534–539.
7. Ignarro L.J., Bug G.M., Wood K.S., Byrns R.E. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84 (24): 9265–9269.
8. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Brit. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.

9. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2001; 6: 441–472.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: (3832) 279-01-90

Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт высшей квалификационной категории; тел.: (3832) 279-01-90

Шпагин Илья Семенович – аспирант кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт; тел.: (3832) 279-01-90

Зуева Марина Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета, врач-терапевт; тел.: (3832) 279-01-90

Поступила 21.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК [616.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-092

Я.Н.Шойхет, Е.Б.Клестер

Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии

НИИ пульмонологии при Центральной научно-исследовательской лаборатории Алтайского государственного медицинского университета: 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40

Ya.N.Shoykhet, E.B.Klester

Peculiarities of intracardiac and pulmonary haemodynamics according to the echocardiography with ill people having chronic obstructive pulmonary disease accompanied by the mixed pathology

Summary

The study involved 474 patients. 159 patients had chronic obstructive pulmonary disease (1st group). 164 patients had chronic obstructive pulmonary disease combined with ischaemic heart disease (2nd group). 151 patients had ischaemic heart disease (3rd group). All patients were divided in subgroups accordingly mixed pathology. Systolic dysfunction was revealed among 34.1 % patients of subgroup having chronic heart failure (CHF) combined with mixed pathology. It was more often than at patients 1st and 3rd groups. It was revealed that in subgroups where patients had CHF, arterial hypertension, cardiac arrhythmia, left atrial was extended. Also we observed the extension of the left and right ventricles and the increase of the weight of myocardium left ventricle. The increase of left sections of heart and moderate the indicators of the left ventricle systoles were revealed in subgroup where patients had illness of urogenital system. The changings of cardiac hemodynamics were less expressed with patients having illness of digestive system than in other subgroups. Restrictive type of diastolic dysfunction of the left and right ventricles was observed in subgroups where patients had CHF and arterial hypertension. Thus, the patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with cardio-vascular and urogenital systems according to the Doppler echoCG had remodeling of both heart sections together with increase of pressure in the system of pulmonary artery.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mixed pathology, intracardiac haemodynamic, pulmonary haemodynamic, echocardiography.

Резюме

Проведен анализ особенностей внутрисердечной и легочной гемодинамики у 474 пациентов. У 159 из них была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (1-я группа), у 164 – сочетание ХОБЛ со стенокардией напряжения (2-я группа), у 151 пациента – ишемическая болезнь сердца (3-я группа). Все пациенты в зависимости от характера сочетанной патологии были разделены на подгруппы. Систолическая дисфункция диагностирована у 34,1 % пациентов подгруппы с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при наличии сочетанной патологии; этот показатель был статистически значимо больше, чем в 1-й и 3-й группах. Установлено, что в подгруппах с нарушениями ритма, ХСН, артериальной гипертензией (АГ) диагностировалось наиболее выраженное увеличение левого предсердия, левого и правого желудочков, повышение массы миокарда левого желудочка. В подгруппе с болезнями мочеполовой системы, особенно при падении скорости клубочковой фильтрации ниже средних значений с учетом возрастной категории и пола, были выявлены увеличение левых отделов сердца и умеренное снижение показателей сократимости левого желудочка. У больных с болезнями органов пищеварения, по сравнению с другими подгруппами, изменения сердечной гемодинамики были наименее выражены. Рестриктивный тип диастолической дисфункции как левого, так и правого желудочка выявлялся преимущественно у больных в подгруппах с ХСН и АГ. Таким образом, по данным доплер-эхокардиографии, у пациентов с ХОБЛ, особенно при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, регистрируются процессы ремоделирования обоих отделов сердца и увеличение давления в системе легочной артерии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сочетанная патология, внутрисердечная гемодинамика, легочная гемодинамика, эхокардиография.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как заболевание, характеризующееся не только повреждением легких, но и системными проявлениями [1], среди которых наиболее изучены сердечно-сосудистые [2]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются \geq у 50 % пациентов с ХОБЛ [3].

Характерно, что клинические проявления ХОБЛ наблюдаются преимущественно у пациентов старше

40 лет [4]. В этом возрасте у людей учащаются заболевания и других систем организма, особенно сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой, которые отягощают течение ХОБЛ.

Среди механизмов, лежащих в основе взаимных патологических влияний, важное место занимают гипоксемия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция [5, 6], гиперактивация симпатической нервной системы [7], активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон [8], оксидативный стресс [9],

приводящие к модификации и перестройке структурных компонентов миокардиальной ткани – ремоделированию сердца [10]. Эхокардиография позволяет визуализировать факт сердечной дисфункции и ее характер, провести оценку состояния сердца и гемодинамики.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца, по данным эхокардиографии, у больных ХОБЛ при наличии сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Обследованы 474 пациента. У 159 из них была ХОБЛ (1-я группа), у 164 – сочетание ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения (СН) I–III функциональных классов – ФК (2-я группа), у 151 пациента – ИБС и СН I–III ФК (3-я группа). Наличие ХОБЛ с оценкой степени тяжести устанавливалось в соответствии с критериями GOLD (2003). Критериями исключения являлись возраст > 40 лет, наличие острых форм ИБС, декомпенсация кровообращения (IIБ и III стадии хронической сердечной недостаточности – ХСН), декомпенсация сахарного диабета.

При оценке распределения больных по полу большинство составляли мужчины: в 1-й группе – 79,1 %, во 2-й – 80,9 %, в 3-й – 75,3 %. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $59,90 \pm 0,65$ года, 2-й – $62,20 \pm 0,34$ года, 3-й – $63,10 \pm 0,52$ года ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$).

В 1-й группе ХОБЛ длилась в среднем $17,50 \pm 0,44$ года, во 2-й – $18,10 \pm 0,33$ года ($p_{1-2} > 0,05$). Средняя длительность течения ИБС во 2-й группе составила $14,80 \pm 0,25$ года, в 3-й – $15,40 \pm 0,34$ года ($p_{2-3} > 0,05$).

Индекс курящего человека у пациентов 1-й группы равнялся $19,10 \pm 0,35$, 2-й – $18,50 \pm 0,31$, 3-й – $10,50 \pm 0,31$ пачки / лет ($p_{2-3} < 0,05$).

Были выполнены общепринятые клинико-биохимические исследования (в т. ч. оценка клинического состояния по шкале *R.Cody* в модификации *В.Ю.Мареева* (ШОКС), проба Зимницкого), рентгенологические исследования (в т. ч. обзорная и экскреторная урография, рентгеноконтрастное исследование пищевода по показаниям), применялись методы функциональной диагностики (электрокардиография (ЭКГ), в т. ч. суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), велоэргометрия (ВЭМ), суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря с определением остаточной мочи, трансректальное и трансабдоминальное исследование простаты), изучалась функция внешнего дыхания.

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом. Внутрисердечную и легочную гемодинамику изучали посредством ультразвукового анализатора *ViVid-7 (General Electric, США)* по стандартным методикам. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) оценивали с по-

мощью временных параметров систолического потока в ЛА. Определяли отношение времени ускорения потока (АТ) в выносящем тракте правого желудочка (ПЖ) к времени выброса (ЕТ), затем по таблице вычисляли СрДЛА. Стадии диастолической дисфункции устанавливались согласно нормативам, в зависимости от возраста, с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН.

Скорость клубочковой фильтрации оценивалась на основании концентрации креатинина в сыворотке крови по формулам *Cockcroft-Gault*, *MDRD* и методом Реберга–Тареева.

При эндоскопическом исследовании пищевода, желудка и кишечника с морфологическим изучением биоптатов использовались аппараты GIF-Q10, GIF-Q20, GIF-P30 (*Olympus*, Япония). Степень обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* определяли согласно критериям, предложенным *Л.И.Аруином и соавт.* Выявлялась местная уреазная активность (Clo-тест). Гистологические изменения слизистой оболочки желудка оценивали по модифицированной Сиднейской классификации с применением визуально-аналоговой шкалы. Сахарный диабет диагностировался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1998).

Данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики посредством компьютерной программы *Statistica 6.0* с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров. При нормальном распределении статистическую значимость различия средних показателей определяли с помощью критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Также применяли непараметрический критерий Крускала–Уоллиса, при этом все численные данные были представлены как медиана (*Me*), 25-й и 75-й процентиля. При обнаружении различий применялся критерий Данна.

Результаты и обсуждение

Пациенты всех 3 групп в зависимости от характера сочетанной патологии были разделены на подгруппы: а) с нарушениями ритма (94 пациента: 31 – из 1-й группы, 35 – из 2-й, 28 – из 3-й); б) с ХСН (109 пациентов: 36 – из 1-й группы, 41 – из 2-й, 32 – из 3-й); в) с артериальной гипертензией (АГ) (98 больных: 33 – из 1-й группы, 31 – из 2-й группы, 34 – из 3-й); д) с болезнями органов пищеварения (87 пациентов: 29 – из 1-й группы, 27 – из 2-й, 31 – из 3-й); е) с болезнями органов мочеполовой системы (76 пациентов: 30 – из 1-й группы, 20 – из 2-й, 26 – из 3-й).

Все больные были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (возрасту, полу, степени тяжести ХОБЛ). Так, у пациентов 1-й и 2-й групп имелись обструктивные нарушения бронхиальной проходимости легкой и средней степени, классифицированные на основании объема форсированного выдоха за 1-ю с, а у больных 2-й и 3-й групп – ИБС с СН преимущественно II ФК.

В 1-й группе нарушения ритма регистрировались по данным ЭКГ в покое в 38,7 % случаев, по результатам ВЭМ – в 22,6 %, на основании ХМ ЭКГ – в 61,3 %. Преобладали наджелудочковые нарушения ритма (51,6 %), желудочковые определялись в 19,4 % случаев, сочетанные (желудочковые и наджелудочковые) – в 29,0 %. При этом чаще встречалась суправентрикулярная аритмия малых градаций. Выявленные нарушения сердечного ритма у больных ХОБЛ фиксировались как в дневное, так и в ночное время, чаще протекали бессимптомно, не сопровождались какими-либо субъективными ощущениями. У больных 2-й группы частота сочетанных (наджелудочковых и желудочковых) нарушений ритма была выше и составляла по результатам ЭКГ в покое 48,6 % случаев, по данным ВЭМ – 31,4 %, на основании ХМ ЭКГ – 74,3 % ($p < 0,05$). У больных с сочетанной патологией наблюдалось увеличение суточного количества экстрасистол по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп. У 26 (74,3 %) пациентов 2-й группы и 25 (89,3 %) больных ИБС (3-я группа) при проведении ХМ ЭКГ выявлены изменения ишемического характера. Желудочковые нарушения ритма чаще обнаруживались у пациентов 3-й группы: по данным ЭКГ в покое – у 32,1 %, по результатам ВЭМ – у 50,0 %, на основании ХМ ЭКГ – у 64,3 % больных, при этом ~ 1/2 случаев были представлены аритмиями больших градаций.

При анализе подгруппы с ХСН средний ФК ХСН составил у пациентов 1-й группы $2,30 \pm 0,04$, 2-й – $2,70 \pm 0,07$, 3-й – $2,40 \pm 0,05$. I стадия ХСН чаще выявлялась в 1-й группе (64,2 %), II – во 2-й (54,9 %). Более чем у 1/2 пациентов 3-й группы (57,0 %) была диагностирована II стадия ХСН. При оценке по ШОКС клиническое состояние больных 1-й группы составило $4,60 \pm 0,15$ балла, 2-й – $5,30 \pm 0,21$ балла, 3-й – $5,00 \pm 0,23$ балла.

В подгруппе пациентов с АГ I степень ее тяжести зарегистрирована у 10 (30,3 %) больных ХОБЛ, II степень – у 12 (36,4 %), III степень – у 9 (27,3 %). У 2 (6,1 %) пациентов 1-й группы была изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ). Во 2-й группе чаще, чем в 1-й и 3-й группах, диагностировалась II степень АГ (58,1 %) и ИСАГ (12,9 %). В 3-й группе преобладали пациенты со II степенью АГ (41,2 %).

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по электрокардиографическим критериям определялось у 17 (51,5 %) больных 1-й группы, у 23 (74,2 %) – 2-й и у 21 (61,8 %) – 3-й группы.

При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что у больных 1-й группы превалировал тип с недостаточным ночным снижением АД (*non dipper*), что отмечалось более чем у 1/2 пациентов (57,6 %). У пациентов 2-й группы, по сравнению с 1-й, удельный вес *night picker* и *over dipper* был выше (35,5 % и 19,4 % соответственно). Нормальный суточный ритм АД установлен лишь у 6,5 % больных.

При оценке суточного профиля АД у пациентов 3-й группы усредненные значения находились на нижней границе параметров нормы, в то же время

патологические типы суточного профиля выявлялись у 1/2 пациентов (*non-dipper* – у 32,3 %, *night-picker* – у 11,8 %, *over-dipper* – у 5,9 %).

У пациентов с заболеваниями органов пищеварения в 1-й группе чаще диагностировались неатрофическая форма хронического гастрита (ХГ) с наибольшей инфицированностью *Helicobacter pylori* (у 9 из 19 больных ХГ) и дуоденальная локализация язвенного дефекта (у 5 из 8 больных язвенной болезнью (ЯБ)). Во 2-й группе преобладала атрофическая форма ХГ (у 14 из 17 больных ХГ) и желудочная локализация язвенного дефекта (у 5 из 7 больных ЯБ). К особенностям патологии органов пищеварения у пациентов 3-й группы можно отнести наибольшую частоту осложненного течения ЯБ.

Хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) диагностировались у 63,3 % больных 1-й группы, у 70,0 % – 2-й и у 65,4 % – 3-й группы. Диабетическая нефропатия выявлена у 16,6 % пациентов 1-й группы, у 20,0 % – 2-й и у 19,2 % – 3-й группы. Доля больных с хронической почечной недостаточностью составляла от 23,1 до 35,0 % без существенных различий по группам.

ЭКГ была проведена у всех обследованных пациентов, показатели с учетом характера распределения представлены в виде *Me*. Значимое увеличение размеров левого предсердия (ЛП) зарегистрировано у пациентов 2-й группы при наличии нарушений ритма, ХСН, АГ, патологии органов пищеварения (рис. 1). При этом у больных ХСН размеры ЛП были больше, чем у пациентов с патологией органов пищеварения и мочеполовой системы. В 1-й группе увеличение размеров ЛП было максимальным у пациентов с ХСН.

Конечно-систолический размер (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ во 2-й группе были больше, по сравнению с 1-й и 3-й группами, – особенно у пациентов с ХСН, АГ, заболеваниями пищеварительной системы (рис. 2, 3). При нарушении ритма КСР и КДР в 1-й группе были меньше, чем во 2-й группе, при патологии мочеполовой системы

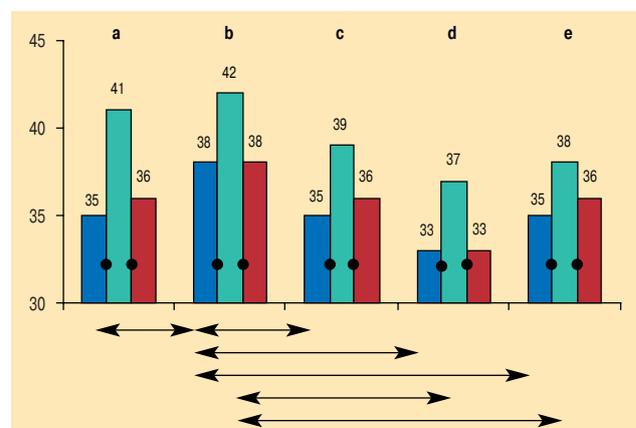


Рис. 1. Размеры левого предсердия (мм) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

Примечание: здесь и на рис. 2–6: ■ – 1-я группа, ■ – 2-я группа, ■ – 3-я группа больных; статистически значимые различия: ● – между группами, ↔ – между подгруппами (а–е).

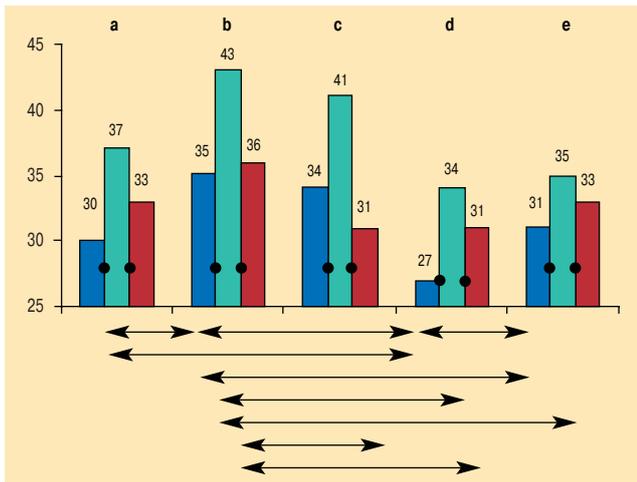


Рис. 2. КСР ЛЖ (мм) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

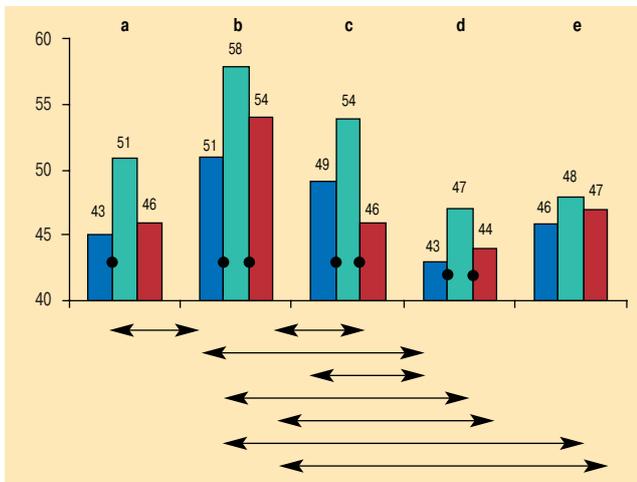


Рис. 3. КСР ЛЖ (мм) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

также зарегистрированы различия КСР. У больных ХОБЛ и ИБС КСР был выше при ХСН, по сравнению с пациентами с нарушениями ритма, заболеваниями органов пищеварения и мочеполовой системы. КДР был увеличен у пациентов с патологией пищеварительной и мочеполовой систем.

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ во 2-й группе была ниже, чем в 1-й, при нарушениях ритма, ХСН, АГ, патологии органов пищеварения. У пациентов 1-й и 2-й групп при ХСН ФВ была ниже, чем при заболеваниях органов пищеварения (рис. 4). Необходимо отметить, что систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ < 45 %) выявлялась в 1-й группе в 10,3–22,2 % случаев без существенных различий по подгруппам. Во 2-й группе низкие показатели ФВ ЛЖ определялись чаще, составляя от 18,5 % (подгруппа с патологией пищеварительной системы) до 34,1 % (подгруппа с ХСН). В 3-й группе различий ФВ ЛЖ по подгруппам не обнаружено. ФВ ПЖ во 2-й группе была ниже, чем в 1-й (рис. 5).

Индекс массы миокарда ЛЖ у больных 2-й группы был выше, чем в 1-й и 3-й группах при ХСН и АГ (рис. 6). При нарушениях ритма и болезнях органов пищеварения он был также выше во 2-й группе, чем в 1-й. При ХСН значение ИММ ЛЖ было выше, чем

при нарушениях ритма, болезнях органов пищеварения и мочеполовой системы. Ремоделирование ЛЖ эксцентрического типа статистически значимо чаще выявлялось в подгруппе с ХСН (у 27,0–24,8 % больных), сопровождаясь увеличением сферификации. У больных в подгруппе с АГ чаще диагностировалась концентрическая гипертрофия ЛЖ.

При изучении потока в выносящем тракте ПЖ у больных 2-й группы отмечалось снижение АТ, увеличение ЕТ, уменьшение отношения АТ / ЕТ, по сравнению с 1-й и 3-й группами, что является характерным признаком легочной гипертензии. Наиболее значительное повышение СрДЛА отмечено в группах больных ХОБЛ ($23,40 \pm 0,64$ мм рт. ст.) и при наличии сочетанной патологии ($26,70 \pm 0,49$ мм рт. ст.), где средние значения СрДЛА были статистически значимо выше по отношению к 3-й группе ($21,3 \pm 0,21$ мм рт. ст.).

Исследование параметров диастолической функции ЛЖ и ПЖ с помощью доплер-эхокардиографии проведено у 91 пациента 1-й группы, у 63 больных 2-й группы и у 71 пациента 3-й группы.

Увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($IVRT_{ЛЖ}$) зарегистрировано у больных 2-й группы при наличии нарушений ритма и АГ. При этом у больных с ХСН наблюдалось сокращение фазы $IVRT_{ЛЖ}$, что связано с рестриктивным типом трансмитрального кровотока (у 5,0–38,5 % больных), характеризующимся значительным замедлением $IVRT_{ЛЖ}$. В 1-й группе максимальное изменение

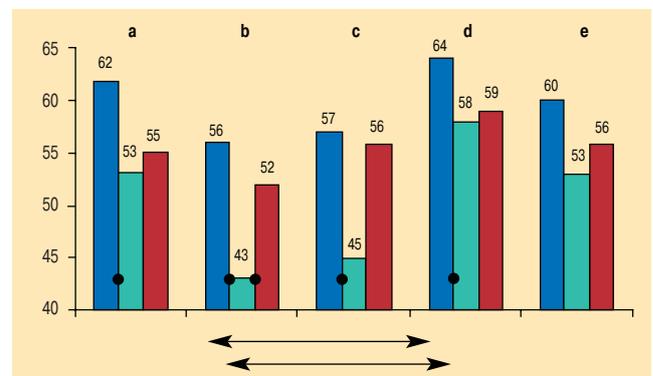


Рис. 4. ФВ ЛЖ (%) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

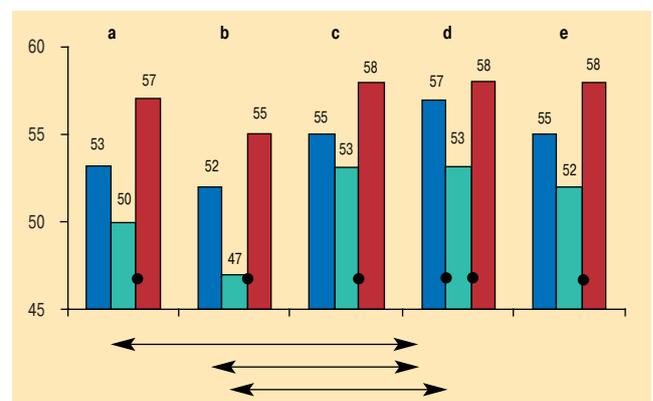


Рис. 5. ФВ ПЖ (%) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

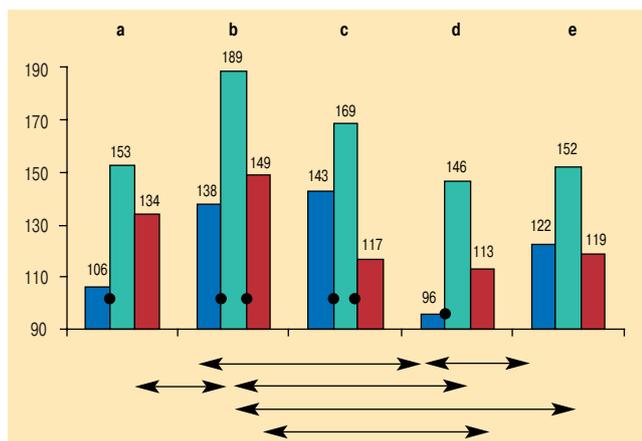


Рис. 6. Индекс массы миокарда левого желудочка ($\text{г}/\text{м}^2$) в анализируемых группах в зависимости от сочетанной патологии

$\text{IVRT}_{\text{ЛЖ}}$ в пользу позднего наполнения ЛЖ чаще встречалось у пациентов с ХСН, по сравнению с больными с патологией органов пищеварения и мочеполовой системы.

Нарушение отношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A) ЛЖ, которое проявлялось снижением амплитуды пика E , увеличением высоты пика A и уменьшением соотношения $E/A < 1$, выявлено у пациентов 2-й группы с АГ. Наиболее значительные изменения соотношения скоростей – увеличение E и E/A при значительном замедлении $\text{IVRT}_{\text{ЛЖ}}$ отмечено у больных с ХСН. У 22,2 % больных с ХСН выявлена "псевдонормализация" диастолического наполнения ЛЖ ($\text{DT}_{\text{ЛЖ}}$) с увеличением значений E при одновременном уменьшении скорости кровотока во время систолы предсердий. $\text{IVRT}_{\text{ЛЖ}}$ и $\text{DT}_{\text{ЛЖ}}$ у этих больных не отличались от параметров нормы.

У больных ХОБЛ нарушения диастолической функции в виде замедленной релаксации ЛЖ с перераспределением DT в пользу предсердного компонента было ниже при ХСН, чем при болезнях органов пищеварения и мочеполовой системы.

Время замедления раннего $\text{DT}_{\text{ЛЖ}}$ было увеличено у пациентов 2-й группы с нарушениями ритма, по сравнению с 1-й и 3-й группами, а при АГ и болезнях органов пищеварения – по сравнению с 1-й группой. У пациентов с ХСН прогрессирующее нарушение внутрисердечной гемодинамики сопровождалось значительным укорочением $\text{DT}_{\text{ЛЖ}}$. В 1-й группе изменения трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии диастолической дисфункции по I типу (ухудшение расслабления ЛЖ), что максимально было выражено у пациентов с ХСН, по сравнению с больными с нарушениями ритма, АГ, патологией органов пищеварения.

У 17 больных 3-й группы (23,9 %) показатели диастолической функции ЛЖ были нормальными, у 41 пациента (57,7 %) отмечались изменения скоростных и временных параметров в пользу предсердной систолы, т. е. нарушения диастолической функции I типа, у 8 (11,3 %) – II типа и у 5 (7,0 %) – III типа. III тип трансмитрального кровотока наблюдался преимущественно в подгруппе с ХСН – в 26,7 % случаев.

Нарушение диастолической функции ПЖ, выявленное у 73 (80,2 %) больных 1-й группы, у большинства характеризовалось I типом диастолической дисфункции, что проявлялось незначительным снижением пика E , увеличением пика A , снижением $E/A < 1$ с одновременным увеличением $\text{IVRT}_{\text{ЛЖ}}$ и $\text{DT}_{\text{ПЖ}}$. II тип диастолической дисфункции выявлен в подгруппе с ХСН у 4 (22,2 %) больных и у 2 (10,0 %) пациентов в подгруппе с АГ. Нарушение диастолической функции ПЖ, видимо, обусловлено замедлением расслабления гипертрофированного миокарда ПЖ и увеличением постнагрузки.

Во 2-й группе диастолическая дисфункция ПЖ выявлена у 56 (88,9 %) больных: I типа – у 37 (58,7 %), II типа – у 17 (27,0 %), III типа – у 2 (15,4 %) больных с ХСН. При этом значения E и E/A значительно увеличились ($E/A > 2,0$), а скорость предсердного наполнения уменьшилась, что сопровождалось укорочением $\text{IVRT}_{\text{ЛЖ}}$ и $\text{DT}_{\text{ЛЖ}}$.

По результатам анализа показателей диастолической функции ПЖ, у 47 (66,2 %) больных 3-й группы наблюдались нормальные показатели, а нарушения диастолической функции ПЖ I типа выявлены у 23 (32,4 %) больных. II тип диастолической дисфункции был диагностирован только у 1 больного – в подгруппе с ХСН.

Заключение

Можно констатировать, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС процессы ремоделирования ЛЖ и ПЖ были максимально выражены по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп. В подгруппах с нарушениями ритма, ХСН, АГ, диагностировалось наиболее выраженное увеличение размеров ЛЖ и ПЖ, повышение массы миокарда ЛЖ и снижение насосной функции ЛЖ. При наличии патологии мочеполовой системы, особенно при сопутствующем сахарном диабете и формировании хронической почечной недостаточности был увеличен левый отдел сердца, повышались масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ, а также несколько снижались показатели сократимости ЛЖ, диагностировалась диастолическая дисфункция преимущественно левых отделов сердца. У пациентов с патологией органов пищеварения изменения сердечной гемодинамики были наименее выраженными.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2006. GOLD website (www.goldcopd.com).
2. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 347–360.
3. Sin D. D., Man S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003; 107: 1514–1519.

4. Дворецкий Л.И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2001; 1: 105–118.
5. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Тер. арх. 2007; 3: 76–84.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Системное воспаление у больных ХОБЛ. В кн.: 16-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб. 2006; 222.
7. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Патарая С.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология 2006; 5: 77–88.
8. Kanazawa Y., Shiraishi S., Hirata K., Yashikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58: 106–109.
9. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 833–852, 1158–1168.
10. Gaballa M. A., Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. J. Card. Fail. 2002; 8 (6): S476–S485.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов им. проф. И.И.Неймарка НИИ пульмонологии при ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 38-45-51

Клестер Елена Борисовна – к. м. н., научный сотрудник НИИ пульмонологии при ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 38-45-51; e-mail: klester@bk.ru

Поступила 02.06.08

© Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б., 2009

УДК 616.24-036.12-07:616.12-073.431

У.Р.Фархутдинов^{1,2}, А.М.Мирхайдаров²

Возрастные особенности процессов свободнорадикального окисления у больных внебольничной пневмонией

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450077, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

2 – больница № 21: 450071, Уфа, Лесной пр-д, 3

U.R.Farkhutdinov, A.M.Mirkhaydarov

Age-related features of free radical oxidation in patients with community-acquired pneumonia

Summary

Production of reactive oxygen species (ROC) was studied in the whole blood samples of 62 patients with community-acquired pneumonia (CAP) aged 20 to 80 years using luminol-dependent chemiluminescence (ChL). The patients were divided into 2 groups. The 1st group included 32 patients of < 60 years old. The 2nd group included patients of ≥ 60 years old. The intensity of blood ChL was higher in the 1st group patients compared to those of the 2nd group. During the treatment course, elderly patients demonstrated slower improvement in clinical signs, longer maintenance of severe endotoxemia and lower ROC in the blood compared to younger patients.

Key words: community-acquired pneumonia, age-related, reactive oxygen species, of free radical oxidation.

Резюме

Используя метод регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ), исследовали продукцию активных форм кислорода (АФК) у 62 пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в возрасте от 20 до 80 лет. Были выделены 2 группы больных ВП. В 1-ю группу вошли 32 больных в возрасте до 60 лет. 2-ю группу составили 30 пациентов в возрасте ≥ 60 лет. У пациентов 1-й группы интенсивность ХЛ крови была выше, чем у больных 2-й группы. В процессе лечения ВП у больных пожилого возраста, по сравнению с молодыми пациентами, отмечалась замедленная динамика клинических симптомов, сохранялись высоким уровень эндотоксикоза и низкой продукция АФК в крови.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, свободнорадикальное окисление, возрастные особенности, активные формы кислорода.

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) является одной из наиболее актуальных в современной медицине [1–3]. До настоящего времени заболеваемость ВП остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1, 3]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера течения ВП, частом развитии осложнений и росте летальности при этом заболевании [2, 4]. Риск развития ВП существенно повышается с возрастом. Это обусловлено возрастными морфофункциональными изменениями, инволюционным иммунодефицитом, патологией различных органов и систем, низкой физической активностью [5, 6].

Значимой причиной развития и неблагоприятного течения заболеваний легких у лиц пожилого возраста является нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками. АФК определяют микробицидный потенциал фагоцитов: недостаточное образование метаболитов кислорода способствует снижению резистентности к инфекционным агентам [7, 8]. Установлено, что по мере старения организма происходит ослабление "кислородного взрыва" в нейтрофилах и угнетение их фагоцитарной активности [9, 10].

Очевидно, что для прогнозирования течения заболевания и оптимизации проводимой терапии необходима оценка возрастных особенностей гомеостаза у больных ВП.

Целью данной работы явилось исследование продукции активных форм кислорода в крови и оценка характера течения заболевания у пациентов с ВП разного возраста.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 62 больных ВП в возрасте от 20 до 80 лет, из них 28 женщин (45,8 %) и 34 мужчины (54,8 %). Все больные были разделены на 2 возрастные группы. В 1-ю группу вошли 32 больных ВП 20–60 лет, 2-ю группу составили 30 пациентов 60–80 лет. Диагноз пневмонии устанавливался на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [1].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). В сыворотке крови определяли содержание молекул средней массы (МСМ) [11] и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12]. В цельной крови анализировали продукцию АФК методом регистрации спонтанной (Сп) и индуцированной (Ин) люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) [13]. В качестве индуктора фагоцитоза клеток крови использовали 18-часовую культуру *Staphylococcus sp.* штамма 209 (концентрация – 10⁹

микробных клеток в 1 мл). Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС) СпЛЗХЛ и ИнЛЗХЛ цельной крови больных. Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/с.

Для количественной оценки состояния больных ВП рассчитывали клинический индекс тяжести [14]. Всем больным проводили стандартную терапию антибактериальными, дезинтоксикационными, муколитическими средствами [1]. Результаты исследования в обеих группах сопоставляли до и после проведенного лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы *Statistica for Windows* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования, показатели СпЛХЗЛ и ИнЛЗХЛ у больных 1-й группы были выше, чем у пациентов 2-й группы (табл. 1). СС СпЛЗХЛ у больных моложе 60 лет составила $7,73 \pm 0,81$ отн. ед., а СС ИнЛЗХЛ – $154,60 \pm 9,82$ отн. ед. vs $3,07 \pm 0,20$ отн. ед. и $50,23 \pm 4,33$ отн. ед. соответственно в группе пожилых пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, у больных 2-й группы, по сравнению с пациентами 1-й группы, были снижены продукция АФК в крови и микробицидный потенциал фагоцитирующих клеток.

Проведенный сравнительный анализ показал корреляционную связь СС СпЛЗХЛ и СС ИнЛЗХЛ больных с содержанием лейкоцитов ($r = 0,44$; $r = 0,46$; $p < 0,05$) и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = 0,35$; $r = 0,42$; $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,49$; $r = 0,51$; $p < 0,05$) и сывороточным уровнем γ-глобулинов ($r = 0,78$; $r = 0,76$; $p < 0,05$).

При изучении клинической картины у больных ВП были установлены следующие особенности. Согласно анамнестическим данным, 71,9 % пациентов моложе 60 лет были госпитализированы в 1-е сут. заболевания. Объем поражения легочной ткани у 37,5 % больных составил целую долю, гипертермия $> 38^\circ\text{C}$

регистрировалась у 53,1 %, гнойный характер мокроты – у 75,0 %, лейкоцитоз в периферической крови – у 84,3 %, а повышенная СОЭ – у 93,7 %. Значительные нарушения ФВД и различные осложнения (плеврит, абсцедирование и т. д.) были выявлены соответственно у 40,6 % и у 28,1 % пациентов. При обследовании в 1-й группе только в 18,7 % случаев была выявлена сопутствующая патология внутренних органов: ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Клинический индекс тяжести состояния этих пациентов составил 3,5.

Напротив, 56,6 % больных 2-й группы были госпитализированы через 1 нед. и в еще более поздние сроки от начала заболевания. У пожилых пациентов гипертермия $> 38^\circ\text{C}$ была в 16,7 % случаев, гнойный характер мокроты – в 30,0 %, лейкоцитоз периферической крови и повышенная СОЭ – в 46,6 % и 43,3 % соответственно, долевого характера инфильтрации в легких – в 20,0 % случаев. Значительные нарушения легочной вентиляции регистрировались у 73,3 % больных, а осложнения различного характера – у 26,7 % обследованных. Такие сопутствующие заболевания, как ИБС, ГБ, ХОБЛ, были выявлены у 77,8 % пациентов. Клинический индекс тяжести состояния у пожилых больных составил 3,9. Таким образом, у больных 2-й группы течение ВП в большинстве случаев характеризовалось стертой симптоматикой воспаления, наличием фоновой патологии внутренних органов.

В процессе лечения у пациентов 1-й группы снижались показатели ЛЗХЛ крови (табл. 1). В частности, СС СпЛЗХЛ у них уменьшилась с $7,73 \pm 0,81$ отн. ед. до $4,31 \pm 0,29$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИнЛЗХЛ – с $154,60 \pm 9,82$ отн. ед. до $71,70 \pm 4,39$ отн. ед. ($p < 0,05$). У больных ВП 2-й группы после лечения показатели ЛЗХЛ крови существенно не изменились по сравнению с исходными значениями и были значительно ниже, чем в 1-й группе.

После лечения у большинства больных ВП 1-й группы прекратился кашель, исчезли хрипы в легких, в единичных случаях отмечались такие симптомы интоксикации, как слабость и потливость (рис. 1). Заметной у них оказалась и динамика показателей

Таблица 1
Динамика показателей ЛЗХЛ у пациентов с ВП (отн. ед.)

Показатели	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СпЛЗХЛ:				
СпС	$0,42 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,03^{**}$
МС	$1,38 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,08^{***}$	$0,78 \pm 0,06^*$	$0,51 \pm 0,05^{***}$
СС	$7,73 \pm 0,81$	$4,31 \pm 0,29^{***}$	$3,07 \pm 0,2^*$	$2,87 \pm 0,18^{**}$
ИнЛЗХЛ:				
СпС	$5,93 \pm 0,51$	$2,86 \pm 0,19^{***}$	$3,66 \pm 0,31^*$	$2,83 \pm 0,25^{***}$
МС	$20,18 \pm 1,83$	$9,20 \pm 0,88^{***}$	$8,20 \pm 0,61^*$	$6,34 \pm 0,59^{**}$
СС	$154,60 \pm 9,82$	$71,70 \pm 4,39^{***}$	$50,23 \pm 4,33^*$	$46,80 \pm 3,02^{**}$

Примечание: * – достоверность различий между группами до лечения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами после лечения ($p < 0,05$); *** – достоверность различий с данными до лечения в каждой группе ($p < 0,05$).

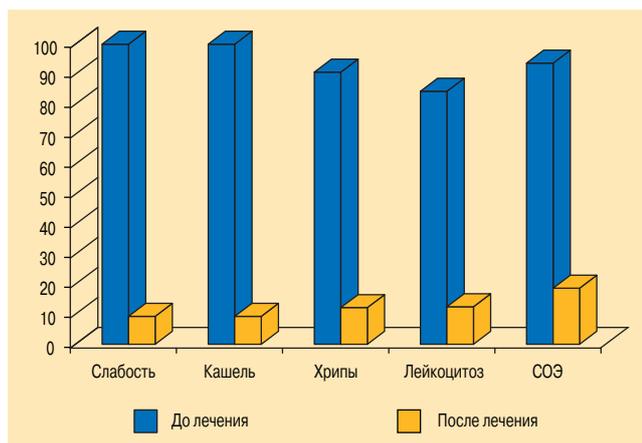


Рис. 1. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП 1-й группы

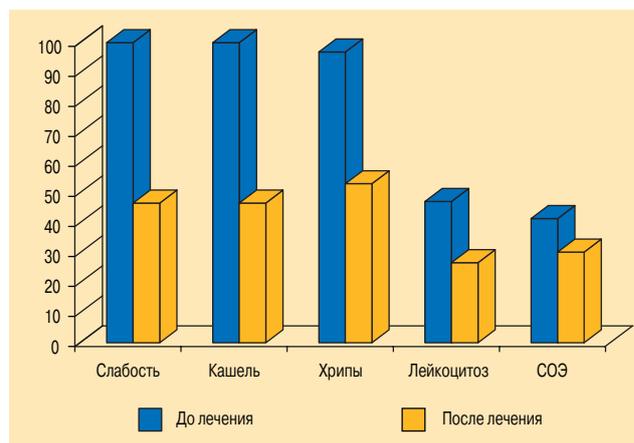


Рис. 2. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП 2-й группы

общеклинического анализа крови. Умеренный лейкоцитоз выявлялся у 12,5 %, а повышенная СОЭ – у 18,7 % обследованных. Рентгенологическая динамика к исходу лечения была положительной у 75,0 % пациентов, течение заболевания было затяжным только в 12,5 % случаев. После лечения клинический индекс тяжести в 1-й группе составил $0,60 \pm 0,01$.

Совершенно иная картина заболевания наблюдалась у пожилых больных. Так, например, длительный субфебрилитет сохранялся у них в 53,3 % случаев. После лечения на слабость и кашель жаловались 46,7 % пациентов, хрипы в легких сохранялись у 53,3 % обследованных (рис. 2). При общеклиническом анализе крови в 26,7 % случаев выявлялся лейкоцитоз и в 30,0 % – повышенная СОЭ. Рентгенологические изменения в легочной ткани определялись у 73,3 % пожилых больных. Затяжное течение заболевания у них встречалось в 30,0 % случаев – чаще, чем в 1-й группе. Клинический индекс тяжести после лечения во 2-й группе оказался выше, чем в 1-й, и составил $1,02 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

Таким образом, в процессе лечения у пациентов моложе 60 лет происходило более полное разрешение воспалительного процесса, нормализовались лабораторные показатели и рентгенологическая картина легких, снижалась интенсивность генерации АФК в крови. Напротив, у пожилых больных динамика клинико-лабораторных показателей была медленной, чаще выявлялись случаи затяжного течения заболевания. После лечения интенсивность ЛЗХЛ крови у них была заметно ниже, чем в 1-й группе.

Анализируя полученные результаты, следует принять во внимание, что характер свечения цельной крови зависит от многих факторов.

Усиление ХЛ фагоцитирующих клеток наблюдается в присутствии антител, бактериальных липополисахаридов, иммунных комплексов [15]. Стимуляторами способности фагоцитов продуцировать АФК могут быть и продукты распада тканей [16]. В то же время при длительной циркуляции эндотоксины и ЦИК способны подавлять бактерицидную и поглощательную активность фагоцитов и блокировать рецепторный аппарат клеток [17, 18]. Примечательно, что состояние хронического эндотоксикоза является одной из характерных клинических особенностей возрастной патологии [6].

Как показало настоящее исследование, у больных ВП в обеих выделенных группах при госпитализации концентрации в сыворотке крови МСМ, являющихся маркерами эндотоксикоза и ЦИК, достоверно не отличались (табл. 2).

Тем не менее в процессе лечения у больных 1-й группы содержание МСМ снизилось с $0,250 \pm 0,003$ усл. опт. ед. до $0,210 \pm 0,002$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$), а ЦИК – с $171,2 \pm 5,3$ усл. опт. ед. до $140,2 \pm 4,1$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$).

У больных 2-й группы после лечения уровень ЦИК и содержание МСМ в сыворотке крови существенно не изменились и оказались выше, чем в 1-й группе. Представляется вероятным, что сохранение высокого уровня МСМ в сыворотке крови у пожилых больных является следствием снижения элиминации эндотоксинов в результате дисфункции фагоцитоза.

Таким образом, можно предполагать, что пониженная микробицидная активность клеток у пожилых пациентов вызывает затяжное течение ВП и развитие синдрома эндогенной интоксикации.

Таблица 2
Содержание МСМ и ЦИК в сыворотке крови у больных ВП (усл. опт. ед.)

Показатели	1-я группа (n = 32)		2-я группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МСМ	$0,250 \pm 0,003$	$0,210 \pm 0,002^{**}$	$0,260 \pm 0,004$	$0,250 \pm 0,003^*$
ЦИК	$174,2 \pm 5,1$	$140,2 \pm 4,1^{**}$	$178,7 \pm 6,2$	$169,8 \pm 5,1^*$

Примечание: * – достоверность различий между группами после лечения ($p < 0,05$); ** – достоверность различий с данными до лечения в каждой группе ($p < 0,05$).

Заключение

1. У пожилых больных ВП, по сравнению с пациентами моложе 60 лет, продукция АФК в крови снижена.
2. На фоне проводимой терапии у больных пожилого возраста, по сравнению с молодыми пациентами, остаются пониженными продукция АФК в крови и показатели эндотоксикоза, а также отмечается замедленная динамика клинических симптомов.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: М – Вести; 2006.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика. Атмосфера 2003; 3: 7–10.
3. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community – acquired pneumonia. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 109–118.
4. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 44–47.
5. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. Пульмонология 2001; 4: 91–97.
6. Кокосов А.Н. (ред.). Пневмология в пожилом и старческом возрасте. СПб.: МЕД. МАСС МЕДИА; 2005.
7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. АКМ – главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. Смоленск; 2005. 32–35.
8. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
9. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? Клин. геронтол. 2003; 3: 27–40.
10. DiIorenzo G., Bulistrieri C.R., Condore G. et al. Granulocyte and natural killer activity in the elderly. Mech. Ageing Dev. 1999; 108: 25–38.
11. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клин. мед. 1981; 10: 38–42.
12. Меньшиков В.В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
13. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминесценции ХЛ – 003. В кн.: Бурлакова Е.В. (ред.). Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. М.: РУДН; 2005. 147–155.
14. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. Тер. арх. 1986; 3: 63–71.
15. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1995.
16. Ерохин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.: Logos; 1995.
17. Пермяков И.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. Арх. пат. 1989; 5: 3–11.
18. Яхонтова О.И., Дудинова О.П. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения. Тер. арх. 1992; 2: 10–15.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней БГМУ, зав. пульмонологическим отделением больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00; e-mail: babe@bk.ru
Мирхайдаров Альберт Марсельевич – врач отделения пульмонологии больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00

Поступила 19.01.09

© Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М., 2009
УДК 616.24-002-07:616-008.9-074

Ю.Е.Славова¹, Г.В.Трубников², В.К.Коновалов²

Перспективы рентгенодиагностики пневмонии с оценкой состояния внутригрудных лимфатических узлов по данным цифровой флюорографии и мультислайсовой компьютерной томографии

1 – НУЗ "Отделенческая клиническая больница ст. Барнаул": 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20;

2 – Алтайский государственный медицинский университет: 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40

Yu.E.Slavova, G.V.Trubnikov, V.K.Konovarov

Future image detection of pneumonia with evaluation of intrathoracic lymph nodes using digital fluorography and multi-sliced computed tomography

Summary

To improve efficacy of radiological detection of pneumonia the current authors investigated intrathoracic lymph nodes using digital fluorography, multi-sliced computed tomography and aerosol lymphography. One hundred and twenty inpatients with community-acquired pneumonia (CAP) aged 17 to 90 were examined. Digital fluorography was performed in 100 patients in admission and in 10-15 days thereafter. Multi-sliced computed tomography (CT) with subsequent aerosol lymphography was used in 20 patients. Fluorographic visualization of unilateral paratracheal lymph nodes was useful for detection of upper-lobe and middle-lobe CAP in the right lung; lower carinal and tracheobronchial lymph nodes were of great importance for left-side CAP. Unilateral lower carinal and tracheobronchial nodes were diagnostic for lower-lobe CAP. Disease progression was accompanied by one-third increase in number of patients with visualized paratracheal and tracheobronchial nodes. Tracheobronchial nodes were also found more often in lower-lobe CAP. Multi-sliced CT reliably revealed lymph nodes of all sites independently on their topographic and anatomic location. Correlations between enlarged groups of lymph nodes and localization of pneumonic focus were similar to those found with fluorography. Functional activity of enlarged lymph nodes was evaluated with aerosol CT-lymphography. This method confirmed diagnostic value of enlarged nodes according to the location of pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, multi-sliced computed tomography, lymphography, digital fluorography, intrathoracic lymph nodes.

Резюме

С целью повышения эффективности рентгенологической диагностики пневмонии изучено состояние внутригрудных лимфатических узлов методом цифровой флюорографии легких в сравнении с компьютерной томографией (КТ), в т. ч. при использовании аэрозольной лимфографии. Под наблюдением находились 120 госпитализированных больных внебольничной пневмонией в возрасте от 17 до 90 лет. Цифровая флюорография легких (у 100 человек) производилась при поступлении в стационар и повторно через 10–15 дней, 20 больным проведена мультислайсовая КТ с последующей аэрозольной лимфографией. По данным цифровой флюорографии для диагностики правосторонней верхне- и среднедолевой пневмонии имеет большее диагностическое значение визуализация паратрахеальных групп лимфатических узлов на стороне поражения, а при левосторонней пневмонии – нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп. Для нижнедолевой пневмонии имеет значение выявление нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп на стороне поражения. При отрицательной динамике верхнедолевой пневмонии на $1/3$ возрастало число больных с визуализируемыми лимфатическими узлами паратрахеальной и трахео-бронхиальной групп, при нижнедолевой локализации также на $1/3$ увеличилось число лиц с трахео-бронхиальными лимфоузлами. Мультислайсовая КТ позволила достоверно выявить узлы всех сайтов независимо от их топографо-анатомической локализации. Закономерность выявления увеличенных внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от локализации пневмонии была аналогичной их визуализации при флюорографии. Проведена оценка степени функциональной активности их посредством аэрозольной КТ-лимфографии, которая подтверждает диагностическую значимость увеличенных лимфатических узлов по сайтам с учетом стороны поражения и долевой локализации.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, внутригрудные лимфатические узлы, цифровая флюорография, мультислайсовая компьютерная томография, лимфография.

Частота ошибок в клинической диагностике пневмонии достигает 30 % случаев. В первые 3 дня заболевание выявляется у 55 % пациентов [1]. Диагноз пневмонии является определенным при наличии характерных клинических признаков и рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани. Общеизвестные методы рентгенологической диагностики (рентгенография, компьютерная томография (КТ) органов грудной полости) отражают макроструктуру и анатомо-топографические особенности органов дыхания с наличием инфильтрата

в паренхиме легких [2–4]. Однако при рентгенологическом обследовании на раннем этапе заболевания инфильтративное затемнение легочной ткани может отсутствовать, быть невидимым из-за малой интенсивности, его плотность возрастает на 3-й, 5-й дни, что в ряде случаев затрудняет своевременную диагностику. Особенно сложно трактовать рентгенологические данные пациентов с эмфиземой легких, диффузным или локальным пневмосклерозом. Поскольку при наличии инфекции на ранних этапах в процесс вовлекается лимфатическая система,

в частности регионарные лимфатические узлы, представляется актуальным их рентгенологическое исследование с оценкой значимости в диагностике [5, 6].

С целью повышения эффективности рентгенологической диагностики пневмонии изучали состояние внутригрудных лимфатических узлов методом цифровой флюорографии легких на малодозовом цифровом флюорографе "ФЦ-01-Электрон" (Россия) с программным комплексом DIRA, в сравнении с КТ, в т. ч. при использовании аэрозольной лимфографии на мультислайсовом компьютерном томографе *LightSpeed 16TM (General Electric, США)* по способу, разработанному В.К.Коноваловым [7, 8].

Материалы и методы

Под наблюдением находились 120 пациентов с внебольничной пневмонией (91 мужчина, 29 женщин), направленных в рентгенологический кабинет из разнопрофильных отделений стационара клинической больницы. Возраст больных составил от 17 до 90 лет. Цифровая флюорография легких производилась у всех пациентов при поступлении и выписке (через 10–15 дней). В процессе диагностического обследования 20 пациентам выполнена мультислайсовая КТ с последующей аэрозольной лимфографией. У 30 больных с утяжелением течения пневмонии и развитием осложнений применялась флюорография в ди-

намике. В 1-ю группу вошли 100 пациентов, прошедшие только флюорографическое обследование легких. Остальные 20 человек, которым, дополнительно к флюорографии, была выполнена КТ, составили 2-ю группу. Обе группы были сопоставимы по основным клинико-рентгенологическим данным.

В 1-й группе было 75 мужчин и 25 женщин, во 2-й – 16 мужчин и 4 женщины. 20 пациентов 1-й группы (20 %) и 3 пациента 2-й группы (15 %) были в возрасте 17–25 лет, 25 (25 %) и 6 (30 %) соответственно – 26–44 лет, 11 (11 %) и 5 (25 %) – 45–59 лет, 30 (30 %) и 4 (20 %) – 60–74 лет, 14 (14 %) и 2 (10 %) – 75–90 лет [9]. Как видно, > 40 % пациентов были юношеского и молодого возраста, 1/3 обследованных составили больные пожилого и старческого возраста.

Заболевание проявлялось лихорадкой, интоксикацией, кашлем со слизисто-гноющей мокротой у всех пациентов, болями в грудной клетке – у 41, одышкой – у 58, кровохарканьем – у 10. Течение заболевания было легким у 40 пациентов (40 %) 1-й группы и у 4 (20 %) – 2-й, среднетяжелым – у 54 (54 %) и у 16 (80 %) соответственно. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано только у 6 больных (6 %) 1-й группы. Правосторонняя пневмония выявлена у 76 пациентов, левосторонняя – у 44. Рентгенологически распространенность инфильтрации в пределах 1 сегмента была обнаружена у 30 (30 %) больных 1-й группы и у 4 (20 %) – 2-й, 2 сегментов – у 43 (43 %) и 12 (60 %), ≥ 3 сегментов – у 27 (27 %) и у 4 (20 %) соответственно. Справа в верхней доле инфильтрат локализовался у 14 пациентов (14 %) 1-й группы и 4 больных (20 %) 2-й группы, в средней – у 16 (16 %) и 2 (10 %), в нижней – у 36 (36 %) и 4 (20 %), слева в верхней доле – у 8 (8 %) и 5 (25 %), в нижней – у 26 (26 %) и 5 (25 %) соответственно.

Для оценки локализации внутригрудных лимфатических узлов, вовлеченных в патологический процесс, использовалась анатомо-топографическая классификация, предложенная Американским торакальным обществом (ATS), – карта лимфатических узлов ATS, в которой определены анатомические границы между группами узлов, указаны их нормальные размеры, как показано на рис. 1 [10, 11].

Известно, что движение лимфы в пределах легких ориентировано от периферии к центру и в восходящем направлении – к венозному руслу [12, 13]. Из верхних и средних долей отток лимфы осуществляется соответственно стороне (правой (R) или левой (L)) к 11, 10, 7, 4, 2-му сайтам, слева – дополнительно к 5-му сайту. Из нижних долей лимфоотток идет к 11, 8, 9, 10, 7 и 4-му сайтам, слева – дополнительно к 5-му. В пределах переднего и заднего средостения лимфатические коллекторы формируют поперечные связи между R и L: 2, 4, 10 [12, 13].

Рентгенологическое выявление увеличенных внутригрудных лимфатических узлов диагностически значимо при злокачественных образованиях легких, туберкулезе [4, 14]. Неувеличенные лимфатические узлы не выявляются рентгенологическим методом [14]. Справа из-за проецирования тени узлов

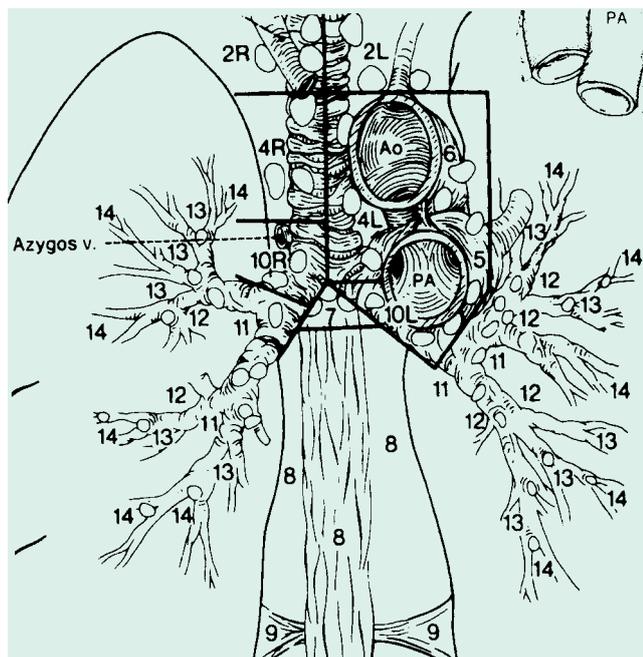


Рис. 1. Карта лимфатических узлов (ATS):
 2R – правые верхние паратрахеальные (до 7 мм);
 2L – левые верхние паратрахеальные (до 7 мм);
 4R – правые нижние паратрахеальные (до 10 мм);
 4L – левые нижние паратрахеальные (до 10 мм);
 5 – аорто-легочные (до 9 мм);
 6 – передние средостенные (до 8 мм);
 7 – нижние каринальные (до 11 мм);
 8 – паразофагеальные (R – 10 мм, L – 7 мм);
 9R-L – узлы легочной связки;
 10R – правые трахео-бронхиальные (до 10 мм);
 10L – левые трахео-бронхиальные (до 7 мм);
 11–14R-L – внутрилегочные, дистальнее бифуркации главных бронхов, включая междольевые, долевого, сегментарные

Визуализация внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от локализации пневмонии

Сайты узлов	Правое легкое (n = 76)			Левое легкое (n = 44)	
	Верхняя доля (n = 18), n (%)	Средняя доля (n = 18), n (%)	Нижняя доля (n = 40), n (%)	Верхняя доля (n = 13), n (%)	Нижняя доля (n = 31), n (%)
2R (правые верхние паратрахеальные)	7 (38,9)	6 (33,3)	–	2 (15,4)	–
2L (левые верхние паратрахеальные)	–	–	–	3 (23,1)	–
4R (правые нижние паратрахеальные)	11 (61,1)	10 (55,6)	9 (22,5)	–	–
4L (левые нижние паратрахеальные)	–	–	–	3 (23,1)	12 (38,7)
7 (нижние каринальные)	12 (66,7)	10 (55,6)	19 (47,5)	9 (69,2)	17 (54,8)
10R (правые трахео-бронхиальные)	15 (83,3)	16 (88,9)	33 (82,5)	3 (23,1)	–
10L (левые трахео-бронхиальные)	1 (5,6)	2 (11,1)	–	11 (84,6)	24 (77,4)
11R (внутрилегочные)	3 (16,7)	2 (11,1)	14 (35,0)	–	–
11L (внутрилегочные)	–	–	–	7 (53,8)	11 (35,5)

лишь на легочную ткань их визуализация достоверна, слева, при наличии в проекции части из них дополнительных теней (камер сердца, аорты, ствола легочной артерии), они видны менее отчетливо [14, 15].

В табл. 1 представлены данные по визуализации внутригрудных лимфатических узлов посредством цифровой флюорографии при поступлении больных в медицинское учреждение.

Из табл. 1 видно, что при правосторонней пневмонии с верхнедолевой локализацией лимфатические узлы визуализировались во всех сайтах пораженной стороны: чаще, в 60 % случаев, выявлялись нижние паратрахеальные (4R), нижние каринальные (7) и трахео-бронхиальные (10R); крайне редко, в менее чем 6 % случаев, визуализировались левые трахео-бронхиальные (10L). При среднедолевой локализации расположение и частота выявления узлов были аналогичны. При нижнедолевой локализации чаще всего, более чем у 80 % больных, выявлялись трахео-бронхиальные (10R), реже, у ~40 %, – нижние каринальные (7), и у значительно меньшего числа пациентов – другие группы узлов. Не были обнаружены у таких пациентов верхние паратрахеальные (2R) и левые трахео-бронхиальные узлы (10L). У больных левосторонней пневмонией с верхнедолевой локализацией также визуализировались почти все группы узлов на стороне поражения, но чаще, более чем у 60 % пациентов, выявлялись нижние каринальные (7) и трахео-бронхиальные (10L). При нижнедолевой локализации в > 70 % случаев визуализировались трахео-бронхиальные (10L)

и у > 50 % больных – нижние каринальные (7). По данным цифровой флюорографии, в диагностике пневмонии с верхнедолевой локализацией справа имеет большее значение визуализация на стороне поражения паратрахеальных групп лимфатических узлов, а слева – нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп. Для среднедолевой локализации характерна аналогичная визуализация групп узлов. Для нижнедолевой локализации с обеих сторон имеет значение определение нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп на стороне поражения.

При дальнейшем наблюдении 30 пациентам потребовалось повторное (через 4–6 дней) рентгенологическое обследование, т. к. терапия была неэффективной. У 5 из них были выявлены осложнения: у 2 – образование полостей деструкции, у 3 – экссудат в плевральной полости. В табл. 2 представлены данные по визуализации внутригрудных лимфатических узлов у больных в процессе наблюдения при утяжелении заболевания, определяемом по клинико-лабораторным и рентгенологическим данным.

Из табл. 2 видно, что среди больных с отрицательной динамикой заболевания при верхнедолевой локализации пневмонии на $\frac{1}{3}$ возрастало количество больных с визуализируемыми лимфатическими узлами паратрахеальной и трахео-бронхиальной групп, при нижнедолевой локализации также на $\frac{1}{3}$ увеличилось число пациентов с узлами трахео-бронхиальной группы. Нижние каринальные и внутрилегочные узлы выявлялись редко.

Таблица 2

Визуализируемые внутригрудные лимфатические узлы по сайтам у пациентов 1-й и 2-й групп с утяжелением пневмонии (при поступлении / при повторном обследовании)

Сайты узлов	Правое легкое (n = 17)		Левое легкое (n = 13)	
	Верхняя, средняя доли (n = 10)	Нижняя доля (n = 7)	Верхняя доля, язычки (n = 6)	Нижняя доля (n = 7)
2R (правые верхние паратрахеальные)	3 / 3	–	–	–
2L (левые верхние паратрахеальные)	–	–	1 / 3	–
4R (правые нижние паратрахеальные)	5 / 8	2 / 5	–	–
4L (левые нижние паратрахеальные)	–	–	2 / 5	3 / 3
7 (нижние каринальные)	7 / 8	3 / 3	2 / 2	4 / 5
10R (правые трахео-бронхиальные)	8 / 10	4 / 6	–	–
10L (левые трахео-бронхиальные)	0 / 2	–	3 / 5	3 / 5
11R (внутрилегочные)	3 / 5	2 / 3	–	–
11L (внутрилегочные)	–	–	2 / 2	2 / 2

Чтобы избежать ошибочного диагностического заключения, было проведено сравнительное обследование посредством мультислайсовой КТ, позволяющей достоверно выявить узлы всех сайтов независимо от их топографо-анатомической локализации. В табл. 2 представлены данные по наличию увеличенных внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от локализации пневмонии у больных 2-й группы, по данным цифровой флюорографии в сравнении с мультислайсовой КТ.

С помощью КТ увеличенные внутригрудные лимфатические узлы у больных пневмонией обнаруживались с той же частотой и точностью, что и посредством флюорографии. Однако у многих пациентов были увеличены узлы паратрахеальной, нижней каринальной и трахео-бронхиальной групп на пораженной стороне; при левосторонней пневмонии были увеличены аорто-легочные и передние средостенные узлы, а также паратрахеальные и трахеобронхиальные в контралатеральном легком. Следовательно, мультислайсовая КТ подтверждает выявленную на флюорограммах закономерность увеличения внутригрудных лимфатических узлов, зависимость от локализации пневмонии, но предоставляет большие диагностические возможности в выявлении ряда узлов, не визуализируемых при цифровой флюорографии.

Чтобы подтвердить, что увеличение внутригрудных лимфатических узлов является регионарной реакцией на воспалительный процесс в паренхиме легких, была проведена оценка их функциональной активности посредством аэрозольной КТ-лимфографии. Степень функциональной активности узлов оценивалась расчетным методом при сравнении величин, получаемых посредством денситометрии их нативной КТ и аэрозольной КТ через 1 день после ингаляции контраста. Достоверность различий между средними плотностями при денситометрии определялась с помощью критерия Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}},$$

где \bar{X} – средняя плотность лимфатического узла (*mean*) при нативной КТ в Ед. X., \bar{Y} – средняя плотность лимфатического узла (*mean*) при КТ через 1 сут. после ингаляции контраста в ед. X., n_1 – количество пикселей в площади курсора при нативной КТ, n_2 – количество пикселей в площади курсора при КТ через сутки после ингаляции контраста, S – среднеквадратичное отклонение от математического ожидания.

Критериями оценки были: при высокой активности – $2,58 < t \leq 3,09$; $p < 0,001$; при средней активности – $2,33 < t \leq 2,58$; $0,01 \leq p < 0,02$; при низкой активности – $-1,96 \leq t \leq 2,33$; $0,02 \leq p \leq 0,05$.

На рис. 2 представлена функциональная активность лимфатических узлов по сайтам в зависимости от локализации пневмонии, которая оценивалась посредством аэрозольной КТ-лимфографии. У больных правосторонней пневмонией с верхнедолевой и среднедолевой локализацией высокую активность имели, как правило, увеличенные узлы паратрахеальной, нижней каринальной и трахео-бронхиальной групп на стороне поражения, которые визуализировались у большинства пациентов при цифровой флюорографии. Узлы средней степени активности выявлялись значительно реже и лишь в паратрахеальной группе. При нижнедолевой локализации чаще были высоко активны узлы паратрахеальной, нижней каринальной, трахео-бронхиальной, внутрилегочной групп на стороне поражения, что подтверждает данные флюорографии. Узлы средней степени активности выявлялись значительно реже, преимущественно в паратрахеальной группе. У больных левосторонней пневмонией с верхнедолевой локализацией высокую активность имели, как правило, узлы паратрахеальной, аорто-легочной, нижней каринальной групп на стороне поражения. Кроме того, высокую активность проявляли узлы трахео-бронхиальной группы – как на стороне поражения, так и в контралатеральной позиции. Узлы малой и средней степени активности обнаружены в паратрахеальной группе. При нижнедолевой пневмонии высокую активность чаще имели узлы паратрахеальной и трахео-бронхиальной группы, как на стороне поражения, так и контралатерально.

Таблица 3
Визуализируемые внутригрудные лимфатические узлы (по данным цифровой флюорографии / по данным КТ) у больных 2-й группы

Сайты доли узлов	Правое легкое (n = 10)			Левое легкое (n = 10)	
	Верхняя доля (n = 4)	Средняя доля (n = 2)	Нижняя доля (n = 4)	Верхняя доля (n = 5)	Нижняя доля (n = 5)
2R (правые верхние паратрахеальные)	1 / 2	1 / 1	1 / 3	1 / 2	–
2L (левые верхние паратрахеальные)	–	–	–	1 / 3	–
4R (правые нижние паратрахеальные)	3 / 4	1 / 2	1 / 2	–	0 / 4
4L (левые нижние паратрахеальные)	–	–	–	1 / 1	1 / 2
5 (аорто-легочные)	–	–	–	0 / 2	0 / 3
6 (передние средостенные)	–	–	–	0 / 1	–
7 (нижние каринальные)	4 / 4	2 / 2	3 / 4	2 / 4	3 / 5
10R (правые трахео-бронхиальные)	4 / 4	2 / 2	4 / 4	0 / 3	0 / 3
10L (левые трахео-бронхиальные)	–	–	–	1 / 3	1 / 5
11R (внутрилегочные)	1 / 2	–	1 / 2	–	–
11L (внутрилегочные)	–	1 / 1	–	–	1 / 2

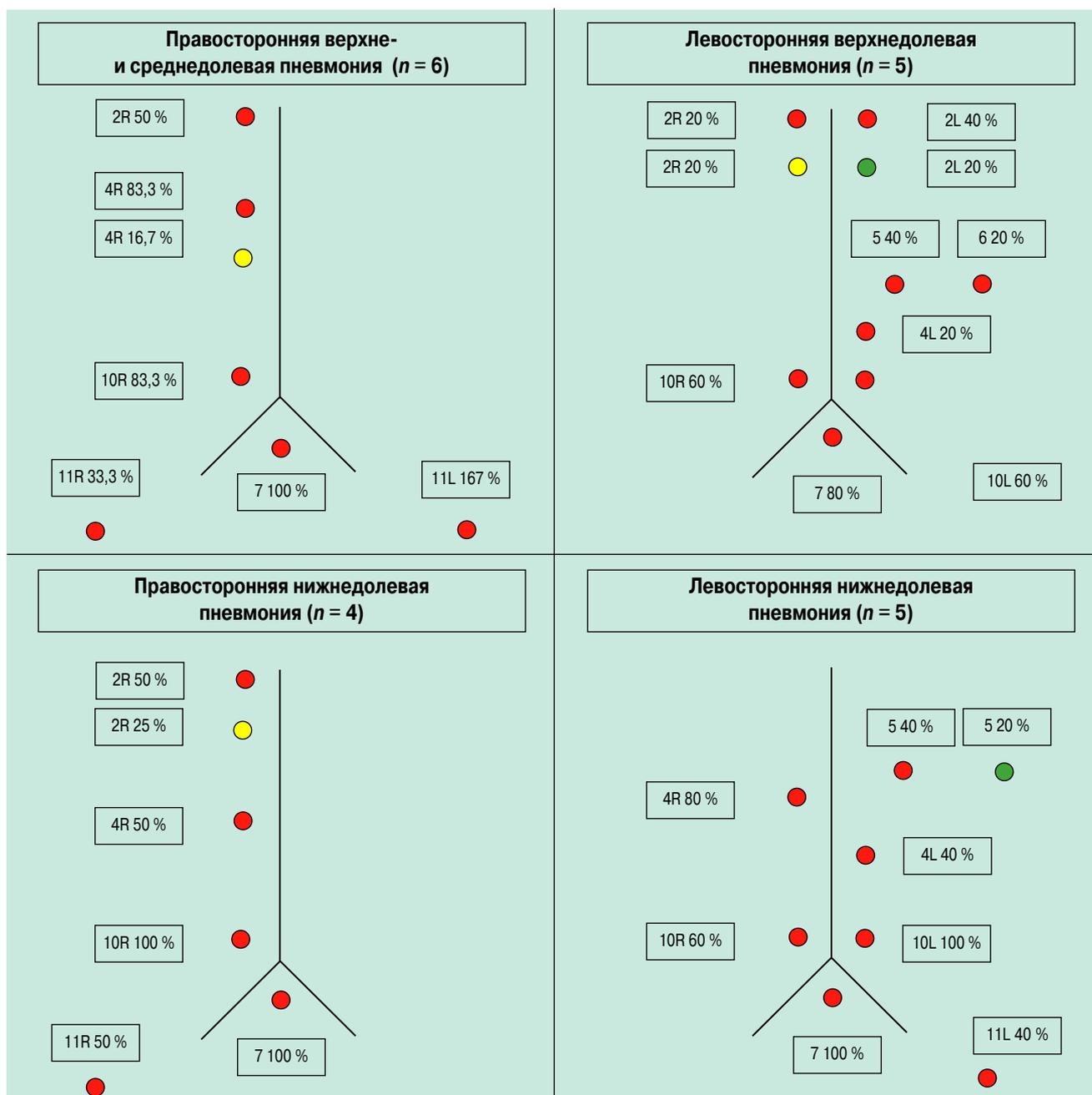


Рис. 2. Функциональная активность внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от локализации пневмонии, по результатам аэрозольной КТ-лимфографии
 Примечание: лимфатические узлы красного цвета – высокой степени функциональной активности, желтого – средней, зеленого – малой.

рально, высокую активность имели также нижние каринальные и внутрилегочные узлы. Узлы малой активности выявлялись крайне редко в аорто-легочной группе.

Таким образом, метод аэрозольной КТ-лимфографии у больных пневмонией подтверждает диагностическую значимость увеличенных лимфатических узлов по сайтам с учетом стороны поражения и долевой локализации. Выявлено, что нижние каринальные и правые трахеобронхиальные узлы у более чем $\frac{2}{3}$ больных имели высокую функциональную активность независимо от локализации пневмонии, что с учетом данных анатомо-функциональных исследований объясняется связью нижней каринальной группы узлов с лимфатическими коллекторами обеих

сторон средостения. Определенное значение имеет наличие анастомозов между нижними каринальными и правыми трахеобронхиальными узлами, к тому же правый лимфатический коллектор более выражен, чем левый [12, 13].

В табл. 4 представлены данные по визуализации внутригрудных лимфатических узлов у больных 1-й и 2-й групп при выписке. Остаточные клинико-лабораторные и рентгенологические симптомы отмечались у 58 пациентов, полностью выздоровели 62 человека.

При выписке внутригрудные лимфатические узлы визуализировать у значительного меньшего числа пациентов, чем при поступлении, не было больных с выявленными паратрахеальными и внутрилегочными

Таблица 4

Визуализация внутригрудных лимфатических узлов у больных при выписке, по данным цифровой флюорографии (полное выздоровление / остаточные явления)

Сайты узлов	Правое легкое (n = 76)		Левое легкое (n = 44)	
	Верхняя, средняя доли (n = 36)	Нижняя доля (n = 40)	Верхняя доля, язычки (n = 13)	Нижняя доля (n = 31)
2R (правые верхние паратрахеальные)	1 / 1	–	–	–
2L (левые верхние паратрахеальные)	–	–	–	–
4R (правые нижние паратрахеальные)	4 / 12	1 / 5	–	–
4L (левые нижние паратрахеальные)	–	–	0 / 2	0 / 4
7 (нижние каринальные)	8 / 10	5 / 10	2 / 5	3 / 6
10R (правые трахео-бронхиальные)	10 / 13	5 / 15	–	–
10L (левые трахео-бронхиальные)	–	–	3 / 3	7 / 8
11R (внутрилегочные)	0 / 2	2 / 8	–	–
11L (внутрилегочные)	–	–	2 / 3	3 / 5

узлами, однако примерно у $1/3$ пациентов определялись нижние каринальные и трахео-бронхиальные узлы. Среди пациентов с остаточными явлениями более чем у $1/2$ выявлялись нижние каринальные и трахео-бронхиальные узлы, реже – паратрахеальные.

Заключение

1. Цифровая флюорография позволяет выявить увеличенные внутригрудные лимфатические узлы у больных пневмонией, что имеет диагностическое значение в определении локализации поражения.
2. Мультипрослайдовая КТ, в ходе которой выявляются увеличенные внутригрудные лимфатические узлы в зависимости от локализации пневмонии, подтверждает диагностическую значимость цифровой флюорографии.
3. Аэрозольная КТ-лимфография позволяет обнаружить увеличенные внутригрудные лимфатические узлы и оценить их функциональную активность в зависимости от локализации пневмонии.
4. По данным цифровой флюорографии, у больных пневмонией с верхнедолевой локализацией на стороне поражения определялись внутригрудные лимфатические узлы паратрахеальных, нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп, с нижнедолевой локализацией – нижних каринальных и трахео-бронхиальных групп.
5. У больных пневмонией с утяжелением течения и развитием осложнений чаще выявляются внутригрудные лимфатические узлы в зависимости от локализации заболевания.
6. По данным цифровой флюорографии, при выписке у полностью выздоровевших пациентов в $1/3$ случаев визуализировались внутригрудные лимфатические узлы, а у пациентов с остаточными изменениями – более чем в $1/2$ случаев.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Новосибирск; 2004.
2. Власов П.В. Лучевая диагностика острых пневмоний. Мед. визуализация 2003; 4: 10–20.

3. Тюрин Н.Е. КТ органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003.
4. Яковец В.В. Рентгенодиагностика заболеваний органов головы, шеи и груди. СПб.: Гиппократ; 2002.
5. Домникова Н.П., Логвиненко А.С., Левин О.Б. Рентгено-негативные случаи внутрибольничной пневмонии. В кн.: Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докладов 6-й Научно-практической конференции врачей. Новосибирск; 1996.
6. Лазарева Я.В. Значение компьютерной томографии в диагностике и классификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Пробл. туб. 2005; 12: 14–19.
7. Коновалов В.К., Колмогоров В.Г., Варнаков П.М. и др. Способ непрямо́й лимфографии внутригрудных лимфатических узлов в эксперименте. Патент РФ на изобретение № 2155072 от 27.08.2000.
8. Коновалов В.К., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. и др. Функциональная активность внутригрудных лимфатических узлов при заболеваниях легких. Пробл. клин. мед. 2005; 1: 40–52.
9. Трубников Г.В. Методология и методические основы познания терапии. Барнаул: АГМУ; 2001.
10. Higgins C., Pettersson H., eds. Chest and cardiac radiology. London: Merit Communications; 1991.
11. Naidich L., Zeryouni E., Siegelman S. Computed tomography and magnetic resonance of the thorax. New York; 1991.
12. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб.: Гиппократ; 1998.
13. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Кузьмин И.В. Лимфогенное распространение рака легкого и стандартизация лимфатических коллекторов. Сов. мед. 1991; 2: 61–64.
14. Розенитраух Л.С., Рыбакова Н.И., Винер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина; 1987.
15. Флюорограф цифровой ФЦ-01-Электрон: Инструкция пользователя программы DIRA. СПб.; 2003.

Информация об авторах

Славова Юлия Евгеньевна – врач-рентгенолог НУЗ "Отделенческая клиническая больница ст. Барнаул"; тел.: (3852) 29-30-30; e-mail: slavova74@mail.ru

Трубников Георгий Викторович – заслуженный деятель наук РФ, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 66-75-07

Коновалов Владимир Константинович – д. м. н., проф. кафедры лучевой диагностики Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 35-07-94

Поступила 21.11.06
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-002-073.75

Ю.О.Крылова, А.Б.Пирогов, В.П.Колосов

Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН": 675005, Амурская обл., Благовещенск, ул. Калинина, 22

Yu. O. Krylova, A. B. Pirogov, V. P. Kolosov

Arteriolo-capillary blood flow in lungs and pulmonary hypertension in patients with bronchial asthma

Summary

Pulmonary microcirculation has been studied in 151 patients with bronchial asthma (BA). The pulmonary capillary blood flow (PCBF) was investigated using lung perfusion angioscintigraphy. Early disorders of pulmonary arteriolar and capillary blood flow were registered even in mild asthma and in normal pulmonary artery pressure; they progressed while BA severity increased. Changes in the PCBF correlated with pulmonary artery pressure. Disintegration of PCBF was found to be one of the pathogenic factors of pulmonary hypertension (PH) occurrence and progression.

Key words: bronchial asthma, pulmonary capillary blood flow, lung perfusion angioscintigraph, pulmonary hypertension.

Резюме

Изучены особенности легочной микроциркуляции у 151 пациента с бронхиальной астмой (БА). Исследование легочно-капиллярного кровотока (ЛКК) проводилось методом перфузионной пульмоносцинтиграфии (ПСГ). Выявлено, что начальные нарушения артериоло-капиллярного кровотока в легких регистрируются уже при легком течении БА, наблюдаются при нормальном уровне давления в легочной артерии и прогрессируют по мере утяжеления БА. Выраженность изменений показателей ЛКК четко коррелирует с уровнем давления в легочной артерии. Дезинтеграция параметров ЛКК является одним из патогенетических факторов формирования и развития легочной гипертензии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легочная микроциркуляция, перфузионная пульмоносцинтиграфия, легочная гипертензия.

Многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями последних лет подтверждено, что наряду с повсеместным ростом числа пациентов с бронхиальной астмой (БА) имеется устойчивая тенденция к увеличению частоты регистрируемых у них осложнений, связанных с присоединением к основному заболеванию нарушений гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) [1–3]. В настоящее время появляются единичные сообщения, указывающие на нарушения легочной гемодинамики в микроциркуляторном русле на довольно ранних этапах формирования БА при отсутствии значительного напряжения респираторных и кардиальных механизмов газообмена в легких [4–6].

Особое значение приобретает поиск признаков адаптированности или возможных нарушений капиллярного кровообращения в легочной артериальной системе у пациентов с БА на исходных этапах развития заболевания, когда складываются относительно благоприятные условия для их фармакологической коррекции.

Цель данного исследования – изучить особенности артериоло-капиллярного кровотока в легочной артериальной системе при БА различной степени тяжести и определить возможность использования параметров перестройки легочно-капиллярного кровотока (ЛКК) в качестве предикторов риска формирования легочной гипертензии (ЛГ).

Материалы и методы

В течение 7-дневного вводного периода при поступлении в клинику был обследован 151 пациент с БА. Диагностика и оценка тяжести течения БА осуществлялась в соответствии с критериями GINA (2006) [7]. Пациенты были разделены на 3 группы больных в соответствии со степенью тяжести заболевания. В 1-ю группу вошли 47 человек с легким персистирующим течением БА, 2-я группа состояла из 61 пациента со средней степенью тяжести БА, и в 3-ю группу объединили 43 больных с тяжелым течением БА. Среди обследованных преобладали женщины – 84 (55,6%), в то время как мужчин было 67 (44,4%). Средний возраст пациентов в группах с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА составил $34,5 \pm 2,2$; $47,6 \pm 2,5$ и $51,2 \pm 5,7$ года соответственно. В контрольную группу были включены 18 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 40 лет.

Состояние микроциркуляторного русла легких оценивалось методом радионуклидной перфузионной пульмоносцинтиграфии (ПСГ) на основании показателей кинетики микросфер альбумина человеческой сыворотки, меченных ^{99m}Tc с активностью 60–80 МБк из набора ТСК-5 (Cis, Франция) с использованием γ -камеры МВ-9100 (Венгрия) и компьютерной системы "Сцинти" (Россия) [8, 9]. Определялись следующие показатели ЛКК: функциональные

резервные возможности (ФРВ_{ЛКК}) по параметрам изменений постуральной реакции легочного кровотока, легочный перфузионный дефицит (ПД_{ЛКК}) и вертикальный градиент перфузии – перераспределение кровотока из нижних зон в верхние (ВГП_{ЛКК}). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) измеряли на эхокардиографе *Aloka SSD-1700* (Япония). За нормальную величину принимали СрДЛА ≤ 18 мм рт. ст. Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по данным спирографии на аппарате *Ultrascreen (Erich Jaeger, Германия)*. Анализировали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ, %), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, %), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁, %), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС, %) и мгновенную объемную скорость на уровне мелких бронхов (МОС₇₅, %). Парциальное давление кислорода (РаО₂) и углекислого газа (РаСО₂) в артериализированной капиллярной крови определяли на газоанализаторе *Chiron / Diagnostics-865* (Германия).

Результаты исследования обрабатывали посредством стандартных методов вариационной статистики. Уровень значимости различий определялся с помощью парного и непарного критериев Стьюдента. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для определения риска формирования ЛГ с использованием параметров ЛКК проводился дискриминантный анализ и вывело дискриминантное уравнение.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических симптомов и функциональных показателей в группах пациентов с различной степенью тяжести БА позволил установить характерные субъективные и объективные симптомы заболевания, количественное выражение которых возрастает по мере увеличения степени тяжести БА и неуклонного снижения бронхиальной проходимости (табл. 1).

Характеризуя ФВД у обследованных, важно отметить, что при легкой БА средние значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁, а также показатели РаО₂ и РаСО₂ на-

ходились в диапазоне условной "нормы". У пациентов 2-й группы умеренные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены в 23,7 %, значительные – в 76,3 % случаев. В 3-й группе снижение ФВД было еще более выраженным: у 46,5 % больных были зарегистрированы резкие нарушения бронхиальной проходимости, что сопровождалось достоверным снижением РаО₂ и РаСО₂ артериализированной крови.

При анализе показателей ПСГ у больных БА (табл. 2) было выявлено, что уже при легкой БА значение ВГП_{ЛКК} статистически значимо повышалось ($p < 0,05$) по отношению к показателю в группе сравнения, в то время как ПД_{ЛКК} и ФРВ_{ЛКК} статистически достоверно не отличались. Параметры СрДЛА в 1-й группе не превышали границ условной нормы. Увеличение ВГП_{ЛКК} носит компенсаторный характер и является отражением адекватного повышения тонуса легочных артерий нижних отделов легких, мобилизуя резервные возможности для включения в легочный кровоток нефункционирующих сосудов в верхних отделах легких. Как следовало ожидать, большинство случаев нарушения параметров ЛКК было зарегистрировано при среднетяжелом и, тем более, тяжелом течении БА. Так, у больных БА 2-й и 3-й групп отмечено отклонение всех исследуемых параметров ЛКК по отношению к показателям группы контроля. Во 2-й группе чаще происходило прогрессирование ВГП_{ЛКК} ($p < 0,001$), реже – снижение ФРВ_{ЛКК}. В 3-й группе по мере нарастания СрДЛА было выявлено дальнейшее падение ФРВ_{ЛКК} ($p < 0,001$) на фоне возрастания ПД_{ЛКК} ($p < 0,001$).

В целом у пациентов, участвовавших в исследовании, чаще всего встречалось нарушение ВГП_{ЛКК} (88,1 %), реже – ПД_{ЛКК} (76,2 %) и ФРВ_{ЛКК} (56,9 %). При анализе удельного веса измененных параметров ЛКК у больных БА различной степени тяжести установлено, что уже при легкой БА величины ВГП_{ЛКК}, ПД_{ЛКК} и ФРВ_{ЛКК} отличаются от нормы в 65 %, 42 % и 4,3 % случаев соответственно, в то время как превышение СрДЛА было зарегистрировано лишь в 14,9 % случаев. Таким образом, начальные нарушения легочной микроциркуляции наблюдаются уже на ран-

Таблица 1
Клинико-функциональные показатели у больных БА ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 61)	3-я группа (n = 43)
Дневные симптомы, кол-во / сут.*	1,18 ± 0,22; $p_{1-2} < 0,05$	4,14 ± 1,16; $p_{2-3} < 0,05$	7,79 ± 1,34; $p_{1-3} < 0,001$
Ночные симптомы, кол-во / сут.*	0	0,88 ± 0,18; $p_{2-3} < 0,05$	1,78 ± 0,39
Потребность в препаратах неотложной помощи, доз / сут.	1,12 ± 0,44; $p_{1-2} < 0,05$	4,22 ± 1,08; $p_{2-3} < 0,05$	9,84 ± 1,39; $p_{1-3} < 0,001$
ЖЕЛ, %	107,90 ± 3,56; $p_{1-2} < 0,01$	91,2 ± 3,6; $p_{2-3} < 0,01$	75,10 ± 3,35; $p_{1-3} < 0,001$
ФЖЕЛ, %	107,1 ± 3,; $p_{1-2} < 0,01$	92,2 ± 3,2; $p_{2-3} < 0,01$	71,20 ± 3,57; $p_{1-3} < 0,001$
ОФВ ₁ , %	86,50 ± 4,28; $p_{1-2} < 0,01$	68,5 ± 3,4; $p_{2-3} < 0,01$	43,90 ± 3,05; $p_{1-3} < 0,001$
ПОС, %	83,30 ± 3,42; $p_{1-2} < 0,05$	72,4 ± 4,15; $p_{2-3} < 0,01$	52,4 ± 4,29; $p_{1-3} < 0,001$
МОС ₇₅ , %	54,40 ± 3,54; $p_{1-2} < 0,05$	37,5 ± 3,7; $p_{2-3} < 0,01$	16,80 ± 1,26; $p_{1-3} < 0,001$
РаО ₂ , мм рт. ст.	95,3 ± 1,5; $p_{1-2} > 0,05$	88,3 ± 2,1; $p_{2-3} < 0,05$	81,2 ± 1,5; $p_{2-3} < 0,01$
РаСО ₂ , мм рт. ст.	42,6 ± 0,9; $p_{1-2} > 0,05$	40,7 ± 1,8; $p_{2-3} < 0,05$	38,7 ± 1,4; $p_{1-3} < 0,01$

Примечание: * – средние значения симптомов БА за время 7-дневного вводного периода; p_{1-2} – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами, p_{2-3} – между 2-й и 3-й, p_{1-3} – между 1-й и 3-й.

Показатели ПСГ и СрДЛА у больных БА различной степени тяжести

Показатели	Группа сравнения	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 61)			3-я группа (n = 43)		
		M ± m	p	p ₁	M ± m	p	p ₂	M ± m	p	p ₃
ПД, %	2,26 ± 0,14	2,59 ± 0,16	> 0,05	< 0,01	3,86 ± 0,25	< 0,05	< 0,01	6,24 ± 0,59	< 0,001	< 0,01
ВГП, отн. ед.	0,66 ± 0,061	0,89 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	1,16 ± 0,10	< 0,001	> 0,05	1,29 ± 0,10	< 0,001	< 0,01
ФРВ, %	61,71 ± 2,14	55,94 ± 2,28	> 0,05	< 0,05	48,32 ± 2,34	< 0,05	< 0,05	37,62 ± 3,04	< 0,01	< 0,01
СрДЛА, мм рт. ст.	11,08 ± 0,74	14,93 ± 1,70	< 0,05	< 0,05	19,20 ± 1,96	< 0,01	< 0,05	26,81 ± 2,25	< 0,001	< 0,01

Примечание: p – достоверность различия с группой сравнения; p₁ – между 1-й и 2-й группами; p₂ – между 2-й и 3-й группами; p₃ – между 3-й и 1-й группами.

них стадиях заболевания и в ряде случаев регистрируются при нормальном уровне давления в легочной артерии. Кроме того, изменения кровообращения МКК на микроциркуляторном уровне "опережают" функциональные нарушения бронхиальной проходимости и регистрируются в "нормальном" диапазоне величин ОФВ₁, ЖЕЛ и ФЖЕЛ (табл. 1). Вероятным механизмом нарушения артериоло-капиллярного кровотока в легких у данной группы больных является процесс эндотелиальной дисфункции легочных капилляров [10, 11].

У больных 2-й группы чаще изменялись значения ВГП_{ЛКК} (100 %), реже – ПД_{ЛКК} (81,4 %) и ФРВ_{ЛКК} (69,5 %); ЛГ выявлялась в 37,7 % случаев. В 3-й группе по мере нарастания частоты регистрируемой ЛГ (55,8 %) удельный вес измененных показателей ЛКК увеличивался от 92,4 до 100 % случаев. Усугубление нарушения параметров ЛКК у больных БА 2-й и 3-й групп в значительной мере определяется прогрессирующим вентилиационным нарушением и нарастанием альвеолярной гипоксии (табл. 1), что подтверждается тесной корреляционной связью между ОФВ₁ и ФРВ_{ЛКК} ($r = 0,75$ при $p < 0,001$ и $r = 0,85$ при $p < 0,001$ соответственно), РаО₂ и ФРВ_{ЛКК} ($r = 0,65$; $p < 0,01$), РаСО₂ и ФРВ_{ЛКК} ($r = 0,75$; $p < 0,001$).

Изучая особенности регионарной легочной перфузии у пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких по данным ПСГ, ряд исследователей находят наличие математически подтвержденной связи между перераспределением перфузии в верхние отделы легких и нарастанием давления в легочной артерии и легочных капиллярах [9, 12, 3]. Результаты настоящего исследования подтверждают справедливость этого положения. Так, при определении взаимосвязи показателей гемодинамики МКК у больных БА легкой тяжести была выявлена достоверная корреляционная зависимость между величинами СрДЛА и ВГП_{ЛКК} ($r = 0,65$; $p < 0,01$). С учетом установленной взаимосвязи выведено уравнение линейной регрессии, позволяющее рассчитать СрДЛА с помощью ВГП_{ЛКК}:

$$\text{СрДЛА} = 1,23 + 15,667 \times \text{ВГП}_{\text{ЛКК}}$$

Следует подчеркнуть, что диагностируемая ЛГ у исследованных больных БА по мере прогрессирования заболевания снижает компенсаторные возможности МКК, что было подтверждено при сопоставлении величины СрДЛА с данными ФРВ_{ЛКК} ($r = -0,75$; $p < 0,001$). Учитывая тесную корреляци-

онную взаимосвязь между данными показателями, было выведено дискриминантное уравнение, позволяющее по величине СрДЛА диагностировать нарушение ФРВ_{ЛКК}:

$$D = -4,353 + \text{СрДЛА},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-90,66$. Нарушение ФРВ_{ЛКК} диагностируют при $D < -90,66$.

Заключение

1. Начальные нарушения параметров легочной микроциркуляции регистрируются уже при легком течении БА, "опережают" функциональные нарушения бронхиальной проходимости, наблюдаются при нормальном уровне СрДЛА и прогрессируют по мере утяжеления БА.
2. Выраженность нарушений параметров ЛКК четко коррелирует с уровнем давления в легочной артерии и является одним из патогенетических звеньев механизма формирования и развития ЛГ.

Литература

1. 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: 36–40.
2. Огородова Л.М., Кобекова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследований в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 15–21.
3. Меньшикова И.Г., Лоскутова Н.В., Сундукова Е.А. Прогнозирование развития недостаточности кровообращения при хроническом легочном сердце. Дальневосточ. мед. журн. 2008; 1: 17–19.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 2005; 3: 87–93.
5. Michel R.P., Langleben D., Dupuis J. The endothelium system in pulmonary hypertension. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2003; 81: 542–554.
6. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2004; 5: 36–39.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007. www.ginasthma.com

8. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методы исследования и интерпретация результатов. Радиология-практика 2002; 4: 16–21.
9. Штейнгардт Ю.Н. Регионарная перфузия легких у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких по данным сцинтиграфических исследований. Мед. радиол. 1991; 5: 6–8.
10. Борута С.А., Шахнис Е.Р., Омеляненко М.Г. Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2008; 2: 38–41.
11. Schulman I.H., Zachariah M., Raij L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy. Aging. Clin. Exp. Res. 2005; 17 (4): 40–45.
12. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина; 1987.
13. Уэир Е.К., Ривс Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов: Пер. с англ. М.; 1995.

Информация об авторах

Крылова Юлия Олеговна – к. м. н., научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru

Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., старший научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел. (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН и руководитель лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких; тел.: (4162) 53-35-45

Поступила 02.11.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-06:616.131-008.331.1

Ю.Б.Сучкова, Г.Л.Осипова, А.Г.Чучалин, Т.Л.Пашкова

Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

Yu.B.Suchkova, G.L.Osipova, A.G.Chuchalin, T.L.Pashkova

Assessment of efficacy and safety of omalizumab in therapy of patients with severe uncontrolled atopic bronchial asthma during 12-month follow-up

Summary

This was a 12-month trial on efficacy and safety of treatment with omalizumab of 46 patients with severe uncontrolled atopic asthma. The patients were divided into 2 groups: the 1st group received omalizumab and a standard basic therapy, the 2nd group was treated with the standard basic therapy without omalizumab. A frequency of daytime and nighttime symptoms, need in relief medications, daily dose of inhaled steroids (ICS) in beclomethasone dipropionate equivalence, exacerbation rate, hospitalization rate, unscheduled visits to a physician due to asthma, quality of life (using the AQLQ questionnaire), and spirometric parameters were analyzed. The asthma control was evaluated according to GINA, 2006. The treatment resulted in statistically significant improvement in daytime and nighttime asthma symptoms, reduction in need in short-acting β_2 -agonists and daily doses of ICS, rates of asthma exacerbations, hospitalizations and unscheduled visits to a physician due to asthma in the 1st group patients compared to the baseline values and to the 2nd group. Quality of life and lung function also significantly improved in the 1st group. Adverse events in the patients treated with omalizumab were as frequent as those in the control group and did not require withdrawal of the treatment. Therefore, addition of omalizumab to the standard basic therapy in severe uncontrolled atopic asthma allowed successful improvement the control of the disease and the patients' quality of life, reduction in the daily dose of ICS.

Key words: severe uncontrolled bronchial asthma, omalizumab, AQLQ.

Резюме

Было проведено 12-месячное исследование эффективности и безопасности применения омализумаба (Ксолар) у больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой (БА). В исследовании принимали участие 46 больных. Пациенты были распределены на 2 группы. 1-я группа получала омализумаб в дополнение к базисной терапии, 2-я группа (сравнения) получала только базисную терапию. В ходе исследования анализировались такие показатели, как частота дневных и ночных симптомов, потребность в препаратах неотложной помощи, суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в пересчете на беклометазона дипропионат, частота обострений и госпитализаций, внеплановых визитов к врачу, качество жизни (по опроснику AQLQ), показатели спирометрии. Уровень контроля БА определялся согласно критериям GINA 2006 г. В ходе исследования в 1-й группе больных наблюдалось статистически значимое, по сравнению с исходными показателями и показателями во 2-й группе, снижение частоты дневных и ночных симптомов БА, потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, суточной дозы иГКС, частоты обострений БА, госпитализаций и числа внеплановых визитов к врачу. Отмечено также статистически значимое улучшение показателей качества жизни, по опроснику AQLQ, и показателей функции внешнего дыхания у больных 1-й группы. Нежелательные явления, отмеченные в ходе исследования в группе пациентов, получавших лечение омализумабом, были сравнимы с нежелательными явлениями в группе контроля и не потребовали отмены препарата. Таким образом, добавление омализумаба к базисной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической БА позволяет эффективно улучшить контроль над заболеванием, снизить суточную дозу иГКС, а также улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, омализумаб, AQLQ.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, имеющую большое социально-экономическое значение [1], и является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно от БА умирают > 200 тыс. человек [2], что свидетельствует о недостатке адекватного контроля над этим заболеванием.

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в котором принимают участие различные клеточные элементы. Специфическая клиническая симптоматика (повторяющиеся эпизоды экспираторной одышки, свистящих хрипов, чувства заложенности в грудной клетке, кашля) обу-

словлена развитием распространенной, но изменяющейся бронхиальной обструкции, носящей обратимый характер [2, 3]. Независимо от степени тяжести заболевания воспаление в дыхательных путях является персистирующим и координируется Т-лимфоцитами-хелперами II типа, которые синтезируют цитокины (интерлекины 4, 5 и 10), отвечающие за пролиферацию эозинофилов и созревание тучных клеток, а также за синтез иммуноглобулина G (IgE) В-лимфоцитами. Молекулы IgE в последующем связываются с FcεRI-рецепторами тучных клеток, и при их соединении с аллергеном происходит высвобождение медиаторов и возникает характерная клиническая

симптоматика аллергического заболевания. Имеется взаимозависимость между уровнем циркулирующего IgE и симптомами БА: у пациентов с atopической БА уровень IgE часто повышен [2, 4].

Препараты для лечения БА традиционно делятся на 2 группы. К 1-й группе относят лекарственные средства базисной, контролирующей течение заболевания терапии (глюкокортикостероиды (ГКС), кромоны, антилейкотриеновые препараты), во 2-ю группу входят β_2 -агонисты короткого и длительного действия, метилксантины, М-холиноблокаторы. В настоящее время общепринятым является ступенчатый подход к лекарственной терапии БА в зависимости от уровня контроля заболевания [2].

Предупреждение аллерген-индуцированного высвобождения медиаторов воспаления из клеток-мишеней составляет основу новой стратегии терапии atopических болезней [5, 6]. Лечение аллергических заболеваний, включая аллергическую БА, было усовершенствовано благодаря разработке препарата омализумаб (Ксолар, "Новартис Фарма") – рекомбинантных гуманизованных моноклональных анти-IgE (IgG1) антител, которые избирательно связываются с IgE человека. Омализумаб связывается с циркулирующими в крови IgE, тем самым блокируя его последующее взаимодействие с высокоаффинными рецепторами Fc ϵ RI на поверхности тучных клеток, уменьшая дегрануляцию последних и высвобождение медиаторов. Препарат не способен непосредственно связываться с Fc ϵ RI-рецепторами, локализованными на тучных клетках. Кроме того, весьма важным в клиническом отношении является свойство омализумаба уменьшать плотность рецепторов IgE на поверхности многих клеток (тучных, дендритных) [7], что также ослабляет провоспалительное действие IgE [8]. Дополнительным механизмом, обеспечивающим противовоспалительный эффект омализумаба, может являться и усиление апоптоза эозинофилов, за счет которого происходит снижение их числа [9].

Фармакокинетика и фармакодинамика препарата были многократно изучены ранее [10]. Примерно у 3 % пациентов, получавших лечение омализумабом, после введения 1-й дозы развивались уртикарные реакции. В большинстве случаев эти реакции были спонтанными и не повторялись при введении повторных доз препарата. На основании этих результатов, предшествующих доклиническим исследованиям, опасность для пациента расценивается как минимальная.

За последнее 10-летие было проведено много клинических исследований, демонстрирующих положительный эффект терапии омализумабом у больных с неконтролируемой atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Показано, что лечение моноклональными анти-IgE антителами уменьшает количество обострений БА, позволяет снизить дозу ГКС, применяемых в качестве поддерживающей терапии, а также сократить потребность в препаратах неотложной помощи [10–12]. Существующий опыт клинического использования омализумаба показы-

вает, что он является относительно безопасным. Описаны такие нежелательные эффекты данного препарата, как инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, фарингиты, головная боль, гельминтные инвазии [13], местные реакции на его введение (боль, гиперемия, отечность). Риск возникновения анафилактических реакций включен в описательную информацию об омализумабе. Имеются сведения о том, что омализумаб-индуцированная анафилаксия может характеризоваться замедленным началом и длительным развитием симптомов, о чем необходимо помнить при назначении препарата [14].

Омализумаб – препарат для длительной терапии atopической БА [15]. Он эффективно понижает уровень свободного IgE, уменьшая выраженность симптомов заболевания, а также снижает местную реактивность при проведении кожных аллергологических тестов. Однако при снижении дозы препарата или после его полной отмены эти показатели могут возвращаться к исходному уровню [16].

Несмотря на высокую стоимость лечения, назначение омализумаба позволяет существенно снизить затраты, связанные с повышенной потребностью в препаратах неотложной помощи, частыми госпитализациями, внеплановыми визитами к пульмонологу и применением высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [17].

Впервые в России с целью изучения при длительном наблюдении эффективности и безопасности омализумаба и оценки качества жизни больных было проведено открытое сравнительное проспективное 12-месячное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы

В клиническом исследовании участвовали 46 пациентов с тяжелой неконтролируемой atopической БА. Критериями включения были: возраст > 18 и < 75 лет, содержание общего IgE в сыворотке крови > 30 и < 700 МЕ/мл, положительные кожные тесты к бытовым и эпидермальным аллергенам, подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ≤ 80 % и его прирост ≥ 12 % от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола), прием высоких доз иГКС в пересчете на беклометазона дипропионат (согласно критериям GINA пересмотра 2006 г.). В исследование не включались пациенты с тяжелыми анафилактическими или анафилактоидными реакциями в анамнезе, тяжелой сопутствующей патологией, в т. ч. злокачественными новообразованиями, с любым другим диагностированным активным заболеванием легких, беременные и кормящие грудью женщины. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы: группу больных, получавших омализумаб (1-ю), и группу сравнения (2-ю).

У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, проводили физикальное исследование, оценивали количество дневных и ночных симптомов в неделю, потребность в пре-

паратах неотложной помощи в сутки, частоту внеплановых визитов к врачу, госпитализаций и обострений БА в год. Проводилось спирографическое обследование. Все пациенты вели дневники, в которых ежедневно оценивали частоту дневных и ночных симптомов, отмечали частоту использования препаратов неотложной помощи.

Анализ качества жизни пациентов проводился при помощи опросника *E.F. Juniper AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)* [18]. Он содержит 32 вопроса, разделенных по 4 тематическим блокам (критериям): степень выраженности основных симптомов БА, повседневная активность больного, негативное влияние БА на его эмоциональную сферу и степень толерантности респондента к факторам окружающей среды. В качестве субъективной оценки пациентом контроля над заболеванием были использованы показатели теста по контролю БА (тест АСТ™) [19].

Уровень IgE определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием панели и электродиагностического хемилюминесцентного аппарата CLA (*Medland Systems*, Нидерланды).

Уровень контроля над заболеванием оценивался согласно критериям GINA 2006 г.

Омализумаб назначался пациентам 1-й группы подкожно в верхнюю треть плеча каждые 2 или 4 нед. Расчет дозы препарата осуществлялся в соответствии с показателями массы тела (кг) и исходным уровнем общего сывороточного IgE. Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась через 16 и 32 нед. от начала терапии.

Исследование проводилось в течение 12 мес. в параллельных группах и было открытым, сравнительным, проспективным.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. Признаки, имеющие нормальное распределение, анализировались при помощи параметрических методов статистики, для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Повторные измерения анализировали посредством парного критерия Стью-

дента и непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $\bar{X} \pm S$; Me (25–75 %), где \bar{X} – выборочное среднее, S – выборочное среднее квадратичное отклонение, Me – медиана, 25–75 % – интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей соответственно).

Результаты и обсуждение

Пациенты находились под наблюдением в период с мая 2008 г. по май 2009 г. В 1-й группе, получавшей омализумаб, было 23 больных, из них 17 женщин и 6 мужчин. Средний возраст пациентов составил $42,91 \pm 10,90$ года, средняя длительность заболевания – $15,05 \pm 7,28$ года. Во 2-ю группу вошли 23 больных, 5 мужчин и 18 женщин (средний возраст – $49,8 \pm 13,2$ года, средняя длительность заболевания – $14,70 \pm 11,15$ года; табл. 1).

В 1-й группе исходно показатель общего сывороточного IgE составил $215,98 \pm 127,30$ МЕ/мл, во 2-й – $253,08 \pm 141,70$ МЕ/мл. Суточная доза иГКС в пересчете на беклометазона дипропионат в 1-й группе исходно равнялась $1\,552,1 \pm 534,1$; $2\,000$ (1 000–2 000) мкг, во 2-й – $1\,456,5 \pm 520,3$; $1\,500$ (1 000–2 000) мкг. Показатели ОФВ₁ до лечения составили в 1-й группе $59,1 \pm 17,06$ %_{долж.}; 58 (46,3–72,6), во 2-й – $63,47 \pm 12,19$ %_{долж.}; $67,9$ (56,4–73,8).

В группе больных, получавших лечение омализумабом, до лечения количество дневных симптомов составляло $6,56 \pm 1,07$; 7 (7–7) в неделю, симптомы БА были практически ежедневными, количество ночных симптомов составляло $2,04 \pm 1,55$; 2 (1–3) в неделю. У больных отмечалась необходимость частого применения препаратов неотложной помощи для купирования симптомов БА – $5,90 \pm 2,71$; 6 (4–8) вдохов в сутки, частота госпитализаций в год составляла $1,47 \pm 0,84$; 1 (1–2), частота внеплановых визитов к врачу – $3,95 \pm 1,77$; 4 (3–5) в год; высокой была частота обострений – $4,39 \pm 2,36$; 4 (3–6) в год. Количество баллов по результатам теста по контролю над БА составило исходно $11,40 \pm 2,67$; 11 (9–13). Показатели качества жизни, по данным опросника AQLQ, имели следующие значения: общий балл – $3,43 \pm 0,80$; $3,15$ (2,9–3,9), симптомы БА – $3,3 \pm 0,8$; $3,27$ (2,75–3,75) балла, ограничение повседневной активности – $3,6 \pm 0,92$; $3,36$ (2,81–4,27) балла, эмоциональная сфера – $3,52 \pm 1,15$; $3,2$ (2,8–4,0) балла, влияние окружающей среды – $3,30 \pm 1,03$; 3 (2,75–3,75) балла (табл. 2).

Во 2-й группе частота дневных симптомов в неделю составляла $6,65 \pm 0,71$; 7 (7–7), количество ночных

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп больных

Группы	Число больных	Возраст (лет)	Пол		Средняя продолжительность заболевания, лет
			м	ж	
1-я группа	23	42,91 ± 10,90	6	17	15,05 ± 7,28
2-я группа	23	49,8 ± 13,2	5	18	14,70 ± 11,15

Таблица 2

Динамика показателей тестов АСТ и AQLQ у больных, получавших омализумаб

Показатели	Периоды наблюдения							
	до начала лечения		16 нед.			32–44 нед.		
	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	<i>p</i>	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	<i>p</i>
Тест АСТ, баллы	11,40 ± 2,67	11 (9–13)	17,6 ± 3,9	19 (15–21)	< 0,001*	21,10 ± 2,92	22 (20–23)	< 0,001**
Опросник AQLQ								
Общее количество баллов	3,43 ± 0,80	3,15 (2,9–3,9)	4,22 ± 1,06	3,93 (3,56–4,71)	< 0,001*	4,73 ± 1,06	4,31 (3,9–5,7)	0,02**
Симптомы, баллы	3,3 ± 0,8	3,27 (2,75–3,75)	4,23 ± 1,10	3,9 (3,5–5,0)	< 0,001*	4,84 ± 1,16	4,62 (3,75–6,16)	0,027**
Ограничение активности, баллы	3,60 ± 0,92	3,36 (2,81–4,27)	4,40 ± 1,08	4,31 (3,6–4,8)	< 0,001*	4,73 ± 1,00	4,5 (3,9–5,27)	0,027**
Эмоциональная сфера, баллы	3,52 ± 1,15	3,2 (2,8–4,0)	4,07 ± 1,40	3,7 (2,8–5,4)	0,029*	4,70 ± 1,13	4,3 (4,0–6,0)	0,027**
Влияние окружающей среды, баллы	3,30 ± 1,03	3 (2,75–3,75)	3,85 ± 1,22	3,25 (3,00–4,25)	0,019*	4,37 ± 1,16	4 (3,50–5,25)	0,043**

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными; ** – статистически значимые различия по сравнению с результатами, полученными через 16 нед. терапии.

симптомов – 2,17 ± 0,88; 2 (2–3) в неделю, частота ингаляций сальбутамола в сутки – 6,00 ± 1,31; 6 (5–7), частота госпитализаций в год – 2,34 ± 1,26; 2 (2–3), частота внеплановых визитов к врачу – 4,30 ± 1,96; 4 (3–5) в год. Частота обострений БА за прошедший год была также высокой и составила 3,95 ± 1,18; 4 (3–4). Количество баллов по результатам теста по контролю над БА составляло 11,56 ± 2,17; 11 (10–13). Показатели качества жизни (AQLQ) у пациентов в группе сравнения были следующими: общий балл – 3,37 ± 0,45; 3,43 (3,00–3,73), симптомы БА – 3,25 ± 0,55; 3,41 (2,83–3,75) балла, ограничение повседневной активности – 3,57 ± 0,50; 3,45 (3,1–4,0) балла, эмоциональная сфера – 3,35 ± 0,67; 3,6 (2,8–3,8) балла, влияние окружающей среды – 3,23 ± 0,65; 3,25 (2,75–3,50) балла.

Исходно статистических различий между группами выявлено не было.

Пациенты 1-й группы получали омализумаб в дополнение к проводимой базисной терапии, после 12 нед. лечения предпринимались попытки снизить дозу иГКС постепенно каждые 2 нед.: вначале до 1 500 мкг в сутки, если текущая доза была > 1 750 мкг в сутки, и на 250 мкг при текущей дозе < 1 750 мкг в сутки.

Средняя доза омализумаба составила 371,73 ± 142,08 мг в месяц.

Через 16 и 32 нед. лечения омализумабом отмечалось статистически значимое снижение количества дневных симптомов в неделю, которое составило 3,26 ± 2,41; 2 (2–7) и 2,0 ± 2,6; 1,5 (0–2) соответственно (*p* < 0,001). Отмечалось снижение количества ночных симптомов до 0,21 ± 0,42; 0 (*p* < 0,001) к 16-й нед. терапии и до 0,16 ± 0,40; 0 – к 32-й нед. Также статистически значимым было снижение потребности в ингаляциях β₂-агонистов – 2,56 ± 2,08;

Таблица 3

Динамика клинических и функциональных показателей у больных, получавших омализумаб

Показатели	Периоды наблюдения							
	до начала лечения		16 нед.			32–44 нед.		
	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	<i>p</i>	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	<i>p</i>
Частота дневных симптомов в неделю	6,56 ± 1,07	7 (7–7)	3,26 ± 2,41	2 (2–7)	0,001*	2,0 ± 2,6	1,5 (0–2)	
Частота ночных симптомов в неделю	2,04 ± 1,55	2 (1–3)	0,21 ± 0,42		0,001	0,16 ± 0,40		
Частота ингаляций сальбутамола в сутки	5,90 ± 2,71	6 (4–8)	2,56 ± 2,08	2 (1–2)	< 0,001*	1,33 ± 1,96	0,5 (0–2)	0,01**
ОФВ ₁ , % долж.	59,10 ± 17,06	58 (46,3–72,6)	84,2 ± 18,1	88,3 (72–98)	< 0,001*	99,6 ± 24,3	103 (85,9–117,0)	
Частота внеплановых визитов к врачу в год	3,95 ± 1,77	4 (3–5)	–	–	–	0,47 ± 0,73	0 (0–1)	< 0,001*
Частота обострений в год	4,39 ± 2,36	4 (3–6)	–	–	–	0,56 ± 0,72	0 (0–1)	< 0,001*
Частота госпитализаций в год	1,47 ± 0,84	1 (1–2)	–	–	–	0,13 ± 0,34		< 0,001*
Суточная доза иГКС, мкг	1 552,1 ± 534,1	2 000 (1 000–2 000)	1 128,20 ± 411,43	1 000 (1 000–1 500)	< 0,001*	750,0 ± 577,3	500 (500–750)	0,043**

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными; ** – статистически значимые различия по сравнению с результатами, полученными через 16 нед. терапии.

Динамика клинических и функциональных показателей у больных группы сравнения

Показатели	Периоды наблюдения					
	до начала лечения		16 нед.		32–44 нед.	
	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)	$\bar{X} \pm S$	Me (25–75 %)
Частота дневных симптомов в неделю	6,65 ± 0,71	7 (7–7)	5,43 ± 1,53	6 (2–7)	5,73 ± 1,76*	7 (5–7)
Частота ночных симптомов в неделю	2,04 ± 1,55	2 (1–3)	1,78 ± 1,04	2 (1–3)	1,69 ± 0,97	2 (1–2)
Частота ингаляций сальбутамола в сутки	6,00 ± 1,31	6 (5–7)	5,43 ± 1,77	6 (4–7)	5,39 ± 1,92	6 (4–6)
ОФВ ₁ , % долж.	63,47 ± 12,19	67,9 (56,4–73,8)	63,56 ± 15,16	68 (52,0–75,5)	62,39 ± 12,23	64,5 (49,9–73,7)
Тест АСТ, баллы	11,56 ± 2,17	11 (10–13)	11,52 ± 3,84	11 (7–19)	11,73 ± 4,03	10 (9–14)
Опросник AQLQ						
Общее количество баллов	3,37 ± 0,45	3,43 (3,00–3,73)	3,38 ± 0,66	3,4 (3,0–3,9)	3,37 ± 0,56	3,43 (3,0–3,8)
Симптомы, баллы	3,25 ± 0,55	3,41 (2,83–3,75)	3,3 ± 0,7	3,4 (2,9–3,9)	3,34 ± 0,70	3,4 (3,0–3,8)
Ограничение активности, баллы	3,57 ± 0,50	3,45 (3,1–4,0)	3,63 ± 0,68	3,45 (3,0–4,1)	3,54 ± 0,57	3,5 (2,9–3,9)
Эмоциональная сфера, баллы	3,35 ± 0,67	3,6 (2,8–3,8)	3,20 ± 1,13	3,6 (1,8–4,0)	3,30 ± 1,15	3,6 (2,4–4,0)
Влияние окружающей среды, баллы	3,23 ± 0,65	3,25 (2,75–3,50)	3,15 ± 0,97	3,25 (2,5–3,5)	3,11 ± 0,78	3,0 (2,75–3,50)
Частота внеплановых визитов к врачу в год	4,30 ± 1,96	4 (3–5)	–	–	4,08 ± 1,70	4 (3–5)
Частота обострений в год	3,95 ± 1,18	4 (3–4)	–	–	3,78 ± 1,53	4 (3–5)
Частота госпитализаций в год	3,95 ± 1,18	4 (3–4)	–	–	2,34 ± 1,55	2 (1–3)
Суточная доза иГКС, мкг	1 456,52 ± 520,33	1 500 (1 000–2 000)	1 486,95 ± 525,90	1 200 (1 000–2 000)	1 510,0 ± 502,7	1 500 (1 000–2 000)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

2 (1–2) при $p < 0,001$ и $1,33 \pm 1,96$; 0,5 (0–2) при $p = 0,01$ на 16-й и 32-й нед. лечения соответственно. Суточная доза иГКС составила на 16-й нед. лечения $1\ 128,2 \pm 411,4$; 1 000 (1 000–1 500) мкг при $p < 0,001$ и $750,0 \pm 577,3$; 500 (500–750) мкг при $p = 0,043$ на 32-й нед. лечения (табл. 3).

За период дальнейшего наблюдения за пациентами, получавшими омализумаб, частота внеплановых визитов к врачу сократилась до $0,47 \pm 0,73$; 0 (0–1) при $p < 0,001$, статистически значимыми были также снижение частоты госпитализаций по поводу ухудшения течения БА ($0,13 \pm 0,34$; 0 при $p < 0,001$) и снижение количества обострений ($0,56 \pm 0,72$; 0 (0–1) при $p < 0,001$). К 16-й нед. лечения отмечалось значительное улучшение бронхиальной проходимости, среднее значение ОФВ₁ составило $84,2 \pm 18,1$; 88,3 (72–98) % долж. ($p < 0,001$), на 32-й нед. значение данного показателя составило $99,6 \pm 24,3$; 103 (85,9–117,0) % долж. *

Результаты теста по контролю над БА на 16-й нед. терапии составили $17,6 \pm 3,9$; 19 (15–21) баллов ($p < 0,001$), на 32-й нед. – $21,10 \pm 2,92$; 22 (20–23) балла ($p < 0,001$). Отмечалось значимое повышение качества жизни у пациентов, его показатели, по данным опросника AQLQ, на 16-й и 32-й нед. соответственно составили: общий балл – $4,22 \pm 1,06$; 3,93 (3,56–4,71) при $p < 0,001$ и $4,73 \pm 1,06$; 4,3 (3,9–5,7) при $p = 0,02$; симптомы БА – $4,23 \pm 1,1$; 3,9 (3,5–5,0) балла при $p < 0,001$ и $4,84 \pm 1,16$; 4,62 (3,75–6,16)

балла при $p = 0,027$; ограничение повседневной активности – $4,40 \pm 1,08$; 4,31 (3,6–4,8) балла при $p < 0,001$ и $4,73 \pm 1,00$; 4,5 (3,9–5,2) балла при $p = 0,027$; эмоциональная сфера – $4,07 \pm 1,40$; 3,7 (2,8–5,4) балла при $p = 0,029$ и $4,70 \pm 1,13$; 4,3 (4,0–6,0) балла при $p = 0,027$; влияние окружающей среды – $3,85 \pm 1,22$; 3,25 (3,00–4,25) балла при $p = 0,019$ и $4,37 \pm 1,16$; 4 (3,50–5,25) балла при $p = 0,043$.

В 1-й группе на 16-й нед. лечения полный контроль над симптомами БА был достигнут у 7 больных (30,4 %), частично контролируемое течение было у 9 пациентов (39,1 %). На 32-й нед. терапии омализумабом полностью контролировать БА удалось у 11 больных (47,8 %), частичный контроль был достигнут у 5 пациентов (21,7 %), следовательно, улучшить контроль БА удалось в 69,6 % случаев. Неконтролируемое течение БА сохранялось у 7 (30,4 %) пациентов на протяжении всего периода лечения.

Во 2-й группе зарегистрировано некоторое уменьшение количества дневных симптомов до $5,73 \pm 1,76$; 7 (5–7) при $p = 0,034$, однако не столь выраженное как в 1-й группе. В частоте ночных симптомов, количестве ингаляций сальбутамола в сутки не было отмечено статистически значимых различий по сравнению с исходными показателями. Сохранялось невысоким значение ОФВ₁, пациенты продолжали принимать высокие дозы иГКС. Не было статистически значимых различий в показателях качества жизни, частоте внеплановых визитов в поликлинику,

частоте обострений и госпитализаций, связанных с БА (табл. 4). К 16-й нед. течение заболевания было частично контролируемым у 2 больных (8,6 %), к 32-й нед. — у 3 (13,0 %). Достигнуть полного контроля над симптомами БА в группе сравнения не удалось.

Из нежелательных явлений в группе пациентов, получавших омализумаб, у 2 больных были отмечены проявления ОРВИ, 1 пациент перенес острый фарингит. Во всех случаях отмены препарата не потребовалось. Во 2-й группе проявления ОРВИ зарегистрированы в 3 случаях.

Заключение

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что применение омализумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА эффективно уменьшает выраженность симптомов заболевания, приводя к значимому улучшению качества жизни к 16 нед. лечения. В исследуемой группе больных показана безопасность и хорошая переносимость лечения омализумабом на протяжении 12 мес. терапии.

Литература

1. *Beasley R., Crane J., Lai C.K., Pearce N.* Prevalence and etiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 466–472.
2. Global initiative for asthma (GINA). www.ginasthma.com
3. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы в реальной клинической практике. *Пульмонология и аллергология* 2007; 3 (26): 3–10.
4. *Фисенко В.П.* Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность. *Пульмонология* 2007; 5: 100–105.
5. *Fick R.B. Jr.* Anti-IgE as novel therapy for the treatment of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 76–80.
6. *Noga O., Hanf G., Kunkel G.* Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *J. Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 131: 46–52.
7. *MacGlashan D.W. Jr., Bochner B.S., Adelman D.C. et al.* Down-regulation of human basophil IgE and FCepsilonRI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162: 5624–5630.
8. *Hanf G., Brachmann I., Kleine-Tebbe J. et al.* Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy* 2006; 61: 1141–1144.
9. *Noga O., Hanf G., Brachmann I. et al.* Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymfocyte function in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 1493–1499.
10. *Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190.
11. *Hendeles L., Sorkness C.A.* Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41 (9): 1397–1410.
12. *Solèr M., Matz J., Townley R. et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261.
13. *Cruz A.A., Lima F., Sarinho E. et al.* Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37 (2): 197–207.
14. *Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A.* Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (6): 1378–1381.
15. *Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al.* Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 154–1915.
16. *Corren J., Shapiro G., Reimann J. et al.* Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (2): 506–511.
17. *Belliveau P.P., Lahoz M.R.* Evaluation of omalizumab from a health plan perspective. *J. Manag. Care Pharm.* 2005; 11 (9): 735–745.
18. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J. et al.* Measuring quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 832–838.
19. *Thomas M., Kay S., Pike J. et al.* The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary Care Respiratory J.* 2009; 18 (1): 41–49.

Информация об авторах

Сучкова Юлия Борисовна – аспирант НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-41-32; e-mail: yuls11349@yandex.ru
 Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-41-32; e-mail: osipovagl@bk.ru
 Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
 Пашкова Татьяна Леонидовна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84

Поступила 18.05.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.248-085.234

Ксолар омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR®

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомами которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предостережения. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко менять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гелиминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахаразы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг - 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулоцитарный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакция в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, мышечные судороги, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, ошело, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гелиминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке. Применение для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 26.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginaasthma.org, 2006.

2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2006;60:300–316.

Полную информацию о препарате КСОЛАР можно получить в ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Седюнинская, 82, стр. 2; тел.: (7 495) 867 1270; факс: (7 495) 867 1268; www.novartis.ru

На правах рекламы

 NOVARTIS

Влияние психосоматических соотношений и расстройств личности на динамику контроля течения бронхиальной астмы

1 – ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – Научный центр психического здоровья РАМН: 115522, Москва, Каширское ш., 34

S.I.Ovcharenko, M.N.Akulova, M.Yu.Drobizhev, A.B.Smulevich

Impact of psychosomatic disorders on asthma control

Summary

Asthma control significantly depends on the patient's personality and psychiatric disorders such as anxiety and depression. The aim of this study was to investigate impact of psychopathological disorders and adherence to treatment on the control of asthma. The study involved 106 patients (of them, 83 females) mean age, 48.9 ± 1.3 years, who were treated in a large clinical hospital and an outpatient department in 2004 to 2006. All of them gave consent for consultation of a psychiatrist. Hospital anxiety and depression scale (HADS) was used in all the patients. The Index of cooperation in asthma (IcBA-50) was applied to evaluate adherence to treatment. The asthma control was assessed according to GINA criteria. The patients were followed-up for a year. Most of patients (76.2 %) demonstrated personality disorders with prevalence of paranoid, hysteroid, schizotypal, anxious, and schizoid disorders. Anxiety was detected in 15 patients (14.2 %), depression was found in 10 patients (9.4 %). Completely adherent to recommendations of the physician were 63 patients (59.4 %), 39 patients (36.8 %) did not follow the recommendations. Paranoid (21.7 % vs 3.4 %; $p = 0.028$), schizoid (13 % vs 0; $p = 0.032$), schizotypal (17.4 % vs 1.7 %, $p = 0.033$), anxious (17.4 % vs 1.7 %, $p = 0.033$) and hysteroid (17.4 % vs 1.7 %; $p = 0.033$) disorders were diagnosed more often in patients with worsened control of asthma compared to those with improved control, respectively. Given the results of this study it seems reasonable to involve a psychiatrist to management of asthma patients and to use HADS questionnaire to improve approaches to therapy of asthma. To improve asthma control it is necessary to consider psychopathological personality disorders, adherence to treatment and factors contributing to the patient's cooperation.

Key words: asthma control, psychopathological disorders, adherence to treatment, cooperation.

Резюме

На контроль над бронхиальной астмой (БА) влияют особенности личности больного, а также такие психические расстройства, как тревога и депрессия. Цель исследования – изучить влияние психопатологических и патохарактерологических расстройств личности и приверженности пациентов противоастматической терапии на уровень контроля БА и его динамику. В исследование были включены 106 пациентов (83 женщины, 23 мужчины, средний возраст – $48,9 \pm 13$ лет), обследованных и лечившихся стационарно или амбулаторно в период с 2004 по 2006 гг. и согласившихся на консультацию психиатра. Пациенты заполняли госпитальный опросник тревоги и депрессии (ГОТД). Для оценки приверженности лечению использовался опросник "Индекс кооперации при бронхиальной астме" (ИкБА-50). Уровень контроля БА оценивали в соответствии с критериями GINA. Повторное обследование было проведено через 1 год. У большинства больных (76,2 %) выявлены расстройства личности, среди которых преобладали параноидное, истерическое, шизотипическое, тревожное, шизоидное. Тревожность, по ГОТД, выявлена у 15 пациентов (14,2 %), депрессия у 10 (9,4 %). Полностью выполняли рекомендации врачей 63 человека (59,4 %), не соблюдали врачебные рекомендации 39 (36,8 %). Среди больных с ухудшением контроля БА чаще встречались лица с параноидным (21,7 % vs 3,4 % в группе с улучшением контроля БА; $p = 0,028$), шизоидным (13 % и 0 % соответственно; $p = 0,032$), шизотипическим (17,4 % и 1,7 % соответственно; $p = 0,033$), тревожным (17,4 % и 1,7 % соответственно; $p = 0,033$) и истерическим (17,4 % и 1,7 % соответственно; $p = 0,033$) расстройствами. Учитывая полученные данные, считаем целесообразным всем пациентам с БА назначать консультацию психиатра и анкетирование с использованием ГОТД, что позволит оптимизировать подходы к их терапии. Для улучшения контроля БА необходимо учитывать психопатологические и патохарактерологические расстройства личности, приверженность пациентов к лечению и факторы, способствующие повышению кооперативности больных.

Ключевые слова: контроль БА, психопатологические расстройства, приверженность лечению, кооперация.

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, распространенное во всем мире и встречающееся у людей всех возрастов. БА является хроническим заболеванием дыхательных путей, в котором участвуют разнообразные клеточные элементы, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля. У предрасположенных лиц этот процесс приводит к развитию генерализованной бронхиальной обструкции разной степени выраженности, полностью или час-

тично обратимой спонтанно или под влиянием лечения [1, 2]. Хроническое воспаление приводит к прогрессированию заболевания, что требует постоянного лечения и оценки контроля эффективности терапии и течения болезни. Для определения эффективности лечения необходима комплексная оценка жалоб пациентов, симптомов заболевания, данных аускультации и исследования функции внешнего дыхания (ФВД).

Лечение, ориентированное лишь на устранение основных симптомов, не приводит к длительной ремиссии. Следует отметить, что устранение (ослабление) симптомов и нормализация клинико-лабораторных

показателей является лишь одной из задач, стоящих перед врачом. Учитывая то, что БА является хроническим заболеванием, которое оказывает значительное влияние на больных, их семьи и общество, в последнее время, благодаря Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2002), в обиходе врачей привычное словосочетание "лечение бронхиальной астмы" все чаще заменяется новым понятием "достижение контроля астмы". Контроль означает устранение проявлений заболевания [3, 4]. Оценка успешности терапии должна рассматриваться во времени, что и включает в себя такое понятие как уровень контроля БА.

В новой редакции GINA (2007) понятие контроля над симптомами БА стало основополагающим в оценке течения заболевания. Введена классификация полностью контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА [3]. В настоящее время главной целью лечения является достижение полного контроля БА и высокого качества жизни у всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести заболевания.

Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии больных БА, уровень контроля течения заболевания нельзя считать удовлетворительным [5], он остается довольно низким. Необходимо выявить причины и факторы низкого уровня контроля БА.

До настоящего времени не определены прогностические факторы, влияющие на динамику уровня контроля заболевания. Ранее изучались многочисленные факторы (демографические и социальные, клинические особенности заболевания и лечения, особенности поведения пациентов БА), но они оценивались с точки зрения влияния их на течение БА. Помимо этого, в ряде работ изучалось влияние и психических расстройств (тревога, депрессия) на течение БА [6–11], но получены довольно противоречивые данные. Одни исследователи рассматривают депрессию как причину тяжелого течения заболевания [10–13] и высокого уровня смертности [10–12], а другие считают, что выраженность тревоги, депрессии не влияет на течение заболевания [9]. Продемонстрировано, что алекситимия (более бедное воображение, неспособность отличить эмоциональные проблемы от переживаемых физических нарушений) самостоятельно как личностная характеристика больных БА, так и в сочетании с тревожно-депрессивными чертами, оказывает неблагоприятное влияние на течение БА [14–16]. Однако психические расстройства, а также отдельные личностные характеристики (алекситимия) рассматривались лишь с точки зрения их воздействия на динамику течения БА. До настоящего времени не определено прогностическое влияние патохарактерологических и психопатологических расстройств пациентов на динамику контроля БА.

Одной из составляющей эффективности контроля заболевания является приверженность пациентов проводимому лечению. Работы зарубежных исследователей, посвященные изучению приверженности больного назначенной терапии, как правило, осно-

вываются на оценке комплаентности (*compliance*), которая определяет выполнение пациентом тех или иных рекомендаций врача [17]. В России при изучении приверженности лечению предлагают использовать более широкое, чем комплаентность, понятие кооперативности (КП), которое учитывает не только выполнение пациентом врачебных рекомендаций, но и его информированность относительно заболевания, характера терапии, ее доступности, удовлетворенность от сотрудничества с врачом, искренность и др. [18, 19]. До сих пор не рассматривалась взаимосвязь КП и уровня контроля над симптомами заболевания.

Из вышеизложенного следует, что понимание факторов, оказывающих влияние на контроль над симптомами заболевания, в том числе особенностей личности пациентов а также таких психических расстройств больных БА как тревога и депрессия, является актуальным, поскольку может помочь в выявлении способов благоприятного воздействия на течение болезни, улучшении прогноза и оптимизации подходов к терапии этих больных. Особого внимания требует изучение соотношения КП больных и динамики уровня контроля БА

Цель исследования – изучить влияние на уровень контроля БА и его динамику психопатологических и патохарактерологических расстройств личности и приверженности пациентов противоастматической терапии.

Материалы и методы

Для оценки влияния психопатологических состояний и патохарактерологических особенностей пациентов, их приверженности лечению на динамику уровня контроля БА в исследование включено 106 больных (83 женщины и 23 мужчины в возрасте от 17 до 74 лет; средний возраст – $48,9 \pm 13,0$ лет; продолжительность заболевания – от 1 мес. до 42 лет, средняя продолжительность – $10,8 \pm 9,7$ года), прошедших курс стационарного или амбулаторного обследования и лечения в клинике факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н.Виноградова Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова за период с 2004 по 2006 гг. и давших информированное согласие на консультацию психиатра.

В исследовании не участвовали пациенты моложе 17 и старше 75 лет, с наличием острых и декомпенсированных хронических соматических заболеваний (за исключением патогенетически связанных с БА – атопического дерматита, аллергической риносинусопатии и др.), реакция на которые могла исказить результаты исследования, а также наличием тяжелой психической патологии: органическим поражением центральной нервной системы (рубрики F00–F09, по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), шизофренией (рубрики F20 и F22–F29), психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ (F10–F19), умственной отсталостью (F70–F79).

Для выявления патохарактерологических и психопатологических расстройств личности после получения согласия всех обследованных больных консультировали сотрудники межклинического психосоматического отделения клиники кардиологии ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова", после чего проводился клинический разбор акад. РАМН А.Б.Смулевичем. Для оценки психических расстройств использовались рубрики МКБ-10 и оригинальная типология расстройств личности (РЛ), разработанная сотрудниками межклинического психосоматического отделения клиники кардиологии ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова" [20].

Для верификации и оценки выраженности уровня тревоги и депрессии пациенты заполняли госпитальный опросник тревоги и депрессии (ГОТД) [21]. Он предназначен для определения степени эмоционального дистресса, связанного с проявлением соматического неблагополучия (эмоциональная модальность реагирования). ГОТД содержит 14 вопросов, сгруппированных в 2 подшкалы – тревоги и депрессии, позволяющие оценить выраженность ситуативной тревоги и сниженного настроения. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градацию выраженности признака от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, который оценивается при значении 0–7 баллов как норма, 8–10 баллов – субклинически выраженная, ≥ 11 баллов – клинически выраженная тревога / депрессия.

Для оценки приверженности больных терапии использовались показатели КП с помощью формы "А" опросника "Индекс кооперации при бронхиальной астме" (ИкБА-50), разработанного в НИИ пульмонологии МЗ РФ в 1997 г. [18]. Опросник содержит 50 пунктов (102 вопроса) и оценивает следующие критерии КП: исходная кооперативность (ИхК); осознание опасности (ОО); потребность в безопасности (ПБ); информированность (ИнФ); доступность средств реализации (ДС); текущая кооперативность (ТК); удовлетворение от кооперации (УК); общий индекс кооперации (ОИК); искренность (ИС) [16–19]. Расчет производится методом суммирования рейтингов по шкале от 0 % до 100 %.

Степень выполнения пациентами врачебных рекомендаций определялась с учетом следующих критериев: полное следование рекомендациям; полное либо частичное несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций; при соблюдении рекомендаций больные занимались самолечением (самостоятельно изменяли терапию, заменяли или добавляли к ней фитотерапию, гомеопатию и т. д.); выполнение или невыполнение рекомендаций с элементами аутоагрессии (отказывались от приема лекарств или изменяли терапию, применяли препараты или методы, способствующие ухудшению состояния). Оценивалось также отношение пациентов к использованию ингаляционных препаратов.

Уровень контроля БА оценивали в соответствии с критериями GINA [5]: частота приступов днем

и ночью, необходимость дополнительного ежедневного приема β_2 -агонистов короткого действия, наличие обострений в течение года, ограничение физической активности, а также значение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) ≥ 80 %_{долж.} либо < 80 %_{долж.}.

Уровень контроля заболевания определялся как на основании субъективных данных (контроль над симптомами БА), так и объективных (показатели ФВД и спирографии). Оценка проводилась дважды: исходно (при выписке из стационара) и через 1 год. С учетом изменения уровня контроля заболевания в течение года определяли динамику уровня контроля БА. В зависимости от произошедшей динамики контроль оценивался как "улучшившийся", "неизменный" и "ухудшившийся".

Впоследствии проводилась оценка влияния выявленных патохарактерологических и психопатологических расстройств и приверженности больных проводимому лечению на контроль заболевания и его динамику.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы *Statistica for Windows 5.0*.

Дизайн исследования

Из участвующих в исследовании пациентов (106 больных), отвечающих критериям включения, все заполняли форму "А" опросника ИкБА-50. После получения согласия больных проводились психиатрическое обследование и психологическое тестирование. За время пребывания в клинике все они прошли обучение в астма-школе. При выписке из стационара все пациенты были проконсультированы по соблюдению медикаментозной терапии, самоконтролю, диете и предупреждены о необходимости повторного визита в клинику через 1 год. В течение последующего года больные продолжали наблюдаться в данной поликлинике или по месту жительства.

Через 1 год все 106 пациентов повторно обратились в клинику. Проведено исследование ФВД, оценен уровень контроля БА и приверженность больных противоастматической терапии, определена динамика уровня контроля БА.

Результаты и обсуждение

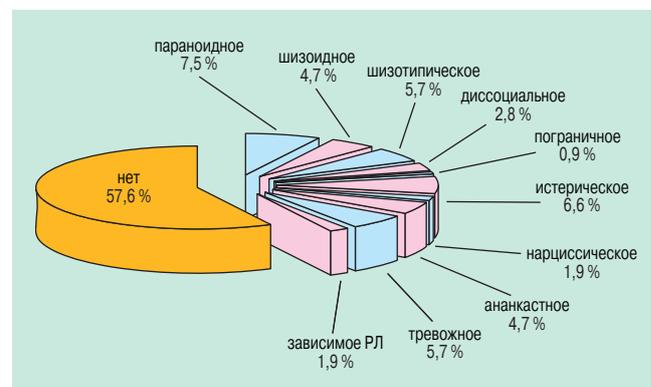


Рис. 1. Распределение больных с учетом патохарактерологических расстройств личности

В ходе психиатрического обследования выявлено, что у $\sim 1/2$ пациентов изучаемой выборки (45,0–42,4 %) выявлены РЛ (рис. 1), среди которых преобладали параноидное, истерическое, шизотипическое, тревожное, шизоидное (76,2 %).

Данные психологического тестирования с учетом результатов опросника ГОТД выглядят следующим образом: выраженность тревоги составила $2,90 \pm 3,07$ балла, депрессии – $4,22 \pm 4,50$ балла, что соответствует отсутствию достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии.

По подшкале "Тревога" опросника ГОТД набрали > 10 баллов 15 пациентов (14,2 %), а по подшкале "Депрессия" – 10 (9,4 %), что свидетельствует о наличии у них коморбидных РЛ тревожных и депрессивных состояний.

Обследование через 1 год показало, что среди 106 пациентов полностью выполняли рекомендации врачей 63 человека (59,4 %), полностью либо частично не соблюдали их 39 человек (36,8 %), при соблюдении рекомендаций занимались самолечением 2 больных (1,9 %), и 2 пациента (1,9 %) выполняли рекомендации с элементами аутоагрессии или не выполняли их.

По результатам индивидуального анализа динамики симптомов БА и показателей ФВД каждого больного, были выделены 3 группы пациентов, различающиеся динамикой уровня контроля над заболеванием: "улучшившийся уровень контроля", "неизменный уровень контроля" и "ухудшившийся уровень контроля". В 1-ю группу вошли 58 пациентов, у которых в течение года отмечено улучшение уровня контроля заболевания. 2-ю группу составили 25 пациентов, у которых за этот период уровень контроля заболевания оставался прежним. В эту группу вошли больные как с полностью контролируемой БА (3 человека (12 %)), так и с неконтролируемой (18 человек (72 %)), у которых изменение уровня контроля заболевания было маловероятным. У 4 больных (16 %) уровень контроля БА оценивался как частичный и сохранялся таковым в течение года. В 3-ю группу вошли 23 пациента, у которых в течение года было зарегистрировано снижение уровня контроля над симптомами БА.

В дальнейшем эти 3 группы сопоставлялись по среднему рейтингу (в %) шкал ИкБА-50, привержен-

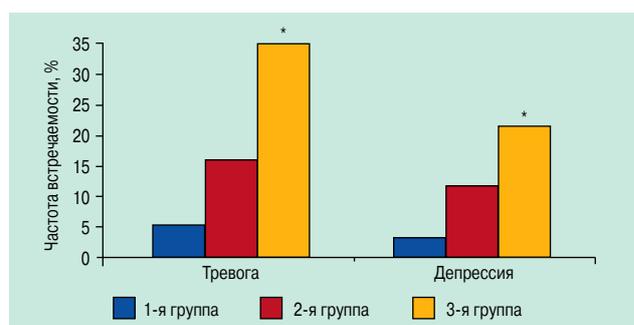


Рис. 2. Сравнение 3 групп пациентов по доле больных с тревогой и депрессией

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 3-й групп.

ности к терапии, характеру патохарактерологических и психопатологических расстройств (тревога, депрессия) для выявления факторов, влияющих на динамику уровня контроля БА.

При оценке наличия у больных патохарактерологических расстройств выявлены различия лишь между 1-й и 3-й группами. Среди пациентов с ухудшением контроля БА чаще выявлялись лица с параноидным, шизоидным и шизотипическим, а также тревожным и истерическим РЛ (таблица). В частности, в 3-й группе, по сравнению с 1-й, чаще встречались пациенты с параноидным (5 (21,7 %) vs 2 (3,4 %) соответственно; $p = 0,028$), шизоидным (3 (13 %) vs 0 (0 %); $p = 0,032$) и шизотипическим (4 (17,4 %) vs 1 (1,7 %); $p = 0,033$), а также тревожным (4 (17,4 %) vs 1 (1,7 %); $p = 0,033$) и истерическим РЛ (4 (17,4 %) vs 1 (1,7 %); $p = 0,033$).

При анализе влияния тревоги и депрессии на динамику уровня контроля БА отмечено, что в 3-й группе, по сравнению с 1-й, чаще выявлялись коморбидные РЛ как тревожных, так и депрессивных состояний (> 10 баллов по подшкалам "Тревога" и "Депрессия" ГОТД) (рис. 2). Показатели пациентов с неизменным уровнем контроля БА достоверно не отличались от данных 1-й группы. В 3-й группе симптомы тревоги определялись у 8 больных (34,8 %), депрессии – у 5 (21,7 %). Те же показатели в 1-й группе были существенно ниже: у 3 (5,2 %) и 2 (3,4 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$).

Сходные данные получены по результатам опросника ГОТД (рис. 3). Так, в 3-й группе, по сравнению

Таблица

Сравнение 3 групп пациентов с учетом патохарактерологических расстройств

Патохарактерологические расстройства	1-я группа (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 25), n (%)	3-я группа (n = 23), n (%)	p		
				1-я группа vs 2-я группа	1-я группа vs 3-я группа	2-я группа vs 3-я группа
Параноидное РЛ	2 (3,4)	1 (4)	5 (21,7)	1,0	0,018	0,091
Шизоидное РЛ	–	2 (8)	3 (13)	0,088	0,021	0,66
Шизотипическое РЛ	1 (1,7)	1 (4)	4 (17,4)	0,514	0,021	0,18
Диссоциальное РЛ	1 (1,7)	2 (8)	–	0,214	1,0	0,49
Пограничное РЛ	–	1 (4)	–	0,301	–	1,0
Истерическое РЛ	1 (1,7)	2 (8)	4 (17,4)	0,214	0,021	0,407
Нарциссическое РЛ	1 (1,7)	1 (4)	–	0,514	1,0	1,0
Ананкастное РЛ	3 (5,2)	2 (8)	–	0,635	0,554	0,49
Тревожное РЛ	1 (1,7)	1 (4)	4 (17,4)	0,514	0,021	0,18
Зависимое РЛ	2 (3,4)	–	–	1,0	1,0	–

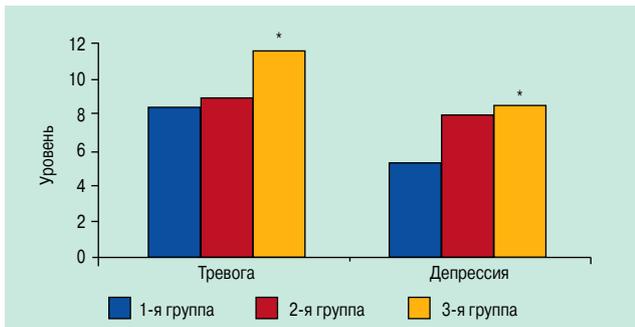


Рис. 3. Сравнение 3 групп пациентов по выраженности тревоги и депрессии с учетом данных ГОТД
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 3-й групп.

с 1-й, сумма баллов по подшкале "Тревога" была больше ($11,71 \pm 2,29$ vs $8,46 \pm 2,37$; $p = 0,012$), что соответствует клинически выраженным симптомам тревоги. Сумма баллов по подшкале "Депрессия" в 3-й группе также была достоверно выше, по сравнению с 1-й ($8,2 \pm 4,6$ vs $5,46 \pm 2,19$; $p = 0,011$), что соответствует субклинической выраженности симптомов депрессии.

В ходе оценки КП больных, по данным формы "А" опросника ИкБА-50, при выписке из стационара, отмечено, что показатели 1-й и 2-й групп были сопоставимы по всем средним рейтингам шкал КП. У пациентов 1-й группы, по сравнению с 3-й, были достоверно более высокими значения следующих параметров: исходная КП, потребность в безопасности, текущая КП, общий индекс КП (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й группы (улучшившийся уровень контроля заболевания) более выражено стремление сотрудничать с врачом как исходно, так и в процессе лечения, у них больше потребность в эффективном лечении БА и готовность следовать врачебным рекомендациям в полном объеме.

Выявлено, что 1-я и 2-я группа сопоставимы по отношению пациентов к использованию ингаляторов и соблюдению ими врачебных рекомендаций. По сравнению с 3-й группой, достоверно больше пациентов 1-й группы поддерживают применение ингаляторов (15 ($65,2\%$) vs 56 ($96,6\%$); $p = 0,0005$) и полностью следуют врачебным рекомендациям (2 ($8,7\%$) vs 52 ($89,7\%$) соответственно; $p = 0,000$). А среди пациентов 3-й группы преобладают лица полностью или частично не выполняющие врачебные рекомендации ($19,0$ – $82,5\%$). Более низкие значения средних рейтингов шкал КП и низкая приверженность больных противоастматической терапии свидетельствуют в целом о низкой КП пациентов с ухудшившимся уровнем контроля БА.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования пациентов с БА выявлена высокая частота патохарактерологических РЛ, таких как параноидные, шизоидные, шизотипические, тревожные и истерические. Кроме того, ухудшению уровня контроля заболевания способствует высокая частота и степень выраженности трево-

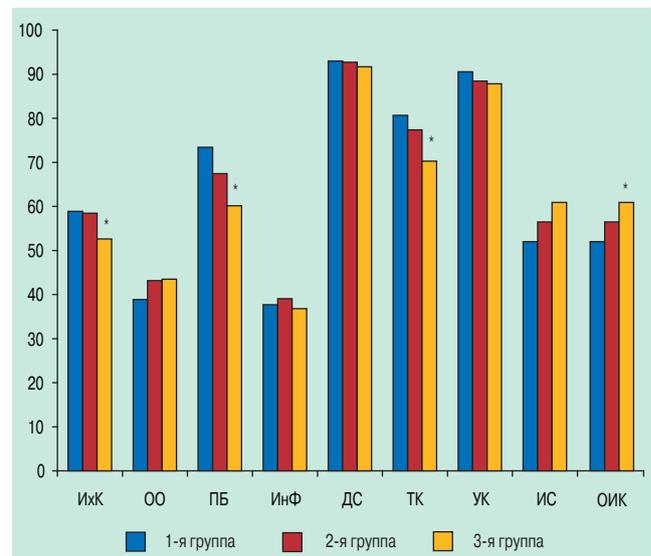


Рис. 4. Сравнение 3 групп пациентов по средним рейтингам (% \pm SD) шкал КП

ги и депрессии. С учетом полученных данных представляются целесообразными для всех больных БА консультация психиатра и анкетирование с использованием опросника ГОТД, по которому оценивается как сам факт наличия тревоги и депрессии, так и их выраженность. Эти методы могут использоваться в комплексном обследовании пациентов БА и позволят оптимизировать терапию.

Кроме того, снижение уровня контроля течения БА обусловлено низкой, оцененной по показателям КП, приверженностью больных проводимой терапией.

Для улучшения динамики уровня контроля БА необходимо учитывать психопатологические и патохарактерологические расстройства личности, приверженность пациентов лечению и изучать факторы, способствующие повышению их КП.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Русский врач; 2006.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
4. Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Пульмонология 2004; 4: 92–104.
5. Княжеская Н.П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 245–250.
6. Пауэлс Р., Снэшалл П.Д. Практический подход к астме. СПб.: Ассоциация "Астма и аллергия"; 1995.
7. Lehrer P.M., Isenberg S., Hochron S.M. Asthma and emotion: a review. J. Asthma 1993; 30 (1): 5–21.
8. Miller T.P., Greenberger P.A., Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults: Patient characteristics and increased severity of asthma. Chest 1992; 102 (2): 515–518.

9. *Nouwen A., Freeston M.H., Labbe R., Boulet L.P.* Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav. Modif.* 1999; 23 (2): 217–233.
10. *Teeter J.G., Bleecker E.R.* Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113 (2): 272–277.
11. *van Der Woude H.J., Aalbers R.* Compliance with inhaled glucocorticoids and concomitant use of long-acting beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (5): 404–407.
12. *Fleming L., Wilson N., Bush A.* Difficult to control asthma in children. *Cur. Opin. Allergy Clin. Immun.* 2007; 7 (2): 190–195.
13. *Potoczek A., Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Szczeklik A.* Links between panic disorder, depression, defence mechanisms, coherence and family functioning in patients from severe asthma. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40 (6): 1097–1116.
14. *Будневский А.В., Проворотов В.М., Вдовина О.В.* Анализ психосоматических соотношений в клинике бронхиальной астмы. *Научно-практич. вестник Центрального Черноземья* 2002; 9: 34–37.
15. *Serrano J., Plaza V., Bureda B. et al.* Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (2): 296–302.
16. *Hyland M.E., Kenyon C.A., Allen R., Howarth P.* Diary keeping in asthma: comparison of written and electronic methods. *Brit. Med. J.* 1993; 306 (6876): 487–489.
17. *Cochrane G.M.* Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs* 1996; 52 (suppl. 6): 12S–19S.
18. *Сенкевич Н.Ю.* Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
19. *Мещерякова Н.Н.* Показатели качества жизни и кооперативности больных бронхиальной астмой при переходе на оптимизированные способы доставки дозированных аэрозолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
20. *Смулевич А.Б.* Расстройства личности. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
21. *Zigmont A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-56-67

Акулова Мария Николаевна – к. м. н., врач-пульмонолог амбулаторно-поликлинического отделения факультетской терапевтической клиники ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-45-23

Дробижев Михаил Юрьевич – д. м. н., проф., старший научный сотрудник отдела кардиологии Клиники неотложной кардиологии ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-78-77

Смулевич Анатолий Болеславович – акад. РАМН, д. м. н., проф., руководитель отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств Научного центра психического здоровья РАМН; тел.: (499) 617-70-56

Поступила 30.04.09
© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-092

Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом

1 – ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава": 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40;

2 – НУЗ "Отделенческая клиническая больница ст. Барнаул": 656038, Барнаул, ул. Молодежная, 20;

3 – КГУЗ "Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер": 656002, Барнаул, ул. Сизова, 35

Y.N.Shoykhet, E.A.Titova, V.K.Kononov, L.G.Dukov, Yu.E.Slavova, A.V.Bobcova

Functional and roentgenomorphologic changes of the pulmonary hemodynamics in patients with diabetes mellitus

Summary

91 patients at the age of 16–66 with diabetes mellitus were observed. Diabetes mellitus of the 1st type was in 53 patients, of the 2nd – in 38. Dopplerechocardiography, test with perindopril 4 mg were carried out in those patients. In 7 patients multisliced computer tomography of the lung high resolution detailed study of parenchyma of the lungs was carried out. In the patients with diabetes mellitus an increase of the pulmonary vascular resistance and the median pressure in the pulmonary artery were revealed. So, the median pressure in the pulmonary artery in the patients with diabetes mellitus was 17.1 ± 0.73 ($n = 83$) and in the control group 9.4 ± 0.67 ($n = 20$) $p < 0.05$. Under the influence of perindopril the pulmonary vascular resistance in the patients with diabetes mellitus of the 1st type decreased. For the first time changes of the two types were revealed: 1) signs due to inflammation of lungs including tuberculous and 2) the other changes (focal shades of round and oval form of size 2–5 mm, thickenings of interlobular septums and veins). Disorders of the pulmonary hemodynamics and macrostructure of the lungs can influence unfavourable course of pneumonia and COPD in the patients with diabetes mellitus.

Key words: lung, diabetes mellitus.

Резюме

Был обследован 91 больной сахарным диабетом (СД) в возрасте 16–66 лет. СД I типа был у 53 человек, II типа – у 38. Пациентам проводилась доплер-эхокардиография, проба с периндоприлом 4 мг. У 7 больных проведена мультислайсовая компьютерная томография легких высокого разрешения с детальным изучением паренхимы легких. У больных СД выявлены увеличение легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в легочной артерии (СрДЛА). Так, СрДЛА у больных СД составило $17,10 \pm 0,73$ ($n = 83$), а в контрольной группе – $9,40 \pm 0,67$ ($n = 20$); $p < 0,05$. Под влиянием периндоприла снизилось легочное сосудистое сопротивление у больных СД I типа. Впервые обнаружены 2 типа изменений: 1) признаки перенесенного воспалительного процесса, в т. ч. туберкулезного; 2) другие изменения (очаговоподобные тени округлой или овальной формы размером 2–5 мм, утолщение междольковых перегородок и вен). Нарушения легочной гемодинамики и макроструктуры легких могут играть роль в неблагоприятном течении пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у больных СД.

Ключевые слова: легкие, сахарный диабет.

Поздние осложнения сахарного диабета (СД) тщательно изучены. Нарушения углеводного обмена приводят к микро- и макроангиопатиям, в результате которых возникают диабетические нефропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца. Именно поздние осложнения СД приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных [1].

Возможно ли специфическое поражение легких при СД? В современных клинических рекомендациях СД рассматривают как серьезный фактор риска развития и течения тяжелой пневмонии [2, 3] и ХОБЛ [4]. Принято объяснять это нарушением иммунного статуса у больных СД. Роль диабетического поражения сосудов легких в неблагоприятном течении легочной патологии не обсуждается.

Цель настоящего исследования – изучить легочную гемодинамику и рентгеноморфологические изменения паренхимы легких у больных СД.

Материалы и методы

Был обследован 91 больной СД в возрасте 16–66 лет (53 женщины, 38 мужчин). Из них СД I типа страдали 53 пациента, II типа – 38 человек. СД легкой степени тяжести был у 2 человек, средней – у 51, тяжелой – у 38 пациентов. Диабетическая ретинопатия I стадии выявлена у 21 больного, II стадии – у 11, III стадии – у 3 пациентов. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии была у 9 человек, на стадии протеинурии – у 6, на стадии хронической почечной недостаточности – у 1 больного; диабетическая полинейропатия выявлена у 54 пациентов. Гипертоническая болезнь I стадии (согласно рекомендации ВНОК 2004 г.) наблюдалась у 20 пациентов, II стадии – у 14 человек. В группе больных СД, которую составили 7 пациентов в возрасте 33–50 лет (4 мужчины, 3 женщины), была проведена мультислайсовая компьютерная томография легких высо-

кого разрешения (КТВР). СД средней степени был у 3, тяжелой – 4 пациентов. Диабетическая ретинопатия I–II стадий выявлена у 3 человек, полинейропатия – у 7, нефропатия I и III стадий – у 2 пациентов. В группе больных, состоявшей из 39 человек, была выполнена доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ), после чего они принимали 4 мг периндоприла, и через 4 ч вновь проводилась доплер-ЭхоКГ. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц в возрасте 20–60 лет, из них 11 женщин и 9 мужчин.

Все больные СД находились в состоянии субкомпенсации. Лечение проводилось по российским стандартам ведения больных СД [5] в эндокринологическом отделении ГУЗ "Краевая клиническая больница" с ноября 2003 г. по июнь 2006 г. Работа одобрена этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул).

Неинвазивную оценку гемодинамики легких проводили при помощи доплер-ЭхоКГ на аппарате *VING MEDCF M800 (Sonotron, Норвегия)*. Анализировали следующие показатели: систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.), время ускорения кровотока в легочной артерии (ВУК, мс), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.), общее легочное сопротивление (ОЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$), удельное легочное сопротивление (УЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^{-2}$).

СрДЛА рассчитывалось по модифицированной формуле *G.Mahan* [6]:

$$\text{СрДЛА} = (80 - \text{ВУК} / 2) \times 60 / \text{ЧСС},$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений.

ОЛС рассчитывали по формуле *E.Braunwald* [7]:

$$\text{ОЛС} = [(\text{СрДЛА} - 5) \times 1332 \times 60] / \text{МОК},$$

где МОК – минутный объем кровообращения.

Мультислайсовая компьютерная томография легких (МСКТ) выполнялась на спиральном компьютерном томографе *Light Speed 16 (General Electric Medical Systems, США)* с использованием стандартного протокола и детального исследования паренхимы. МСКТ позволяет проводить реконструкцию срезов толщиной 1 мм, что является основным условием проведения КТВР. Эта методика позволяет выявлять мелкоочаговые тени диаметром 2–5 мм, расположенные в паренхиме. Полученные сканы записывали в формате DICOM на оптические компакт-диски.

Апостериорный анализ сканов проводили на персональном компьютере *Pentium 4*; сканы последовательно изучали, подробно анализируя все участки паренхимы. Границы паракостальной и междолевой паренхимы определяли на расстоянии 10 мм от плевры [8]. Оценка рентгенологических признаков при исследовании паренхимы основывалась на рекомендациях *И.Е.Тюрина* [9].

Статистическая обработка результатов проводилась посредством программы *Microsoft Excel*. Для определения статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента, при парных измерениях применялся разностный метод.

Результаты

Легочная гемодинамика у больных СД

У больных СД I и II типов выявлено снижение ВУК, увеличение СрДЛА, ОЛС и УЛС в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

Влияние периндоприла на легочную гемодинамику

У больных СД после пробы с периндоприлом ВУК, СрДЛА, ОЛС и УЛС не изменились, хотя показатели САД и ДАД снизились с $123,00 \pm 2,77$ мм рт. ст. до $114,70 \pm 2,54$ мм рт. ст. и с $79,60 \pm 1,65$ мм рт. ст. до $73,30 \pm 1,49$ мм рт. ст. ($n = 39$; $p < 0,05$) соответственно. В группе пациентов с СД I типа под влиянием периндоприла снизились ОЛС, УЛС, САД и ДАД. У больных СД II типа уменьшились только показатели САД и ДАД (табл. 2).

Рентгеноморфологические изменения легких у больных СД

Результаты рентгеноморфологических изменений легких у больных СД представлены в табл. 3. Эти изменения можно разделить на 2 типа: 1) признаки перенесенного воспалительного процесса, в т. ч. и туберкулезного; 2) другие изменения. К изменениям I типа относятся уплотненные и кальцинированные лимфатические узлы, субплевральные буллы, плевральные спайки, дегенеративно-дистрофические изменения, к изменениям II типа – очаговоподобные тени округлой или овальной формы размером 2–5 мм, утолщение междольковых перегородок и вен (рис. 1–3). Происхождение этих изменений требует уточнения.

Таблица 1
Показатели легочной гемодинамики у больных СД ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Больные СД		
		Все (n = 83)	I тип (n = 46)	II тип (n = 36)
ВУК, мс	135,40 ± 2,44	116,80 ± 1,73*	119,60 ± 2,17*	113,6 ± 2,8*
СрДЛА, мм рт. ст.	9,40 ± 0,67	17,10 ± 0,73*	15,90 ± 0,84*	18,70 ± 1,33*
ОЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$	34,7 ± 5,5	99,2 ± 11,5*	98,90 ± 13,50*	99,50 ± 18,73*
УЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^{-2}$	78,50 ± 16,61	184,00 ± 21,86*	174,60 ± 23,30*	192,80 ± 36,97*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2
Изменение показателей легочной гемодинамики и АД под влиянием пробы с периндоприлом у больных СД I и II типов (M ± m)

Показатели	Момент определения	Больные СД	
		I тип (n = 21)	II тип (n = 18)
ВУК, мс	До	128,30 ± 2,11	121,10 ± 3,61
	После	131,90 ± 2,35	118,30 ± 3,64
СрдЛА, мм рт. ст.	До	13,20 ± 0,93	14,90 ± 1,27
	После	11,60 ± 0,93	16,90 ± 1,52
ОЛС, дин · с · см ⁻⁵	До	98,9 ± 13,5	99,50 ± 18,73
	После	65,4 ± 18,5*	135,00 ± 23,87
УЛС, дин · с · см ⁻⁵ · м ⁻²	До	174,6 ± 23,3	192,80 ± 36,97
	После	111,70 ± 29,19*	262,90 ± 48,24
САД, мм рт. ст.	До	120,80 ± 3,73	125,70 ± 4,17
	После	112,80 ± 2,98*	117,00 ± 4,33*
ДАД, мм рт. ст.	До	78,90 ± 2,44	80,30 ± 2,21
	После	73,9 ± 2,0*	72,70 ± 2,28*

Примечание: * – изменения статистически значимы ($p < 0,05$) после пробы с периндоприлом.

Обсуждение

Легочная гемодинамика у больных СД изучена недостаточно. R.D.Russ и B.W.Tobin [10] указывают на увеличение общего легочного сопротивления в венах у крыс, больных диабетом. У пациентов с СД велика распространенность легочной эмболии и легочной гипертензии, и эти изменения не связаны с коронарной болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, гипертензией и курением [11].

Полученные нами данные об увеличении СрдЛА у больных СД позволяют высказать мнение о микро- и макрососудистых изменениях в паренхиме легких. Сужение капилляров альвеолярных перегородок и артериол легких, определяемое морфологически [12], может приводить к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии. С другой стороны, повышению СрдЛА также может способствовать специфическая диабетическая макроангиопатия [13].

Изменения легочной гемодинамики, вызывающие повышение СрдЛА, могут сочетаться у больных СД с неспецифическими заболеваниями легких. Они обратимы под воздействием ингибиторов анги-

Таблица 3
Рентгеноморфологические изменения в легких у больных СД

Признаки	Кол-во больных, n (%)
Паракардиальная липома	3 (42,9)
Множественные уплотненные внутригрудные лимфоузлы	1 (14,3)
Внутригрудные кальцинаты	6 (85,7)
Субплевральные буллы в области верхушек	4 (57,1)
Плевральные спайки	5 (71,4)
Дегенеративно-дистрофические изменения	2 (28,6)
Очагоподобные тени	6 (85,6)
Утолщение междольковой перегородки	7 (100,0)
Утолщение междольковой вены	7 (100,0)

отензин-превращающего фермента (ИАПФ). Нами выявлено снижение легочного сосудистого сопротивления у пациентов с СД I типа под влиянием периндоприла. В настоящее время известно, что ИАПФ снижают легочную гипертензию и предотвращают ремоделирование легочных сосудов [14].

КТВР применяется для оценки диффузных заболеваний легких, пневмонии, туберкулеза и т. д. [9]. Данный метод доказал высокую эффективность в выявлении малых морфологических изменений в паренхиме легких. Однако изучение легочных изменений при СД с помощью КТВР, по данным литературы, не проводилось. В настоящем исследовании впервые изучена рентгеноморфологическая картина легких у больных СД с помощью КТВР. В легких у таких пациентов выявлены два типа изменений. К I типу относятся множественные уплотненные внутригрудные лимфоузлы, внутригрудные кальцинаты, субплевральные буллы в области верхушек, плевральные спайки и дегенеративно-дистрофические изменения. Их происхождение не вызывает сомнений. Это "архив" перенесенной патологии. А вот природа изменений II типа требует обсуждения. Во-первых, это могут быть специфические изменения, обусловленные СД, – проявления диабетической микроангиопатии. Во-вторых, они могут иметь иное происхождение, не связанное со специфическим диабетическим поражением легких. Уже имеются сведения о значительных изменениях сосудов легких при СД. Патоморфологические изменения легких описаны И.М.Колодовой и соавт. [12]. Было показано, что диабетическая микроангиопатия развивается в капиллярах альвеолярных перегородок, артериолах легких и артериолах плевры. Для нее характерны плазморрагия, утолщение базальных мембран и гиалиноз сосудов. Перикапиллярные внутрисептальные узелки авторы сравнили с мезангиальными узелками в клубочках почек, т. к. они также имели вид гиалиноподобных масс округлой формы, сферически охватывающих капилляр. Следствиями диабетической микроангиопатии в легких являются склероз сосудов микроциркуляторного русла и альвеолярных перегородок, центрилобулярная эмфизема.

В работе Л.В.Лысенко [13] показано, что специфической особенностью диабетической ангиопатии является липидоз клеток системы легочной артерии и клеток, продуцирующих сурфактант и осуществляющих фагоцитоз. Автор выделяет и макроангиопатию легких у больных СД, крайним выражением которой является липогранулематоз стенок артерий мышечного типа, приводящий к тромбозу артерий. Диабетическая микроангиопатия в легких вызывает такие же изменения, как и в других органах. Однако по сравнению с сосудистым руслом других органов, особенно почек, процессы в легочной ткани имеют рассеянный характер, в связи с чем остаются компенсированными и проявляются в определенных условиях, например при неспецифических заболеваниях легких [12]. Тогда эти изменения, аналогичные таковым в другом богатом сосудами органе – почках, будут протекать по типу очаговой формы диабетической

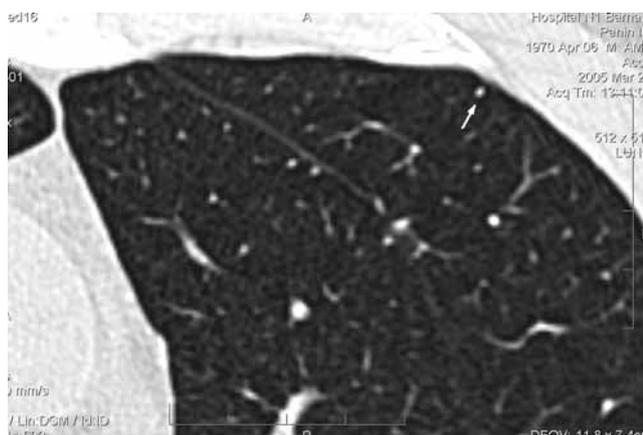


Рис. 1. МСКТ легких высокого разрешения больного А. 34 лет (увеличение в 2 раза) с диагнозом СД I типа, тяжелой степени; длительность заболевания – 19 лет. Стрелкой указана очаговоподобная тень, которая находится на расстоянии 2 мм от париетальной плевры



Рис. 2. МСКТ легких высокого разрешения больного Б. 45 лет с диагнозом СД I типа, тяжелой степени; длительность заболевания – 33 года. Стрелка указывает на утолщение междольковой перегородки, расположенной в аксиллярном субсегменте, в паренхиме легкого

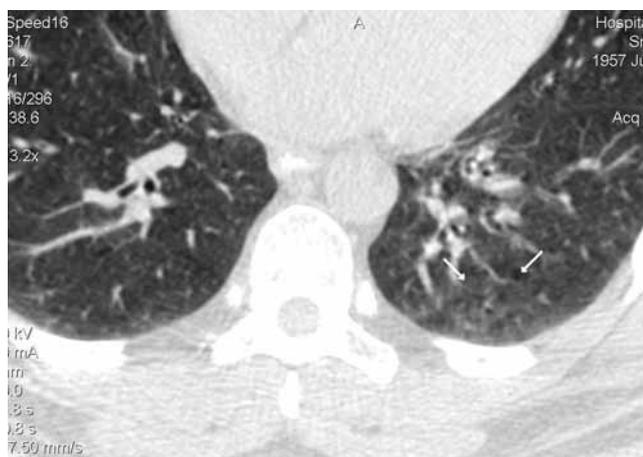


Рис. 3. МСКТ легких высокого разрешения больного С. 48 лет с диагнозом СД I типа, тяжелой степени; длительность заболевания – 24 года. Стрелка указывает на симптом "матового стекла"

ческой нефропатии. Для верификации природы этих изменений в легких необходимы прямые сопоставления морфологии легких и данных КТВР, требующие дальнейших исследований.

В целом, можно предположить, что изменения легочной гемодинамики и макроструктуры легочной паренхимы играют важную роль в неблагоприятном течении пневмонии и ХОБЛ у больных с длительно текущим СД.

Заключение

1. У больных СД методом доплер-ЭхоКГ выявлены увеличение легочного сосудистого сопротивления и СрДЛА.
2. Периндоприл в дозе 4 мг снижает легочное сосудистое сопротивление у больных СД I типа.
3. МСКТ легких высокого разрешения выявляет 2 типа изменений в паренхиме легких: 1) признаки перенесенного воспалительного процесса, в т. ч. туберкулезного; 2) другие изменения – очаговоподобные тени округлой или овальной формы размером 2–5 мм, утолщение междольковых перегородок и вен.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Микроангиопатия – одно из сосудистых осложнений сахарного диабета. *Consilium Medicum* 2000; 5: 215–220.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 54–86.
3. Вудхед М., Власи Ф., Эвиг С. и др. Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей. *Пульмонология* 2006; 3: 1–24.
4. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. М.: Атмосфера; 2003.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. (ред.) Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". М.: Медиа Сфера; 2002.
6. Mahan G., Dabestani A., Cardin J.M. Evaluation of pulmonary arterial pressure. *Circulation* 1983; 68 (suppl.): 367.
7. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunedr's Compani; 1994.
8. Коновалов В.К. (ред.) Стратификационная долевая томография в диагностике шаровидных образований легких: Метод. рекомендации. Барнаул; 1997.
9. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
10. Russ R.D., Tobin B.W. Pancreatic islet transplantation, but not intensive insulin therapy, corrects the pulmonary vascular complications of streptozotocin diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76 (4): 407–417.
11. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128 (5): 3568–3571.
12. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменение в легких при сахарном диабете. *Арх. пат.* 1982; 7: 35–40.

13. Лысенко Л.В. Диабетическая макро- и микроангиопатия легких. Арх. пат. 1990; 11: 31–36.
14. Qing F., McCarthy T.J., Markham J. et al. Pulmonary angiotensin – converting enzyme (ACE) binding and inhibition in humans. A positron emission tomography study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 2019–2025.

Информация об авторах

Шойхет Яков Нахманович – член-кор. РАМН, д. м. н., проф., руководитель НИИ пульмонологии при Центральной научно-исследовательской лаборатории, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И.Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 36-88-48; e-mail: rector@asmu.ru

Титова Елена Александровна – к. м. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины с курсом клинической иммунологии и аллергологии

ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета Росздрава; тел.: (3852) 36-88-48; e-mail: tea6419@yandex.ru

Коновалов Владимир Константинович – д. м. н., проф. кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Алтайского государственного медицинского университета Росздрава; тел.: (3852) 36-88-48; e-mail: rector@asmu.ru

Дуков Леонид Гаврилович – д. м. н., проф. кафедры терапии и семейной медицины с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета; тел.: (3852) 36-88-48; e-mail: rector@asmu.ru

Славова Юлия Евгеньевна – врач-рентгенолог Отделенческой клинической больницы ст. Барнаул"; тел.: (3852) 29-30-30; e-mail: slavo-va74@mail.ru

Бобкова Алла Васильевна – врач-рентгенолог Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера; тел.: (3852) 68-85-77; e-mail: allabobkova@yandex.ru

Поступила 23.01.07

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.379-008.64-07:616.24-07

Е.А.Бородулина, Б.Е.Бородулин, Е.А.Амосова, Л.В.Поваляева, А.В.Калинкин

Методы выявления и распространенность процесса у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких в первичном звене здравоохранения

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443099, Самара, ул. Пионерская, 48

E.A.Borodulina, B.E.Borodulin, E.A.Amosova, L.V.Povalyaeva, A.V.Kalinkin

Methods of detection and extension of pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients in primary care facilities

Summary

Medical histories of 121 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (the mean age, 40.2 years) have been analyzed with regard to the extension of the injury. The advanced injury were more common in newly diagnosed patients (in 61.98 % of the cases) seeking for the medical aid in general healthcare facilities. The principal diagnostic method was radiological examination; microscopy was less useful (4 % in those patients). Diagnosis of tuberculosis was confirmed by detection of *Mycobacterium tuberculosis* including 68 % of the cases diagnosed by microscopic examination and 26 % of those with the advanced disease. Social factors, such as low educational level, single living, poor living conditions, and alcohol abuse, prevailed in patients with advanced injury and were considered as risk factors. In the current epidemiological situation, radiological methods have kept to be the leading methods to diagnose tuberculosis in primary care facilities.

Key words: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, primary care facilities, radiological methods, microscopic examination, advanced injury.

Резюме

Проведен анализ распространенности процесса у 121 пациента с впервые выявленным туберкулезом (средний возраст — 39,9–40,2 года) на основании историй болезни. Распространенные процессы у впервые выявленных пациентов диагностируются чаще (в 61,98 % случаев) при обращении с жалобами в общую лечебную сеть. Основным методом является лучевая диагностика, микроскопический метод имеет низкую эффективность (4 % — только при обращении). В противотуберкулезной службе диагноз подтверждается обнаружением *Mycobacterium tuberculosis*, в т. ч. в 68 % случаев — методом микроскопии, в 26 % — у пациентов с распространенными процессами. Социально-отягощающие факторы (низкий уровень образования, одиночество, плохие жилищные условия, частый прием алкоголя) чаще регистрируются у лиц с распространенными процессами, являясь факторами риска туберкулеза. В современной эпидемиологической ситуации лучевая диагностика остается ведущим методом выявления туберкулеза в первичном звене здравоохранения.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез легких, первичное звено здравоохранения, лучевая диагностика, микроскопия.

В настоящее время туберкулез отличается многообразием проявлений. В первичном звене здравоохранения туберкулез выявляется методом крупнокадровой флюорографии (ККФ), при обращении с жалобами, в результате обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* (микобактерий туберкулеза — МБТ) и методом туберкулинодиагностики у детей [1]. В настоящее время у более чем 50 % больных туберкулез легких диагностируется в лечебных учреждениях общей медицинской сети при обращении с симптомами воспалительного инфекционного заболевания легких [2, 3].

В диагностическом минимуме при подозрении на туберкулез легких в первичном звене здравоохранения рентгенологическое выявление по информативности находятся на 1-м месте среди других методов. Исследование мокроты на наличие МБТ методом микроскопии дает положительный результат в более чем 30 % случаев [1].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность процесса у больных туберкулезом легких, впервые выявленных методом проверочной

ККФ и при обращении в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 121 пациента с впервые выявленным туберкулезом в 5 центральных районах Самары в течение 2008 г. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от формы туберкулеза: в 1-й группе процесс был ограниченным, во 2-й — распространенным. Распространенность процесса оценивалась по обзорной рентгенограмме и линейной томограмме. Процесс считался ограниченным при поражении легких с очаговыми тенями и затемнениями ≤ 2 сегментов, распространенным — при поражении > 2 сегментов легких и диссеминированных процессах. Выявление заболевания было активным (при ККФ) и пассивным (при обращении пациента с жалобами). Изучались следующие параметры социального статуса пациентов: образование, жилищные условия, характер работы, семейное положение, злоупотребление

алкоголем, наркотическая зависимость. Определялось наличие бактериовыделения по анализу мокроты на МБТ (методом микроскопии и посева на стандартную среду Левенштейна–Йенсена), у всех пациентов исследовали кровь на ВИЧ. Полученные данные были сведены в единую карту. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ *Microsoft Access 2000* (*Microsoft Corp., Redmond, WA*) и *SAS software*, версия 8.2 (*SAS Institute Inc., Cary, NC*). Пропорции сравнивались посредством критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для дихотомических переменных были рассчитаны отношение шансов (ОШ) Мантеля–Хансцеля и 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ). Непрерывные переменные сравнивались с помощью t-теста или теста суммы рядов Вилкоксона.

Результаты

В 1-ю группу вошли 46 больных (38,02 %), во 2-ю – 75 (61,98 %). Средний возраст исследуемых составил 40,2 года, в 1-й группе – 39,9 года, во 2-й – 40,4 года ($p = 0,85$). Среди пациентов было 86 мужчин (71 %) и 35 женщин (28,9 %), при этом в 1-й группе – 27 мужчин (58,7 %) и 19 женщин (41,3 %), во 2-й – 59 мужчин (78,67 %) и 16 женщин (21,33 %). Среди больных с распространенным процессом мужчин было достоверно больше (ОШ = 2,59; 95%-ный ДИ – 1,16–5,81; $p = 0,019$).

Методом проверочной ККФ туберкулез легких был выявлен у 66 пациентов (54,55 %), при обращении к врачу – 55 (45,45 %): соответственно у 28 (60,9 %) и 18 (39,1 %) человек в 1-й группе и у 38 (50,67 %) и 37 (49,33 %) человек во 2-й группе (ОШ = 1,51; 95%-ный ДИ – 0,72–3,19; $p = 0,28$). Среди пациентов, выявленных по обращаемости, распространенные процессы выявлялись в 2 раза чаще (табл. 1).

У пациентов 1-й группы были обнаружены следующие формы туберкулеза: очаговый – в 26 случаях (56,5 %), инфильтративный – в 9 (19,6 %, причем у 4 человек – в фазе распада), туберкулома легких – в 11 случаях (23,9 %). Во 2-й группе встречались инфильтративный туберкулез легких в фазе распада у 56 больных (74,6 %), казеозная пневмония – у 9 (12 %) и диссеминированный туберкулез легких – у 10 (13,3 %).

При подозрении на туберкулез в первичном звене здравоохранения диагноз был подтвержден микроскопически только у 3 пациентов (4 %) с инфильтративным туберкулезом в фазе распада во 2-й группе. У больных, выявленных при проверочной ККФ, при выполнении диагностического минимума МБТ не были обнаружены ни в одном случае. При обследо-

вании в специализированной противотуберкулезной службе наличие МБТ зарегистрировано у 83 человек (68,6 %; из них у 26 % – методом микроскопии), при этом в большей степени – во 2-й группе (в 65 случаях (86,7 %), по сравнению с 1-й (в 18 случаях (39,1 %); ОШ = 10,11; 95%-ный ДИ – 4,15–24,65; $p < 0,001$). В этих случаях МБТ чаще выявляли методом посева.

При изучении социального статуса было выявлено, что большинство пациентов – 99 человек (81,8 %) – имели начальное и среднее образование, из них 33 человека (33,3 %) в 1-й группе и 66 (66,7 %) – во 2-й ($p = 0,02$). Высшее образование было у 22 больных (18 %), из них у 13 человек (59 %) в 1-й группе и у 9 (41 %) – во 2-й. Не работали 83 пациента (68,6 %), среди них были безработными 60 (49,6 %), инвалидами – 8 (6,6 %), пенсионерами – 15 (12,4 %) человек. При этом в 1-й группе не работали 27 больных (32,5 %), во 2-й – 56 (67,5 %; $p < 0,001$). Распространенные процессы чаще диагностировались у неработающих. При изучении обстоятельств выявления туберкулеза среди неработающих обнаружено, что в 1-й группе заболевание диагностировалось одинаково часто методом ККФ и при обращении к врачу – у 14 (51,9 %) и 13 человек (48,1 %) соответственно ($p = 0,32$). Во 2-й группе среди неработающих туберкулез в 3 раза чаще выявляли при обращении к врачу – у 42 больных (75 %), в то время как методом ККФ – у 14 (25 %; $p < 0,001$). Имели работу 38 больных (31,4 %), из них у 21 человека (55,3 %) были рабочие специальности; 17 пациентов (44,7 %) являлись служащими, из них в 1-й группе – 27 человек (71 %), во 2-й – 11 (29 %). Туберкулез у работающих пациентов чаще выявлялся методом ККФ, процесс был ограниченным ($p < 0,001$).

Жилищные условия оценивались как нормальные и хорошие у 33 пациентов (27,3 %). Плохими условия проживания были у 88 пациентов (72,7 %) (у 30 (34,1 %) пациентов в 1-й группе и у 58 (77,3 %) – во 2-й). Туберкулез традиционно чаще возникает, если больные живут в плохих условиях (ОШ = 0,54; 95%-ный ДИ – 0,24–1,23; $p = 0,14$). Не было семьи у 71 пациента (58 %): у 26 человек (56 %) в 1-й группе и у 45 (60 %) – во 2-й (ОШ = 0,86; 95%-ный ДИ – 0,41–1,82; $p = 0,7$). Часто употребляли алкоголь 10 больных (21 %) в 1-й группе и 23 пациента (30,7 %) – во 2-й ($p = 0,28$). Алкоголь является фактором риска туберкулеза, в одинаковой степени значимым у всех больных (ОШ > 1), однако различия между группами были недостоверными (ОШ = 1,59; 95%-ный ДИ – 0,68–3,75; $p = 0,29$). Употребляли наркотики 22 пациента (18,2 %), из них 17 человек (77,27 %) – во 2-й группе ($p = 0,1$). ВИЧ был обнаружен у 19 обследованных 15,7 %, среди них у 12 пациентов (63 %) 2-й группы. Инфицирование ВИЧ и употребление наркотиков одинаково часто встречаются в обеих группах ($p = 1,0$), но у таких больных чаще выявляется распространенный туберкулезный процесс.

В течение года после выявления туберкулеза легких умерли 7 человек (5,79 %), из них 6 (85,7 %) – с распространенным процессом (ОШ = 3,91; 95%-ный ДИ – 0,45–33,59; $p = 0,18$; табл. 2).

Таблица 1
Методы диагностики туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов

Методы диагностики	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	Всего, n (%)
ККФ	28 (60,9)	38 (50,67)	66 (54,55)
Обращение к врачу	18 (38,1)	37 (49,33)	55 (45,45)

Характеристика социальных факторов у пациентов с впервые выявленным туберкулезом

Факторы	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	ОШ	95%-ный ДИ	p
Мужской пол	27 (58,7,6)	59 (78,67)	2,59	1,16–5,81	0,019
Выявлены:			1,51	0,27–3,19	0,28
посредством ККФ	28 (60,9)	38 (50,67)			
при обращении к врачу	18 (39,1)	37 (43,37)			
Диагноз:					
очаговый туберкулез	25 (54,3)	–			
инфильтративный туберкулез	9 (20)	55 (73,3)			
туберкулома	11 (24,4)	–			
казеозная пневмония	–	9 (12)			
диссеминированный туберкулез	–	10 (13,3)			
МБТ обнаружены:			10,1	4,15–14,65	< 0,001
в первичном звене	0	3 (4,0)			
противотуберкулезной службой	18 (39,1)	65 (86,7)			
Не имели работы:					
безработные (n = 60)	21 (45,6)	39 (52)	3,09	2,07–4,60	< 0,001
пенсионеры (n = 15)	3 (6,5)	12 (16)	1,59	0,85–2,98	0,14
инвалиды (n = 8)	3 (6,5)	5 (6,7)	0,86	0,48–1,57	0,63
Употребление наркотиков	5 (10,9)	17 (22,7)	1,42	0,72–2,79	0,1
Злоупотребление алкоголя	10 (21,7)	23 (30,7)	1,59	0,68–3,25	< 0,29
ВИЧ	7 (15,2)	12 (16)			1,0
Плохие жилищные условия	30	58	0,54	0,24–1,23	0,14
Умерли в течение года	1 (2,2)	6 (8)	3,81	0,45–33,59	0,18

Заключение

Данные по распространенности процесса у больных туберкулезом легких, впервые выявленных в первичном звене здравоохранения посредством ККФ и при обращении к врачу, свидетельствуют, что пациенты с распространенным процессом чаще выявляются при обращении. Ведущим методом, который позволяет заподозрить туберкулез, является лучевая диагностика.

При выполнении обязательного диагностического минимума в первичном звене здравоохранения обнаружение МБТ методом микроскопии показало низкую эффективность (4 %).

Достоверно чаще распространенный процесс обнаруживается у неработающих мужчин. Плохие жилищные условия, низкий уровень образования, прием алкоголя и одиночество являются факторами риска туберкулеза, но они не значимы в отношении распространенности процесса.

Распространенность процесса является фактором риска смерти в течение 1-го года заболевания туберкулезом.

При организации своевременных мероприятий по выявлению туберкулеза легких методом ККФ в первичном звене здравоохранения необходимо обращать особое внимание на следующие контин-

генты: неработающих одиноких мужчин с низким социальным статусом, людей с вредными привычками и ВИЧ-инфицированных.

Литература

1. *Перельман М.И.* (ред.). Фтизиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2005 году. Воронеж; 2006.
3. *Мишин В.Ю., Романовский П.О., Финогеева М.А. и др.* Качество медицинской помощи при выявлении туберкулеза учреждениями общей лечебной сети. В кн.: Туберкулез в России. Год 2007: Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. М.; 2007. 158.

Информация об авторах

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
Амосова Евгения Андреевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35
Поваляева Людмила Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии; тел.: (846) 312-55-18
Калинкин Андрей Викторович – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35

Поступила 19.01.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-002.5-021.3-07

Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких у впервые выявленных больных молодого возраста

1 – кафедра фтизиопульмонологии Смоленской государственной медицинской академии: 214018, Смоленск, ул. Крупской, 28;

2 – кафедра фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1

T.V.Myakisheva, V.Yu.Mishin

Comparison of drug-resistant and drug-sensitive pulmonary tuberculosis in newly diagnosed young patients

Summary

One hundred and forty eight inpatients of 18 to 35 years old with newly diagnosed MBT-positive pulmonary tuberculosis were examined to study risk factors of drug resistance (DR), clinical course and efficacy of treatment. The study group included 108 patients with DR pulmonary tuberculosis; the control group involved 40 patients with drug sensitive pulmonary TB. Trice Ziehl-Nielsen sputum microscopy and sputum culture to investigate sensitivity of MBT to antimicrobials were performed in all the patients. Random preventive fluorography, unstable job, single living, alcohol abuse and imprisonment were established as factors contributing to occurrence of DR pulmonary tuberculosis in young people. Particular clinical features of DR-pulmonary tuberculosis were severe intoxication, febrile fever, dyspnea on exertion, haemoptysis and rales on auscultation. Initial extension (more than 2 lobes) and severity of infiltrative and destructive pulmonary lesion (cavities larger than 2 cm) could be considered as certain markers predictive for drug resistance of *M. tuberculosis* and intensive therapy should be considered in those patients. MBT-negative sputum microscopy and MBT-negative sputum culture were achieved to the end of hospitalization only in half and in one third of the patients, respectively. Low treatment efficacy could be partially explained by breaking treatment and too short duration of hospitalization due to the patient's unwillingness to continue the treatment.

Key world: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, young patients, drug resistance, hospitalization, MBT.

Резюме

С целью выявления факторов риска развития лекарственно-устойчивого туберкулеза легких (ЛУТЛ), особенностей его течения и оценки эффективности стационарного этапа лечения обследованы 148 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет со впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением. Основную группу составили 108 пациентов с ЛУТЛ, контрольную – 40 пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Всем пациентам проводили 3-кратно бактериоскопию и посев мокроты на питательные среды с определением чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Установлено, что нерегулярное прохождение профилактических флюорографических осмотров, отсутствие постоянной работы и семьи, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы являются факторами, способствующими возникновению ЛУТЛ у пациентов молодого возраста. В клинике пациентов с резистентным туберкулезом преобладают выраженные симптомы интоксикации, фебрильная температура, одышка при физической нагрузке, кровохарканье, хрипы при аускультации. Исходная протяженность и выраженность инфильтративно-деструктивных изменений в легких (> 2 долей, каверна > 2 см) может служить определенным прогностическим критерием наличия лекарственной резистентности, что необходимо учитывать при проведении интенсивной фазы терапии. Эффективность стационарного этапа лечения пациентов с ЛУТЛ сравнительно низка – только в 1/2 случаев достигается прекращение бактериовыделения по результатам мазка мокроты и в 1/3 – при посеве на питательные среды, что частично связано с короткими сроками терапии и нарушением режима.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез легких, бактериовыделение, стационарное лечение, молодой возраст, впервые выявленный туберкулез.

В последние годы наблюдается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза легких среди лиц молодого возраста – от 18 до 35 лет [1]. Ситуация значительно осложняется наличием не только лекарственно-чувствительного (ЛЧТ), но и лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУТ). Заболевание, вызванное *Mycobacterium tuberculosis* (микобактериями туберкулеза – МБТ), устойчивыми к противотуберкулезным препаратам (ПТП), регистрируется у 20–67 % впервые выявленных больных [2–5]. Лекарственная резистентность (ЛР) снижает эффективность лечения и обуславливает прогрессирующее и хроническое течение процесса [2, 4, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение факторов развития ЛУТ, особенностей его тече-

ния и эффективности лечения у впервые выявленных больных молодого возраста на стационарном этапе в сравнении с пациентами с ЛЧТ.

Были обследованы 148 пациентов в возрасте 18–35 лет, проходивших лечение в 2005–2008 гг. в Смоленском противотуберкулезном диспансере. Среди них было 93 мужчины (62,8 %) и 55 женщин (37,1 %). Все пациенты были бактериовыделителями, им 3-кратно проводились бактериоскопия и посев мокроты на питательные среды с обязательным определением чувствительности МБТ к основным и резервным ПТП. 1-ю группу, основную, составили 108 больных ЛУТ. До 1-го исследования мокроты на МБТ методом посева они не получали специфической терапии или получали ее < 1 мес. Во 2-ю,

Таблица 1

Исходная характеристика участников исследования

Критерии сравнения		1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Возраст, лет	18–24	27 (25,3)	12 (30,0)	> 0,05
	25–35	81 (75,0)	28 (70,0)	> 0,05
Пол	м	71 (65,7)	22 (55,0)	> 0,05
	ж	37 (34,3)	18 (45,0)	> 0,05
Клинические формы туберкулеза легких	инfiltrативный	52 (48,1)	26 (65,0)	> 0,05
	казеозная пневмония	10 (9,3)	3 (7,5)	> 0,05
	диссеминированный	30 (27,8)	9 (22,5)	> 0,05
	фиброзно-кавернозный	11 (10,2)	2 (5,0)	> 0,05
	туберкулема	3 (2,8)	0 (0)	< 0,05

контрольную, группу вошли 40 пациентов с впервые выявленным ЛЧТ.

В обеих группах мужчин было больше, чем женщин (65,7 и 55,0 % vs 34,3 и 45,0 % соответственно). Были выделены 2 возрастные подгруппы: 1-я – от 18 до 24 лет, 2-я – от 25 до 35 лет. Пациенты 25–35 лет в основном болели ЛУТ (75,0 %), ЛЧТ также встречался чаще в данной возрастной подгруппе (70,0 %). Жилищные условия были удовлетворительными у большинства больных в обеих группах. При этом они отличались меньшей комфортностью (неблагоустроенность, перенаселенность площади и т. д.) у 39,8 % пациентов в 1-й группе и у 45,0 % – во 2-й. Характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Оценка семейного положения как значимого социально-демографического фактора показала преобладание в обеих группах одиноких лиц; только 29,6 % пациентов с ЛУТ и 20,0 % с ЛЧТ состояли в браке.

Клинические формы туберкулеза у исследуемых больных перечислены в табл. 1. В обеих группах преобладал инfiltrативный туберкулез легких, на 2-м месте был диссеминированный туберкулез, на 3-м – казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез, который в 2 раза чаще встречался в 1-й группе. Туберкулема зарегистрирована только в основной группе. Таким образом, в группе с ЛУТ чаще отмечались такие распространенные остропрогрессирующие и тяжелые формы как диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез легких и казеозная пневмония.

Большинство больных в 1-й и 2-й группах были выявлены при обращении за медицинской помощью

по поводу патологии органов дыхания (63,9 % и 62,5 % соответственно; табл. 2). Методом лучевого исследования органов грудной клетки при профилактических осмотрах туберкулез был выявлен только у 28,7 % пациентов в 1-й группе и у 25,0 % – во 2-й. Кроме того, у 8,3 % и 12,5 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно обнаружены МБТ при обследовании по факту контакта с инфицированным. Установлена регулярность прохождения контрольного исследования – крупнокадровой флюорографии (ККФ). По данным анамнеза, 48,1 % больных в 1-й группе и 17,5 % – во 2-й не проходили профилактическое флюорографическое обследование > 5 лет, 15,7 % и 30,0 % соответственно – от 3 до 5 лет и только 34,3 % пациентам 1-й группы и 52,5 % 2-й группы ККФ выполнялась в течение последних 2 лет. Очевидно, что больные с ЛУТ, как правило, не заботятся о своем здоровье и достоверно реже ($p < 0,001$) обследуются в профилактических целях. Все случаи впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких были зарегистрированы у пациентов, прежде не обследовавшихся > 2 лет, независимо от чувствительности возбудителя к ПТП.

Контакт с носителем МБТ в 74,1 % случаев в 1-й группе и в 5,0 % – во 2-й установить не удалось ($p < 0,001$). Однако у 23,1 % пациентов с ЛУТ зарегистрирован контакт, причем у 12,0 % больных – двойной, а 1 пациент был из очага смерти. В 1-й группе контакт выявлен достоверно чаще – у 95,0 % больных, причем у 70,0 % – двойной контакт, а из очага смерти были 2 пациента. Что касается социального статуса, в 1-й группе преобладали неработающие пациенты (70,4 %), у 14,8 % была постоянная работа, 11,1 % составили учащиеся, 3,7 % – беременные

Таблица 2

Сравнительная характеристика социально-эпидемиологических показателей

Критерии сравнения		1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Выявление МБТ	при обращении к врачу	69 (63,9)	25 (62,5)	> 0,05
	при профосмотре	30 (27,8)	10 (25,0)	> 0,05
	при обследовании по контакту с носителем МБТ	9 (8,3)	5 (12,5)	> 0,05
Контакт с носителем МБТ	есть	25 (23,1)	38 (95,0)	< 0,001
	нет	80 (74,1)	2 (5,0)	< 0,001
Предыдущая ККФ	1–2 года назад	37 (34,3)	21 (52,5)	> 0,05
	3–5 лет назад	17 (15,7)	12 (30,0)	> 0,05
	> 5 лет назад или отсутствовала	52 (48,1)	7 (17,5)	< 0,001

Таблица 3
Показатели общего состояния и симптоматики

Критерии	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Общее состояние:			
тяжелое	15 (13,9)	1 (2,5)	< 0,05
средней тяжести	48 (44,4)	19 (47,5)	> 0,05
удовлетворительное	45 (41,7)	20 (50,0)	> 0,05
Симптомы интоксикации:			
выражены значительно	73 (67,6)	7 (17,5)	< 0,001
выражены умеренно	9 (8,3)	16 (40,0)	< 0,001
выражены слабо	26 (24,1)	17 (42,5)	< 0,05
Температура:			
фебрильная	61 (56,5)	15 (37,5)	< 0,05
субфебрильная	28 (25,9)	19 (47,5)	< 0,05
нормальная	19 (17,6)	6 (15,0)	> 0,05
Одышка при нагрузке	66 (61,1)	16 (40,0)	< 0,05
Кашель:			
сухой	12 (11,1)	6 (15,0)	> 0,05
влажный	83 (76,9)	28 (70,0)	> 0,05
Боли в грудной клетке	36 (33,3)	12 (30,0)	> 0,05

и кормящие женщины. Во 2-й группе также преобладали лица, не имеющие постоянной работы (65,0 %), 7,5 % были студентами, 25,0 % работали, 5,0 % находились в декретном отпуске.

Больных, имеющих инвалидность по туберкулезу, в 1-й группе было достоверно больше – 48,1 % (52 человека) vs 15,0 % (6 человек) во 2-й группе ($p < 0,001$).

В исправительных учреждениях в прошлом находились 27,5 % больных ЛУТ (средний срок лишения свободы – $3,5 \pm 0,5$ года). В группе с ЛЧТ таких пациентов было 10,0 % ($p < 0,05$; средний срок лишения свободы – $5,4 \pm 0,1$ года).

В 1-й и 2-й группах вредных привычек не имели 27 человек (25,0 %) и 2 человека (5,0 %) соответственно ($p < 0,001$), регулярно курили 19 (17,6 %) и 25 (62,5 %) больных ($p < 0,001$), причем средний стаж курения составил $13,0 \pm 0,4$ года в 1-й группе и $10,0 \pm 0,5$ года – во 2-й. Злоупотребляли алкоголем 78 пациентов (72,2 %) и 21 пациент (52,5 %) соответственно ($p < 0,05$), наркотиками – 3 больных (3,3 %) в 1-й группе. Хотя вредные привычки у обследованных с ЛУТ встречались реже, они имели больший стаж курения и чаще употребляли алкоголь и наркотики.

Сопутствующая патология, снижающая общую и специфическую резистентность организма к МБТ, установлена у большинства пациентов обеих групп: в 88 (81,5 %) случаев в 1-й группе и в 35 (87,5 %) – во 2-й. При этом у одного и того же обследуемого нередко встречалось сразу несколько заболеваний. Наиболее часто в обеих группах выявлялись патология желудочно-кишечного тракта (35,2 % и 30,0 % соответственно) и дыхательной системы (25,9 % и 25,0 %), а также сердечно-сосудистой (15,7 % и 10,0 %), мочевыделительной (13,9 % и 17,5 %), нервной систем (12,9 % и 20,0 %), реже ЛОР-органов (7,4 % и 7,5 %) и органов зрения (11,1 % и 2,5 %). Достоверно чаще во 2-й группе зарегистрированы заболевания, передающиеся половым путем (4,6 % и 22,5 %; $p < 0,05$). Других достоверных различий в сопутствующей па-

тологии между исследуемыми группами не обнаружено, но, несомненно, имеющиеся заболевания усугубляли течение основного процесса как при ЛУТ, так и при ЛЧТ.

У пациентов обеих групп течение туберкулеза легких сопровождалось осложнениями. Чаще они регистрировались у пациентов с ЛУТ: у 71 человека (65,7 %) vs 19 человек (47,5 %) в группе с ЛЧТ ($p < 0,05$). Дыхательная недостаточность имела место в 67 (59,9 %) и 14 (35 %) случаях ($p < 0,05$), анемия тяжелой степени – в 14 (13,8 %) и 1 (3 %) ($p < 0,05$), кровохарканье – в 13 (12,5 %) и 4 (10 %), легочно-сердечная недостаточность – в 6 (5,5 %) и 1 (3 %), токсическая нефропатия – в 6 (5,5 %) и 1 (3 %) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно. Почечная недостаточность (у 12 (11,8 %) пациентов) и спонтанный пневмоторакс (у 5 (5,2 %) больных) были только в 1-й группе. Сочетание туберкулеза легких с внелегочной локализацией процесса встречалось в обеих группах примерно в одинаковом количестве случаев (17,6 % и 22,5 % соответственно). Но при ЛЧТ имело место поражение только бронхов, трахеи и плевры, а при ЛУТ – еще и гортани, глотки, уха и кишечника, т. е. имелась тенденция к генерализации процесса.

У большинства пациентов обеих групп общее состояние было удовлетворительным или среднетяжелым, однако у больных с ЛУТ достоверно чаще оно расценивалось как тяжелое – 15 (13,9 %) vs 1 (2,5 %), как показано в табл. 3. В 1-й группе чаще выявлялись значительно выраженные симптомы интоксикации (67,6 %; $p < 0,001$), а во 2-й – умеренно (40,0 %; $p < 0,001$) и слабо выраженные (42,5 %; $p < 0,05$). При анализе клинических проявлений у больных ЛЧТ чаще других симптомов выявлялась субфебрильная температура, в то время как при ЛУТ преобладали фебрильная температура, влажный кашель, одышка при физической нагрузке и боли в грудной клетке, связанные с дыханием и кашлем.

Оценка данных объективного обследования показала преобладание в 1-й группе ослабленного везикулярного дыхания и хрипов в легких; напротив, в группе с ЛЧТ доминировало везикулярное дыхание, а хрипы в легких при аускультации отсутствовали ($p < 0,05$; табл. 4).

Клиническая форма туберкулеза легких не всегда отражает тяжесть течения и распространенность инфильтративно-деструктивных изменений, поэтому оценивалась протяженность поражения и размеры деструкции легочной ткани. Как следует из табл. 4, во 2-й группе инфильтрация имела меньшую протяженность: в 25,0 % случаев она ограничивалась 1–2 сегментами и в 52,5 % – 1–2 долями легких ($p < 0,05$). В то же время у больных 1-й группы процесс в легких достоверно чаще захватывал ≥ 3 долей – в 55,6 % случаев ($p < 0,001$). У всех пациентов с ЛУТ установлен процесс распада в легочной ткани, а у 2,5 % больных ЛЧТ он отсутствовал. Начинаясь распад легочной ткани зарегистрирован в 42,5 % случаев ЛЧТ и в 18,5 % – ЛУТ ($p < 0,05$), формирующиеся и сформированные каверны чаще обнаруживались при ЛУТ – 81,5 % vs 55,0 % ($p < 0,005$). Не менее

Таблица 4
Данные физикального и рентгенологического обследования

Критерии	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	p
Дыхание при аускультации:			
везикулярное	48 (44,4)	20 (50,0)	> 0,05
ослабленное везикулярное	52 (48,1)	18 (45,0)	> 0,05
бронхиальное	8 (7,4)	2 (5,0)	> 0,05
Хрипы:			
влажные	11 (10,2)	2 (5,0)	> 0,05
сухие	22 (20,4)	5 (12,5)	> 0,05
влажные и сухие	10 (9,3)	2 (5,0)	> 0,05
не выслушиваются	65 (60,1)	31 (77,5)	< 0,05
Протяженность поражения:			
1–2 сегмента легкого	13 (12,0)	10 (25,0)	> 0,05
1–2 доли легких	35 (32,4)	21 (52,5)	< 0,05
≥ 3 долей легких	60 (55,6)	9 (22,5)	< 0,001
Распад легочной ткани:			
нет распада	0 (0)	1 (2,5)	> 0,05
участок деструкции	20 (18,5)	17 (42,5)	< 0,05
каверна	88 (81,5)	22 (55,0)	< 0,005
Размер распада:			
< 2 см	35 (32,4)	21 (52,5)	< 0,05
2–4 см	44 (40,7)	9 (22,5)	< 0,05
4–6 см	29 (26,9)	9 (22,5)	> 0,05

важно, что при ЛУТ каверны являются более крупными: так, каверны размером до 2 см встречались у 32,4 % пациентов 1-й группы и у 52,5 % – 2-й ($p < 0,05$), а каверны 2–4 см – у 40,7 % vs 22,5 % соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, при ЛУТ чаще встречались каверны 4–6 см (26,9 % vs 22,5 %).

Следовательно, исходная тяжесть течения заболевания, выраженность интоксикации, протяженность и степень инфильтративно-деструктивных изменений в легких – существенные факторы, служащие определенными прогностическими критериями наличия лекарственной резистентности МБТ у впервые выявленных больных и способные впоследствии повлиять на эффективность лечения.

Микробиологическую идентификацию возбудителя проводили у всех наблюдавшихся пациентов. Бактериовыделение с помощью микроскопии мокроты и бактериологического исследования установлено в 100 % случаев. Часть пациентов с ЛУТ на момент выявления заболевания являлись массивными бактериовыделителями, что определялось по результатам исследования как мазка мокроты (35,1 %), так и посева (64,8 %). Данные показатели достоверно не превышали таковые у больных ЛЧТ (47,5 % и 57,5 % соответственно; $p > 0,05$).

Согласно данным литературы, наиболее значимым прогностическим критерием эффективности стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких является отсутствие начальной лекарственной резистентности МБТ [4]. Лекарственную чувствительность определяли традиционным методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна–Йенсена. При анализе

лекарственной устойчивости МБТ в 1-й группе первичная устойчивость МБТ к одному ПТП была выявлена у 36 человек (33,3 %), полирезистентность – у 53 (49,1 %), множественная резистентность – у 19 (17,6 %). При этом среди препаратов основного ряда устойчивость к стрептомицину установлена у 56 пациентов (57,4 %), к этамбутолу – у 50 (46,3 %), к изониазиду – у 45 (41,7 %), к рифампицину – у 35 (32,4 %). К препаратам резервного ряда также зарегистрирована резистентность возбудителя: к протионамиду – у 29 (26,8 %), к канамицину – у 5 (4,6 %), к капреомицину – у 2 (1,9 %) и к фторхинолонам – у 2 (1,9 %) больных. Таким образом, выявленное в исследовании преобладание первичной ЛР не только к стрептомицину, но и к основным ПТП рифампицину и изониазиду, а также большая доля устойчивости к этамбутолу позволяют предположить низкую эффективность при стандартных режимах химиотерапии I и IIА у впервые выявленных больных молодого возраста с бактериовыделением.

Прекращение бактериовыделения – основной критерий эффективности стационарного лечения больных распространенным деструктивным туберкулезом легких. При оценке эффективности химиотерапии учитывалось прекращение бактериовыделения и его сроки по результатам микроскопии мазка мокроты и посева на питательные среды.

При средней продолжительности пребывания пациентов 1-й группы в стационаре $148,4 \pm 12,3$ дня (у больных 2-й группы данный показатель составил $117,1 \pm 3,6$ дня) суммарная эффективность лечения, по негативации мазка и результатам посева мокроты, за весь период лечения в стационаре составила 52,8 % и 24,1 % соответственно (при 100,0 % и 37,5 % у больных ЛЧТ; $p < 0,001$ и $> 0,05$). В 1-й группе процент абациллирования был наибольшим к 6 мес. терапии как при анализе мазка мокроты, так и при бактериологическом исследовании – 28,7 % и 11,1 % соответственно. Во 2-й группе, в которой лекарственная чувствительность МБТ сохранялась, негативация мокроты у большинства больных происходила в течение первых 2 мес. (85 % – по мазку мокроты, 18 % – по посеву на питательные среды; $p < 0,001$ и $< 0,005$).

На главный показатель эффективности стационарного лечения у части больных с ЛУТ повлиял короткий срок лечения. В 35,2 % случаев больные самостоятельно уходили из медицинского учреждения, а в 12,9 % – настоятельно просили перевести их на амбулаторное лечение в связи с неудовлетворенными условиями пребывания в стационаре. В ряде случаев (16,7 %) пациенты были выписаны из стационара за нарушение режима: принимали алкоголь, устраивали драки и т. д. У больных с ЛЧТ самовольный уход встречался почти в 2 раза реже – в 17,5 % случаев ($p < 0,05$), выписки требовали 7,5 % пациентов, и 10,0 % были выписаны врачами.

Заключение

1. Нерегулярное участие в профилактических флюорографических осмотрах, отсутствие постоянной

работы и семьи, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы являются факторами, способствующими возникновению ЛУТ у пациентов молодого возраста.

2. В клинике у пациентов 18–35 лет с ЛУТ преобладают выраженные симптомы интоксикации, фебрильная температура, одышка при физической нагрузке, кровохарканье, хрипы при аускультации.
 3. Исходная протяженность и выраженность инфильтративно-деструктивных изменений в легких (> 2 долей, каверна > 2 см) у лиц молодого возраста могут служить прогностическими критериями наличия ЛУТ, что необходимо учитывать в интенсивном периоде терапии.
 4. Эффективность стационарного этапа лечения пациентов с ЛУТ сравнительно низкая: прекращение бактериовыделения достигается только в $\frac{1}{2}$ случаев по результатам мазка мокроты и в $\frac{1}{3}$ – по результатам посева на питательные среды, что частично связано с коротким сроком терапии и нарушением режима.
2. Васильева И.А., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *M. tuberculosis* с различными генотипами. Пробл. туб. 2004; 8: 25–28.
 3. Медников Б.Л. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*. Пульмонология 2005; 2: 5–8.
 4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18–23.
 5. Соколова Г.Б., Богадельникова И.В., Бирон М.Г. и др. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза. Пробл. туб. 2006; 12: 16–19.
 6. Аминева Х.К., Азаматова М.М., Гилязитдинов К.А. и др. Эффективность стационарного этапа комплексного лечения взрослых больных туберкулезом легких. Пробл. туб. 2007; 6: 4–9.

Информация об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – к. м. н., доцент, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (481) 227-18-09; e-mail: taty-myakishева@yandex.ru
Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета; тел.: (495) 631-25-89; e-mail: mishin.vy@mail.ru

Литература

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж: ВГПУ; 2007.

Поступила 18.02.09
© Мякишева Т.В., Мишин В.Ю., 2009
УДК 616.24-002.5-021.3-053.8-07

В.Н.Макарова¹, В.И.Акопов², В.Т.Чубарян¹, Д.А.Дейнеко²

Характеристика и недостатки клинической и судебно-медицинской диагностики туберкулеза легких по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области

1 – ГОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации": 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

2 – ГОУЗ "Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения и социального развития Ростовской области": 344068, Ростов-на-Дону, ул. Евдокимова, 35

V.N.Makarova, V.I.Akopov, V.T.Chubaryan, D.A.Deineko

Characterisation and limitations of clinical and forensic detection of pulmonary tuberculosis

Summary

Considering analysis of medical histories of 120 patients with pulmonary tuberculosis carried out according to the federal standards, the authors found that most of 36 diagnostic criteria were used very rarely or not used at all. Some criteria are of general character and therefore are not always of diagnostic value. Thus, we have proposed minimal number of criteria to be sufficient. But in making a proper medico-legal expertise an inquiry should be sent via an examining magistrate to the doctor responsible for the diagnosis made.

Key words: pulmonary tuberculosis, standard, diagnosis, quality of medical aid.

Резюме

На материале анализа 120 медицинских карт больных туберкулезом легких, выполненного в соответствии с федеральными стандартами, установлено, что из 36 диагностических критериев большинство либо используются редко, либо не используются совсем. Наряду с этим следует учесть, что некоторые из них имеют общий характер и не всегда влияют на качество диагностики. Было принято решение считать достаточным минимальный набор диагностических критериев, однако при проведении соответствующей судебно-медицинской экспертизы необходимо запрашивать через следователя объяснение лечащего врача, ответственного за установление диагноза туберкулез легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, стандарт, диагностика, качество оказания медпомощи.

Одной из основных задач службы судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) является выявление недостатков медицинской помощи и определение их причин с целью повышения эффективности лечебно-диагностической работы [1, 2]. Это положение подробно разъясняется в информационном письме РЦСМЭ Росздрава № 25/01 от 14.01.97. Надо признать, что масштабы выполнения этой задачи пока не способны удовлетворить потребности органов здравоохранения [3, 4].

Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития разработана концепция оценки качества, которая заключается в использовании индикаторов качества (ИК) медицинской помощи [5]. Если учесть, что основные составляющие ИК отражают безопасность, своевременность, адекватность, непрерывность, эффективность медицинской помощи, то становится ясна роль судебно-медицинской экспертизы в контроле качества медицинских услуг. Проводя экспертизу, независимо от объекта исследования и конкретной задачи, приходится изучать медицинскую документацию, задействовать лабораторные методы и прибегать к консультациям высококвалифицированных специалистов. Очевидно, что исследование качества меди-

цинской помощи должно быть всесторонним [6–8]. Известно, что в крупных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) контроль над качеством диагностики надежно, как считают органы управления здравоохранением, ведется с помощью патологоанатомической службы [9]. Однако, обеспечивая выявление дефектов диагностики и развитие медицинских знаний, в силу своих задач и возможностей она не способна в полной мере охватить всю структуру лечебного процесса. Между тем в ходе реформы здравоохранения при реализации национальных медицинских программ. Тем не менее СМЭ играет активную роль не только в выявлении туберкулеза легких, но в повышении качества лечебной помощи таким больным.

Проследим это на примере контроля качества диагностики такого исключительно социально значимого заболевания, как туберкулез легких [10]. В России заболеваемость туберкулезом остается на высоком уровне (83 на 100 000 населения, смертность – 21,3–21,8 на 100 000 населения). Эти данные разнятся по федеральным округам (ФО). Высокие показатели – в Северо-Западном и Уральском ФО. Уровень заболеваемости туберкулезом в Южном ФО в среднем составляет 90,25 на 100 000 населения,

Таблица
Показатели летальности вследствие туберкулеза легких и заболеваний органов дыхания в общей структуре ненасильственных смертей, по данным отделений СМЭ Ростовской обл. в 2005–2007 гг. (на 100 000 населения)

Отделения СМЭ Ростовской обл.	Уровень ненасильственных смертей			Уровень смертности от туберкулеза легких			Уровень смертности от болезней органов дыхания		
	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Ростовское	242,9	257,7	240,9	17,7	18,6	15,5	20,5	14,9	13,5
Азовское	492,7	73,4	455,2	48,4	75,1	50,8	71,4	42,4	46,0
Аксайское	192,6	191,2	140,5	17,2	18,4	9,2	17,2	12,6	16,1
Батайское	175,9	194,6	201,9	18,2	21,9	19,2	19,2	16,2	11,5
Вешенское	409,5	43,5	315,1	0	17,1	13,7	13,7	44,3	23,9
Дубовское	474,3	354,9	523,8	34,2	14,1	30,3	51,3	39,3	34,6
Зерноградское	316,4	367,9	385,2	17,1	14,1	18,8	40,3	39,3	39,3
Каменское	233,0	242,2	214,2	6,2	8,3	2,1	30,0	32,4	19,8
Малокурганское	159,9	150,6	114,2	13,5	13,7	22,8	4,5	2,3	4,6
Ношахтинское	267,6	269,7	322,6	13,7	15,6	26,0	25,8	40,7	44,2
Семикаракорское	416,9	370,9	389,7	22,6	39,9	24,7	43,4	22,8	24,7
Таганрогское	365,9	319,8	328,7	12,8	11,5	13,4	55,3	56,2	48,4
Чертковское	200,0	194,3	212,4	7,7	12,9	15,5	17,9	2,6	18,1
Шахтинское	227,2	209,5	222,0	0,4	3,6	0,8	14,8	19,3	26,2

причем самые высокие показатели – в Кабардино-Балкарии (178) и Адыгее (173), а самые низкие – в Ингушетии (44,1) и Карачаево-Черкесии (44,4). В Ростовской обл. уровень заболеваемости туберкулезом составляет 80,7. По данным Бюро СМЭ Ростовской обл., за 5 лет (2003–2007 гг.) при обследовании умерших туберкулез легких, в т. ч. выявленный впервые, был диагностирован в среднем в 2 495 случаях (3,37 % ненасильственных смертей). Подробные данные по структуре ненасильственной смертности представлены в таблице.

Целью настоящего исследования стало определение соответствия клиничко-диагностической помощи в Ростовской обл. стандартам контроля качества. Был проведен ретроспективный анализ годовых отчетов за 2003–2007 гг., изучалась медицинская документация на стационарном этапе.

Материалы и методы

Основу стандарта качества медицинской помощи составляют объем обследования и лечебно-реабилитационных мер, обязательный для гарантированной обоснованной постановки диагноза и обеспечения лечения. Известно, что такие стандарты используются для контроля качества медицинской помощи пациентам с определенными заболеваниями и их формами [11, 12]. На конференции "Управление качеством в здравоохранении: стандартизация, клиничко-анатомический анализ" (2007) отмечалось, что утверждено уже > 500 стандартов [13, 14], которые характеризуются единой технологией использования. В утвержденных приказами Минздравсоцразвития РФ от 11.08.05 стандартах оказания медицинской помощи больным разными нозологическими формами туберкулеза легких в любой стадии в фазе

стабилизации и при отсутствии осложнений (код по Международной классификации болезней – 10 А15.0) рекомендованы одинаковые критерии диагностики. Всего насчитывается 36 таких критериев. В перечень стандартов входят:

- Стандарт медицинской помощи больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких № 509;
- Стандарт медицинской помощи больным цирротическим туберкулезом легких № 511;
- Стандарт медицинской помощи больным туберкулезом легких № 512;
- Стандарт медицинской помощи больным эмпиемой плевры № 513;
- Стандарт медицинской помощи больным казеозной пневмонией № 514;
- Стандарт медицинской помощи больным кавернозным туберкулезом легких № 515.

В ходе анализа качества обследования пациентов в 2005 и 2007 гг. по материалам 120 медицинских карт больных, которые лечились в специализированном туберкулезном диспансере Ростова-на-Дону, было обнаружено несколько значительных медицинских и правовых недостатков [11].

Результаты и обсуждение

В анализируемых медицинских картах были зарегистрированы различные формы туберкулеза легких, однако чаще всего встречался фиброзно-кавернозный туберкулез (у 40 и 28 больных с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких соответственно). Сбор анамнеза и жалоб и визуальное исследование применялись в 40 случаях, пальпация – в 29, перкуссия – в 18, аускультация – в 38 случаях. Пульс и артериальное давление измерены соответственно 36 и 35 пациентам; рентгеновское исследование

проводилось лишь 10 больным; частота сердечных сокращений подсчитана у 5, а частота дыхания — только у 3 человек. Общий анализ крови выполнялся лишь в 6, общий анализ мочи — в 4 случаях; бактериологическое исследование мокроты выполнено у 3 больных. Компьютерная томография (КТ) легких, контрольная КТ органов грудной клетки, исследование на билирубин, регистрация и расшифровка ЭКГ, исследование кислорода были проведены только у 1 больного. Судя по записям в медицинских картах, 12 критериев, приведенных в федеральных стандартах диагностики, не применялись вообще. К ним относятся: забор крови из вены для исследования уровня креатинина, С-реактивного белка, свободного и связанного билирубина, глюкозы крови; анализ мокроты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); бронхоскопия; бронхоскопический лаваж; бактериологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и др. Между тем все эти методики обязательно следовало использовать, в некоторых случаях без них просто не мог быть установлен верный клинический диагноз. Кроме того, в 28 медицинских картах за 2005 г. клинический диагноз был установлен на основании критериев лишь общего характера, которые используются при обследовании пациентов с различными заболеваниями. Трудно себе представить, что вошедшие в стандарт критерии излишни для диагностики, как и то, что в историях болезни фтизиатрического стационара упоминались такие технологии, которые не было возможности применить.

Были проанализированы 52 медицинские карты больных городского диспансера, лечение которых осуществлялось в 2007 г., когда стандарты уже вошли в повседневную практику врача-фтизиатра. Действительно, несмотря на имеющиеся недостатки в применении ряда критериев, общее положение улучшилось. Тем не менее исследование креатинина, уровня щелочной фосфатазы не применялось ни разу; уровень кислорода и γ -глутаминтрансферазы определяли у 2 больных; КТ органов грудной клетки проводили 3 пациентам; уровень С-реактивного белка выявляли у 5 человек; ПЦР и бактериологическое исследование мокроты, бронхоскопия, бронхоскопический лаваж, бактериологическое исследование альвеолярной жидкости были выполнены у 7 пациентов. Рентгеновская томография органов грудной клетки применялась при исследовании 20 больных, уровень билирубина выявляли у 17, аспартаттрансаминазы — у 30 пациентов. Остальные рекомендованные критерии не использовались лишь в 2–9 случаях. Что касается сбора анамнеза и жалоб, физикальных методов исследования, то они применялись почти в 100 % случаев.

Стандарты медицинской помощи имеют и юридическое значение, что особенно важно при проведении контроля качества [10]. Особенно важно, чтобы их использование было отражено в медицинской карте: в ходе СМЭ это послужит доказательством выполнения важных диагностических мероприятий. На основании проведенного анализа следования

стандартам можно считать, что лечащие врачи в 70 % случаев обходились без рентгенографии и практически совсем без КТ, в 84 % — без какого-либо исследования мокроты (микроскопического, бактериологического, ПЦР). Таким образом, биохимические и другие лабораторные исследования игнорируются почти полностью; специалисты ограничиваются сбором анамнеза, осмотром и старыми физикальными методами, что не гарантирует постановку корректного и полного диагноза.

Также были проанализированы 76 случаев, когда труп был направлен на СМЭ из противотуберкулезного диспансера, и 20 — из многопрофильной больницы с предоставлением истории болезни. Кроме того, в 14 случаях бригада скорой помощи, направляя труп из дома умершего, предоставляла медицинскую карту. Таким образом, в 110 случаях (91,6 %) к началу вскрытия эксперт располагал историей болезни с диагнозом туберкулез легких, причем в 63,3 % — из специализированного туберкулезного стационара, что, с одной стороны, облегчало постановку диагноза, с другой — повышало вероятность гипердиагностики.

Бактериологическое исследование, предусмотренное стандартом Бюро СМЭ Ростовской обл., как правило, не проводилось. Таким образом, в остальных случаях судебно-медицинский диагноз туберкулеза основывался на макроскопическом и гистологическом исследовании. Не удивительно, что расхождение клинко-анатомического диагноза отмечалось только в 7 случаях (6,36 % умерших, доставленных с медицинскими картами). Причем в 6 случаях клинический диагноз диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада не подтверждался при вскрытии и гистологическом исследовании, и была установлена другая форма — хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких с выраженным пневмосклерозом и пневмокониезом. В 1 случае клинически установленный диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада после СМЭ был исправлен на генерализованный гематогенный туберкулез с поражением легких и печени и казеозную пневмонию.

При ведении пациентов с туберкулезом легких даже в специализированном стационаре (63,3 %) выявлены многочисленные недостатки заполнения истории болезни, имеющие не только медицинское, но и правовое значение. Они встречались в более чем 90 % случаев и могли свидетельствовать о нарушениях лечебного процесса, приводящих к неблагоприятному исходу. В большинстве случаев эти недостатки существенно не влияли на неблагоприятный исход, но являлись поводом для расследования и при обнаружении основания могли привести к возбуждению уголовного или гражданского дела.

Таким образом, анализ историй болезни, направляемых на СМЭ, показал ненадлежащее ведение больных и заполнение истории болезни. В 100 % случаев в истории болезни не были отражены:

- первичный источник инфицирования больного туберкулезом легких;

- информированное согласие больного на медицинское вмешательство или отказ от него;
- информация о стрессовых ситуациях и условиях питания (дома, на работе).

Сведения о заболевании и его начале (со дня обращения к врачу либо с момента поступления в стационар) отсутствовали в 58,3 % случаев, данные об условиях работы больного — в 41,7 %. Более чем в 20 % случаев не было сведений о дате установления диагноза и обнаружения *Mycobacterium tuberculosis*, либо в карте вообще не было отметки о туберкулезной инфекции; не указывалась локализация процесса (правое или левое легкое); не отмечены гинекологический анамнез, сведения о заболеваниях пневмонией, плевритом; не было данных о наследственных, сопутствующих заболеваниях, о вредных привычках (наркомании, токсикомании, алкоголизме). В некоторых историях болезни был неправильно оформлен или не был оформлен вовсе отказ больного от медицинской помощи.

Следует отметить недостаток проведенной СМЭ: излагая историю болезни, эксперт не анализирует ее и не дает ей медицинскую и правовую оценку.

Заключение

При постановке диагноза при вскрытии, как правило, не предпринимается попытка определить причину столь позднего выявления заболевания. При этом не разъясняется этиология пневмонии, плеврита, бронхита, не определяется сопутствующая патология и ее роль в танатогенезе. Например, пневмококк может явиться осложнением туберкулеза легких, а может и не быть обусловленным туберкулезным процессом. Все эти аспекты не описываются в заключении судебно-медицинской экспертизы.

В большинстве случаев не проводится бактериоскопия. Несмотря на выявленные в ходе настоящего исследования нарушения терапевтического процесса, туберкулез и связанные с ним патологические изменения не становятся причиной повторной экспертизы. За последние 5 лет не проводилось ни одной экспертизы по делам о правонарушениях медицинских работников при лечении больных туберкулезом. Между тем следует иметь в виду, что медицинские ошибки носят правовой характер, и только после проведения медицинской экспертизы, в т. ч. судебной, на основании действующего законодательства устанавливается наличие или отсутствие признаков правонарушения.

Таким образом, несмотря на введение стандартов, диагностика и лечение туберкулеза легких в специализированном стационаре имеют ряд серьезных недостатков, связанных как с использованием диагностических методов, так и с качеством медицинской помощи.

Литература

1. Пашина Г.А., Пашина А.Г., Попова Т.Г. и др. О необходимости разработки критериев экспертной оценки неблагоприятных исходов оказания медицинской по-

мощи. *Вопр. эксперт. и качества мед. помощи* 2007; 9: 23–25.

2. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи. М.; Иваново; 2001.
3. Акопов В.И., Амбалов Ю.М., Акопов М.В. О состоянии и правовых аспектах повышения уровня контроля качества медицинской помощи. В кн.: Судебно-медицинская оценка качества оказания медицинской помощи. Материалы XVII Пленума Всероссийского общ-ва судебных медиков. М.; Владимир; 2003. 11–13.
4. Акопов В.И., Джуха Ю.П. О возможностях участия судебно-медицинской службы в контроле качества медицинской помощи. *Мед. право* 2003; 3: 39–41.
5. Хабриев Р.У., Юрьев А.С., Никонов Е.Л. Основные методологические подходы к оценке качества медицинской помощи. В кн.: Материалы Всероссийского совещания судебных медиков. Самара; 2005. 26–33.
6. Клевно В.А. Состояние судебно-медицинской экспертизы в РФ и задачи по совершенствованию экспертных исследований при оценке качества медицинской помощи. В кн.: Материалы Всероссийского совещания судебных медиков. Самара; 2005. 3–21.
7. Новоселов В.П., Карачев А.Ю. Анализ секционных данных при туберкулезе легких по Краснодарскому краю за 4 года. *Акт. вопр. судеб. мед.* 2000; 3: 3–4.
8. Печерей И.О. Экспертная оценка дефектов диагностических и лечебных мероприятий при выявлении туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
9. Кондрашов Д.Л. Патологоанатомическая диагностика и танатологическая характеристика туберкулеза по данным судебно-медицинской экспертизы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2006.
10. Щепин В.О., Купеева И.А., Кокорина Е.П. Современные и региональные особенности здоровья населения России. М.; 2007.
11. Воробьев П.А., Вялков А.И., Бальчевский В.В. и др. Стандартизация в здравоохранении на современном этапе. *Пробл. стандартиз. в здравоохран.* 2007; 5: 3.
12. Кокорина Е.П. Результаты и перспективы работы над стандартами медицинской помощи. *Пробл. стандартиз. в здравоохран.* 2008; 1: 3–4.
13. Акопов В.И., Макарова В.Н. Анализ дефектов медицинских карт стационарного больного туберкулезом легких в специализированном ЛПУ. В кн.: Сборник науч. работ "Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии". Ростов-н/Д; 2005: 8–9.
14. Велчковский Б.Т. О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы. *Пульмонология* 2007; 2: 5–8.

Информация об авторах

Макарова Виктория Николаевна – ассистент кафедры судебной медицины с курсом правоведения Ростовского государственного медицинского университета; тел.: (863) 250-41-04; e-mail: shestalexix@rambler.ru
Акопов Вил Иванович – д. м. н., проф., зав. организационно-методическим отделом Бюро судебно-медицинской экспертизы Минздрава Ростовской обл.; тел.: (863) 233-66-97; e-mail: sme@aaanet.ru

Чубарян Вардан Тарасович – д. м. н., проф., зав. кафедрой факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета; тел.: (863) 223-36-04; e-mail: akt@rostgmu.ru

Дейнеко Дмитрий Александрович – судебно-медицинский эксперт танатологического отделения Бюро судебно-медицинской экспертизы Минздрава Ростовской обл.; тел.: (863) 233-66-97; e-mail: sme@aaanet.ru

Поступила 04.12.08
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-002.5-079.6

Г.Е.Гапоненко, Е.Л.Овчинникова, С.В.Ситникова

Туберкулез у лиц с социально-маргинальным поведением: заболеваемость и эффективность лечения

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Клинический противотуберкулезный диспансер № 4": 644050, Омск, ул. Химиков, 8а

G.E.Gaponenko, E.L.Ovchinnikova, S.V.Sitnikova

Tuberculosis in asocials: morbidity and efficiency of treatment

Summary

Data on morbidity and efficiency of treatment of tuberculosis in asocial homeless patients and patients dwelling at a certain region have been compared. Age and gender distribution, clinical structure of the disease and results of treatment of homeless patients were analyzed. Given increasing contribution of asocials with tuberculosis to the epidemiological situation there is an apparent need to optimize preventive measures. The current authors have proposed a strategy to improve early diagnosis and treatment of tuberculosis in homeless asocial patients.

Key words: tuberculosis, homeless, efficiency of chemotherapy, preventive measures.

Резюме

Приведены сравнительные данные структуры заболеваемости и эффективности лечения лиц без определенного места жительства (БОМЖ) и лиц, постоянно проживающих на территории обслуживания. Установлены особенности половозрастной, клинической структуры заболеваемости туберкулезом и особенности результатов лечения лиц БОМЖ. Учитывая возрастающее влияние лиц с социально-маргинальным поведением, больных туберкулезом, на эпидемиологическую обстановку, существует серьезная необходимость в оптимизации и коррекции действующих противотуберкулезных мероприятий. Предложены мероприятия по увеличению эффективности раннего выявления и лечения туберкулеза у лиц БОМЖ.

Ключевые слова: туберкулез, лица без определенного места жительства, эффективность химиотерапии, противотуберкулезные мероприятия.

Изучение заболеваемости и эффективности туберкулезных мероприятий у лиц с социально-маргинальным поведением в настоящее время, особенно в условиях экономического кризиса, приобретает существенную актуальность. Как указывают ряд авторов, в последнее время происходят ярко выраженные изменения в социально-профессиональном статусе впервые выявленных больных туберкулезом, среди которых увеличивается доля неработающих [1], а также растет число лиц без определенного места жительства (БОМЖ). Такие тенденции должны определить приоритеты в проведении противотуберкулезных мероприятий, направленные на преодоление трудностей раннего выявления туберкулеза у лиц с социально-маргинальным поведением и повышение эффективности лечения.

Был проведен анализ половозрастной и клинической структуры заболеваемости лиц, впервые заболевших активным туберкулезом в течение 2007–2008 гг., а также проведена оценка эффективности лечения больных, получивших специфическую химиотерапию в 2007–2008 гг. Сравнительный анализ проводился в отношении лиц с социально-маргинальным поведением (БОМЖ), впервые заболевших туберкулезом.

Для анализа были использованы следующие учетные формы: № 089/у "Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза", № 3/у "Карта стационарного больного", № 01-ТБ/у "Медицинская карта лечения

больных туберкулезом"; отчетная форма № 8 "Сведения о заболеваниях активным туберкулезом"; отчетные формы по мониторингу туберкулеза № 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ, 10-ТБ. Для анализа использовалась электронная база данных больных, поступивших на стационарное лечение в БУЗОО КПТД № 4 в течение периода с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2008 г. и взятых на диспансерный учет.

За 2 последних года в БУЗОО КПТД № 4 были взяты на учет 107 человек БОМЖ с активной формой туберкулеза (как впервые выявленные). В 2008 г., по сравнению с 2007 г., удельный вес лиц БОМЖ среди вновь заболевших увеличился на 3,0 % и составил 11,4 %.

Среди лиц с социально-маргинальным поведением (БОМЖ) преобладали мужчины (77,0 %). Среди населения, имеющего постоянное место проживания, доля мужчин составляет 57,8 % и остается стабильной на протяжении 2 лет. В 2008 г. произошло значительное увеличение доли женщин среди лиц БОМЖ, больных туберкулезом: так, если в 2007 г. соотношение мужчин и женщин было 6 : 1, то в 2008 г. — уже 3 : 1.

Больше половины больных БОМЖ (66,5 %) — это лица в возрасте 35–54 лет, но в последнее время растет число молодых людей (до 30 лет) и лиц пенсионного возраста (в 2008 г. их число увеличилось на 10 % по сравнению с 2007 г.), что соответствует общей тенденции заболеваемости.

Среди больных туберкулезом у постоянно проживающего населения возрастная структура несколько

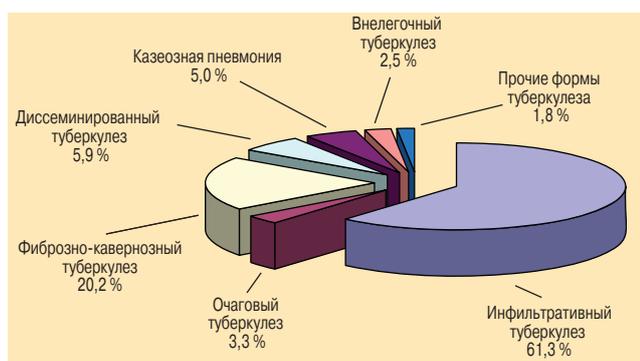


Рис. 1. Структура заболеваемости лиц БОМЖ, впервые заболевших активным туберкулезом и взятых на диспансерный учет в БУЗОО "КПТД № 4" в 2007–2008 гг.

отличается от лиц БОМЖ: большая часть больных (45 %) находятся в наиболее активном трудоспособном возрасте (25–44 года), треть составляют пациенты, относящиеся к группе молодежи (18–24 года) и лицам пенсионного возраста.

Структура клинических форм туберкулеза у лиц с социально-маргинальным поведением представлена на рис. 1.

Ввиду отсутствия мотивации к здоровому образу жизни и проведению профилактических мероприятий структура заболеваемости у лиц БОМЖ значительно хуже, чем у остальных заболевших. Среди лиц с социально-маргинальным поведением каждый пятый болеет фибринозно-кавернозным туберкулезом (20,2 %), в то время как среди остальных лиц доля таких больных составляет 2,1 %. Доля казеозной пневмонии и диссеминированного туберкулеза среди лиц БОМЖ составляет 10,9 %, среди остальных больных – 3,6 %. Половина лиц БОМЖ являются бактериовыделителями (51,2 %), у остальных больных данный показатель составляет 32,0 % (по Сибирскому федеральному округу этот показатель достигает 44,2 %).

Полученные данные о клинической структуре среди лиц БОМЖ, больных туберкулезом, соотносятся с опубликованными данными других научно-практических исследований. Так, по данным *М.Е. Кондратьевой* [2], удельный вес казеозной пневмонии у лиц БОМЖ составляет 14,6 %, доля фибринозно-кавернозного туберкулеза – 10,0 %, удельный вес бактериовыделителей – 70,7 %.

В 2008 г., по сравнению с прошлым годом, ухудшилась структура заболеваемости среди лиц БОМЖ. Так, в 2008 г. было зарегистрировано 3 случая тяжелых форм туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС), увеличилось количество случаев фибринозно-кавернозного туберкулеза и казеозной пневмонии. В 16 случаях тяжелые формы туберкулеза были выявлены посмертно (казеозная пневмония, туберкулез ЦНС, фибринозно-кавернозный туберкулез, диссеминированный туберкулез).

В то же время усиливается работа по активному выявлению туберкулеза у лиц БОМЖ. Если в 2007 г. было выявлено 10 случаев, то в 2008 г. – уже 21. У больных регистрируется инфильтративный и очаговый туберкулез легких (как более легкая клини-

ческая форма). В активном выявлении лиц БОМЖ, больных туберкулезом, велика роль учреждений соцзащиты.

Была проанализирована база данных лиц с социально-маргинальным поведением, поступивших на стационарное лечение в БУЗОО КПТД № 4 в период с 01.01.06 по 31.12.08 (274 человека, из них 113 поступили повторно после самовольного прекращения лечения или после неэффективного курса терапии – 41,6 %). Каждый пятый (18,2 %) оказывался на стационарном лечении в течение наблюдаемого периода ≥ 3 раза.

Среди лиц БОМЖ, часто прерывающих лечение (≥ 3 раза), преобладают мужчины молодого возраста и с более легким течением туберкулеза, чем у остальных лиц БОМЖ. Эти пациенты особенно опасны в эпидемиологическом отношении, вследствие их более высокой мобильности и высокого потенциального риска развития множественной лекарственной устойчивости.

При повторных поступлениях на стационарное лечение у 70 человек (63,0 %) произошло утяжеление течения заболевания, у 23 (20,7 %) – возникло осложнение туберкулеза (легочное кровотечение, пневмоторакс и т. д.), у 17 появилось бактериовыделение (15,3 %).

Среднее число дней, проведенных в стационаре всеми лицами БОМЖ, составило 146 дней. Лица, прервавшие лечение и находившиеся на стационарном лечении по несколько раз, в среднем провели в стационаре за последние 3 года по 379 дней каждый.

Была проведена оценка эффективности химиотерапии туберкулеза у лиц, начавших свое лечение в 2006–2007 гг. (рис. 2, 3).

Из числа лиц с социально-маргинальным поведением (177 человек) полный курс лечения получили 54 человека (36,7 %), 53 пациента (30 %) самовольно прервали курс лечения. Среди больных, постоянно проживающих на обслуживаемой территории, полный курс лечения получили 59,8 % человек, самовольно прервали лечение 22,8 % (рис. 3). Показатель отрыва от лечения у всех больных значительно превышает целевой показатель (рекомендуемый ФГУ "Новосибирский НИИ туберкулеза") – 5,0 % и показатель по Сибирскому федеральному округу – 11,6 %.

Из числа лиц БОМЖ 32 (18,1 %) умерли в процессе лечения, в т. ч. 26 человек – от туберкулеза. Пока-

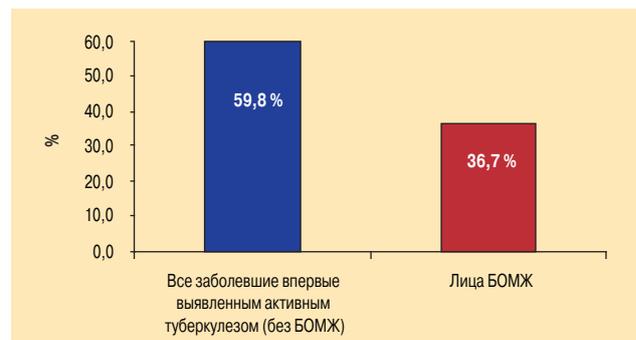


Рис. 2. Удельный вес лиц, получивших полный курс химиотерапии (от числа зарегистрированных) за период 2006–2007 гг.

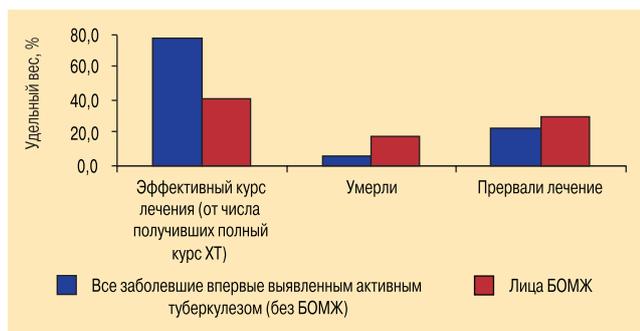


Рис. 3. Результаты курсов химиотерапии у лиц, впервые заболевших туберкулезом и получивших лечение в 2006–2007 гг. (% от числа зарегистрированных)

затель летальности среди лиц БОМЖ превысил таковой среди лиц, имеющих постоянное место жительства (5,7 %) (по данным Сибирского федерального округа, показатель летальности составил 4,9 %). Разница в уровнях показателей объясняется более тяжелым течением туберкулеза практически у всех лиц БОМЖ, протекающего с различными осложнениями и при наличии серьезных сопутствующих заболеваний.

Показатели эффективности лечения у лиц БОМЖ, проживающих на других территориях Российской Федерации, по данным литературных источников [2, 3], несколько хуже, чем полученные нами. Так, по данным *М.Е.Кондратьевой* [2], полный курс лечения получили 31,7 % больных туберкулезом лиц БОМЖ, 24,4 % умерли в процессе лечения и > 1/2 (58,5 %) самовольно прервали курс лечения.

Из 54 человек с социально-маргинальным поведением, получивших полный курс химиотерапии, почти в 1/2 случаев (у 22 человек) курс лечения был эффективным, по данным микроскопии мокроты и / или клинико-рентгенологическим данным. Это несколько ниже, чем в других социальных группах, где эффективность лечения составила 76,7 %. Но по итогам проведения интенсивной фазы лечения результаты микроскопии мокроты у лиц БОМЖ практически не отличались от остальных (не БОМЖ): по итогам 2 мес. лечения результат микроскопии мокроты отрицательный – у 47,6 % человек БОМЖ и у 44,0 % остальных пациентов, по итогам 3 мес. – у 62,2 % и 62,9 % пациентов соответственно.

Полученные результаты интенсивной фазы лечения, по данным микроскопии мокроты, соответствуют средним показателям по Сибирскому федеральному округу: через 2 мес. лечения отрицательный результат – у 43,2 % больных, через 3 мес. – у 59,3 %.

Из 22 лиц БОМЖ с туберкулезом в фазе распада, получивших полный курс терапии, у 8 по окончании лечения подтверждено закрытие полостей, что практически соответствует показателю закрытия кавернозных полостей у остального контингента впервые выявленных больных (47,5 %).

При обследовании мокроты на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза было установлено, что у всех лиц, больных туберкулезом и получающих лечение, в 1/2 случаев выявлена лекарственная устойчивость (50,3 % от всех обследован-

ных пациентов за период с 2006 по 2008 гг.), при этом в 70,1 % случаев зарегистрирована множественная лекарственная устойчивость. У лиц с социально-маргинальным поведением показатели лекарственной устойчивости практически не отличались от остальных лиц и не имели особенностей: удельный вес лиц БОМЖ с лекарственной устойчивостью к микобактериям туберкулеза составил 50,0 %, в т. ч. с множественной лекарственной устойчивостью – 60,0 %.

В связи с высокой частотой самовольного прерывания больными туберкулезом химиотерапии нами был сделан обзор существующих практик и предложений по снижению уровня данного показателя. Большинство авторов склоняются к необходимости организации принудительного лечения лиц с социально-маргинальным поведением, хронически нарушающих режим лечения. Но механизм привлечения этих больных к принудительному лечению законодательством не отработан, что является основным препятствием [3, 4].

В ряде публикаций предлагается внедрять опыт зарубежных стран по материальному поощрению этой категории больных (выдача продуктовых наборов по окончании лечения, оплата проезда в случае дисциплинированного выполнения назначений врача), в то же время, некоторые авторы отмечают, что данный опыт не приводит к значимым результатам [4, 5].

В отдельных публикациях отмечается важность организации дневных стационаров туберкулезной помощи с контролируемым лечением и хосписов для пожизненного симптоматического лечения хронически больных с некурабельными формами туберкулеза [3].

Некоторые авторы считают, что для повышения дисциплины лечения, улучшения взаимодействия с медицинским персоналом необходимы коррекция эмоционального состояния, сглаживание депрессивных реакций, психологическое сопровождение медикаментозной терапии, привлечение к оказанию психологической помощи представителей общественных организаций, церкви [4, 6–9].

Заключение

1. Удельный вес лиц с социально-маргинальным поведением в числе впервые выявленных лиц с заболеванием туберкулеза увеличивается.
2. Среди лиц БОМЖ, больных туберкулезом, растет доля женщин и лиц молодого возраста (< 30 лет).
3. В числе пациентов, систематически прерывающих лечение (≥ 3 раза) преобладают лица молодого возраста и с менее тяжелыми формами туберкулеза.
4. Учитывая более тяжелую клиническую структуру заболеваемости туберкулезом у лиц БОМЖ, эффективность химиотерапии в данной группе ниже, чем в других социальных группах. В то же время при проведении контролируемого стационарного лечения показатели прекращения бактериовыделения в результате интенсивной фазы

лечения у лиц БОМЖ практически не отличаются от других пациентов.

5. Отмечается высокий уровень самовольного прерывания лечения у лиц БОМЖ (30,0 %), при целевом (рекомендуемом) показателе 5,0 %.
6. Требуется разработка действенной программы мероприятий по повышению эффективности раннего выявления и лечения лиц с социально-маргинальным поведением, больных туберкулезом.

С целью оптимизации противотуберкулезных мероприятий в отношении лиц с социально-маргинальным поведением предлагается ряд следующих мероприятий:

- организация четкого учета неработающего населения и лиц БОМЖ (в сотрудничестве с органами УВД);
- организация сплошного скрининга неработающего населения и лиц БОМЖ на туберкулез с помощью цифровых флюорографических установок (мобильных и стационарных) с последующей немедленной отправкой лиц БОМЖ с подозрением на туберкулез на стационарное обследование и при необходимости на лечение; проведение подобных акций не реже 2 раз в год;
- формирование единой региональной персонализированной картотеки (с уникальным кодом на каждого больного) на лиц БОМЖ, больных туберкулезом, с подробным учетом всех профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий в отношении каждого больного; возможность *on-line* доступа всех противотуберкулезных учреждений Омской области к единой картотеке (рассматривается как часть общей автоматизированной информационной базы больных туберкулезом);
- считать наиболее мощным резервом повышения мотивации к лечению, а значит, и его эффективности, психологическую коррекцию больных, привлечение к психологической помощи представителей церкви, социальных работников;
- внести в законодательные органы предложение о разработке и внедрении мероприятий по социальной коррекции лиц БОМЖ с учетом существенной доли среди них женщин (трудотерапия, учеба, привлечение на работу в общественных и религиозных организациях);

- внести в законодательные органы власти предложение рассмотреть вопрос о принудительном лечении лиц, больных туберкулезом, наиболее злостно нарушающих режим лечения и представляющих существенную угрозу в распространении туберкулеза.

Литература

1. Белликовский Е.М., Борисов С.Е., Морозова Т.И. и др. Опыт мониторинга использования противотуберкулезных препаратов. Пробл. туб. 2003; 5: 9–14.
2. Кондратьева М.Е., Стаханов В.А. Целесообразность социальной поддержки лиц БОМЖ, больных туберкулезом. В кн.: Туберкулез в России: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.; 2007. 55–56.
3. Ханин А.Л., Долгих С.А., Жидецкая В.Д. Медико-социальный портрет "бесперспективных" больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. В кн.: Туберкулез в России: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.; 2007. 189–190.
4. Богородская Е.М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению. Пробл. туб. 2009; 2: 3–11.
5. Якубовяк В., Богородская Е.М., Борисов С.Е. и др. Программа социальной поддержки и обеспечение мотивации больных туберкулезом к лечению. Пробл. туб. 2009; 3: 18–24.
6. Перельман М.И. Больной туберкулезом и врач-фтизиатр. Пробл. туб. 2006; 5: 3.
7. Лебедева Н.О., Сухова Е.В. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких. Пробл. туб. 2006; 12: 13–16.
8. Богородская Е.М., Шилова М.В. Эффективность лечения больных туберкулезом и пути ее повышения. В кн.: Материалы всероссийского совещания главных врачей и руководителей оргметодотделов противотуберкулезных учреждений России. М.; 2007. 7–35.
9. Вежнина Т.В., Бабичук Л.Д. Влияние психологического статуса больного туберкулезом на эффективность лечения на стационарном этапе. В кн.: Туберкулез в России. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.; 2007. 418–419.

Информация об авторах

Гапоненко Геннадий Евсеевич – к. м. н., главный врач БУЗОО КПТД № 4; тел.: (3812) 65-27-58; e-mail: ptd-4@mail.ru
Овчинникова Елена Львовна – к. м. н., врач-методист организационно-методического кабинета БУЗОО КПТД № 4; тел.: (3812) 65-27-58; e-mail: ptd-4@mail.ru
Ситникова Светлана Владимировна – зав. организационно-методическим кабинетом БУЗОО КПТД № 4; тел.: (3812) 65-27-58; e-mail: ptd-4@mail.ru

Поступила 12.05.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-002.5:313.1

О.П.Жирнов¹, С.В.Поляков¹, Н.А.Мальшев²

Антивирусные и противовоспалительные мишени аprotинина: перспективы нового использования

1 – НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН: 123098, Москва, ул. Гамален, 16

2 – Инфекционная клиническая больница № 1: 125367, Москва, Волоколамское ш., 63

O.P.Zhirnov, S.V.Poyarkov, N.A.Malyshev

Antiviral and antiinflammatory targets for aprotinin: perspectives of novel implementation

Key words: respiratory infections, pathogenesis, aprotinin aerosol, influenza virus.

Ключевые слова: респираторные инфекции, патогенез, аэрозоль аprotинина, вирус гриппа.

Протеолиз белков в репродукции вирусов и мишени аprotинина

Специфический протеолиз играет важную роль в регуляции функции многих структурных белков и ферментов. Этот тип протеолиза, т. н. ограниченный протеолиз, характеризуется разрезанием молекул белков в строго определенных местах (протеолитических сайтах) под действием протеаз, имеющих протеолитическую специфичность, адекватную структуре сайта. В результате белковая молекула распадается на субъединицы с измененной конформацией и новыми концевыми пептидами, что приводит к высвобождению внутримолекулярных функциональных доменов и появлению новых свойств у расщепленных белков. Очень часто результатом специфического протеолиза становится активация самих белков и соответствующих биологических процессов, и этот феномен получил название протеолитической активации.

Регуляция протеолитической активации зависит в основном от 2 факторов: наличия в молекуле-мишени характерных протеолитических сайтов и присутствия адекватных протеаз, способных распознавать и расщеплять соответствующие сайты. Протеолитические сайты расположены обычно на поверхности белковых молекул и имеют характерную последовательность аминокислот. В этой последовательности наиболее важны 2 аминокислоты, между которыми происходит разрыв, и 3–4 аминокислоты с NH₂, расположенные по обе стороны от этой пары. Все известные протеазы подразделяются на 4 биохимических класса – сериновые, цистеиновые, аспартатные и металлопротеазы, которые различаются структурой каталитического сайта и механизмами гидролитического действия [1]. Адекватное взаимодействие протеолитического сайта и эффекторной протеазы лежит в основе специфичности протеолиза и активации белков-предшественников, выполняющих регуляторную роль во многих биологических процессах в организме.

В репродукции подавляющего большинства вирусов человека и животных протеолиз вирусных белков выполняет регуляторную роль. Существуют 2 основных типа вирусного протеолиза. Для 1-го из них характерно многоступенчатое расщепление (каскадный протеолиз) вирусных полипротеинов-предшественников на индивидуальные зрелые белки под действием протеаз, закодированных в геноме самих вирусов (вирусные протеазы). Каскадный протеолиз выявлен у вирусов ВИЧ, вирусов полиомиелита, риновирусов, вирусов ряда геморрагических лихорадок, опухолеродных ретровирусов и др. Второй тип протеолиза, точечный, характерен, как правило, для оболочечных вирусов (имеющих наружную липидную оболочку), у которых один из белков (расположенный обычно в липидной оболочке на поверхности вириона) подвергается протеолизу под действием специфической протеазы организма-хозяина. Точечный протеолиз выявлен у всех вирусов гриппа и парагриппа, кори и паротита, тяжелого острого респираторного синдрома, ВИЧ, вируса Эбола, респираторно-синцитиального вируса и др. Его результатом является активация вирионов, которые из неактивных (неспособных заражать клетки-мишени) трансформируются в полностью активные (инфекционные). Этот феномен, называемый протеолитической активацией вирусов, лежит в основе патогенеза вирусного заболевания и патогенных свойств многих оболочечных вирусов.

В репродукции вирусов гриппа точечному протеолитическому расщеплению подвергается поверхностный гликопротеид (гемагглютинин HA), отвечающий за внедрение вируса в клетку-мишень. Нерасщепленный белок-предшественник (HA₀; м. м. 75кД) нарезается на 2 субъединицы HA1 (50 кД) и HA2 (25кД). Неинфекционный вирус с белком HA₀ становится способным заражать клетки после расщепления HA₀ на HA1 и HA2 [2, 3]. Расщепление вирусного HA₀ на HA1 и HA2 осуществляется 2 типами протеаз организма-хозяина. У 1-й группы, которая охватывает все эпидемические вирусы гриппа

человека, протеолитический сайт HA0 локализован в наружной конформационной петле и содержит единственный остаток Arg, по которому происходит протеолиз [4]. В качестве эффекторных протеаз у вирусов гриппа человека рассматриваются трипсиноподобные протеазы серинового класса: триптаза Клара, секретрируемая респираторными клетками Клара [5], миниплазмин [6] и TMPRSS2 [7]. Протеолиз HA0 у таких вирусов происходит в зоне плазматической мембраны эпителиальных клеток респираторного тракта [8] либо экстрацеллюлярно в секреторной слизи респираторного тракта [9].

У 2-й группы вирусов гриппа протеолитический сайт белка HA0 содержит несколько остатков Arg и Lys (т. н. полиаргининовый сайт) и его расщепление осуществляется сериновыми фуриноподобными протеазами [10] внутриклеточно в зоне транс-Гольджи [11, 12]. Эти вирусы активируются уже в ходе синтеза и выходят из инфицированной клетки в активированной форме, что определяет их высокий патогенетический потенциал. К ним относятся вирусы гриппа птиц субтипов H5 и H7 и недавний вирус птичьего гриппа человека субтипа H5N1. Пока такие опасные вирусы гриппа представляют лишь гипотетическую масштабную угрозу для людей, поскольку в силу своей природы и адаптации к организму птиц они не способны передаваться от человека к человеку и вызывать вспышки (или эпидемии) среди людей.

Ранее была высказана идея ингибирования вирусов гриппа посредством антипротеазных агентов, способных блокировать этап протеолитической активации вируса [13]. Из этой группы соединений был выбран апротинин – природный низкомолекулярный полипептид из 58 аминокислот, выделяемый из легких крупного рогатого скота [14]. Этот выбор определялся, во-первых, тем обстоятельством, что апротинин был официальным препаратом и уже применялся у людей для лечения панкреатитов и геморрагических состояний. Во-вторых, он способен ингибировать респираторные протеазы, участвующие в активации вирусов гриппа, и подавлять репродукцию всех 3 субтипов H1–H3 эпидемических вирусов гриппа А и вирусов гриппа типов В и С [15, 16]. В экспериментах, проведенных в клеточных культурах [17, 18], в куриных эмбрионах [19, 20], на животных [21] и людях [22, 23], была доказана антивирусная и терапевтическая эффективность апротинина. Апротинин сохранял терапевтическую активность в форме аэрозоля при ингаляционном применении [24] и не оказывал каких-либо побочных действий и токсических эффектов на реципиентный организм человека или животных [22, 23, 25]. В 1994 г. аэрозоль апротинина был разрешен для клинического применения у людей в качестве антивирусного средства для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей. Механизм терапевтического действия апротинина является бинарным, поскольку, с одной стороны, направлен на ингибирование размножения вирусов (антивирусное действие), а с другой – на подавление воспаления

(противовоспалительное действие). Противовоспалительный механизм апротинина был выявлен и изучен лишь в последние годы. Его бинарная активность значительно расширяет круг инфекционных и неинфекционных патологий, при которых целесообразно его применение.

Так, для подавления вирусов, активируемых посредством расщепления полиаргининового сайта в вирусных белках, требуются ингибиторы фуриновых протеаз – эффекторов этого расщепления. Апротинин, как известно, лишен способности напрямую ингибировать протеазы этого класса и поэтому не способен блокировать репродукцию таких вирусов, к которым относится и угрожающий вирус птичьего гриппа H5N1. Однако в силу мощного противовоспалительного действия препарат способен подавлять воспалительную патологию, вызванную вирусом. Важно подчеркнуть, что именно этот тип патологии в легких, т. н. "цитокиновый шторм", лежит в основе патогенеза и летальных случаев птичьего гриппа у людей [26]. Поэтому представляется рациональным применение аэрозольной формы апротинина при этом заболевании. Апротинин способен оказывать противовоспалительное действие и при таких вирусных инфекциях респираторного тракта, как аденовирусная, респираторно-синцитиальная, парагриппозная, и сопутствующих бактериальных инфекциях [23, 25].

Механизмы вирусного воспаления в респираторном тракте и мишени апротинина

Известно, что инфицирование респираторного тракта вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и др. вызывает повреждение бронхо-легочного эпителия, которое является пусковым элементом воспаления и очень часто провоцирует последующее развитие астматического синдрома [27, 28]. Размножение вирусов ведет к повреждению назо-фарингеального и бронхиального эпителия, которое провоцирует выделение множества медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [29, 30], интерлейкин- 1β (IL- 1β) [31, 32], хемоаттрактант эозинофилов (эотаксин) [33], интерферон (INF) [35], белки "клеточной опасности" (DAMPs, PAMPs) [34]. Выделение медиаторов определяет последующие стадии воспаления с вовлечением клеток воспаления и развитием биохимических реакций каскадного типа (рис. 1). Воспаление при вирусных инфекциях развивается в 2 стадии [36]. На 1-й стадии усиливается первичный цитокиновый ответ клеток эпителия и единичных тканевых клеток воспаления (тучных клеток, лейкоцитов, эозинофилов), что приводит к нарушению проницаемости капилляров и выходу белков плазмы (плазминогена, тромбиногена, фибриногена) и клеток воспаления (моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов) из кровяного русла в ткани в очаге вирусного повреждения. Такой тканевой трансплазмоз и транцитоз опосредуют вторичную возвратную волну реакций каскадного

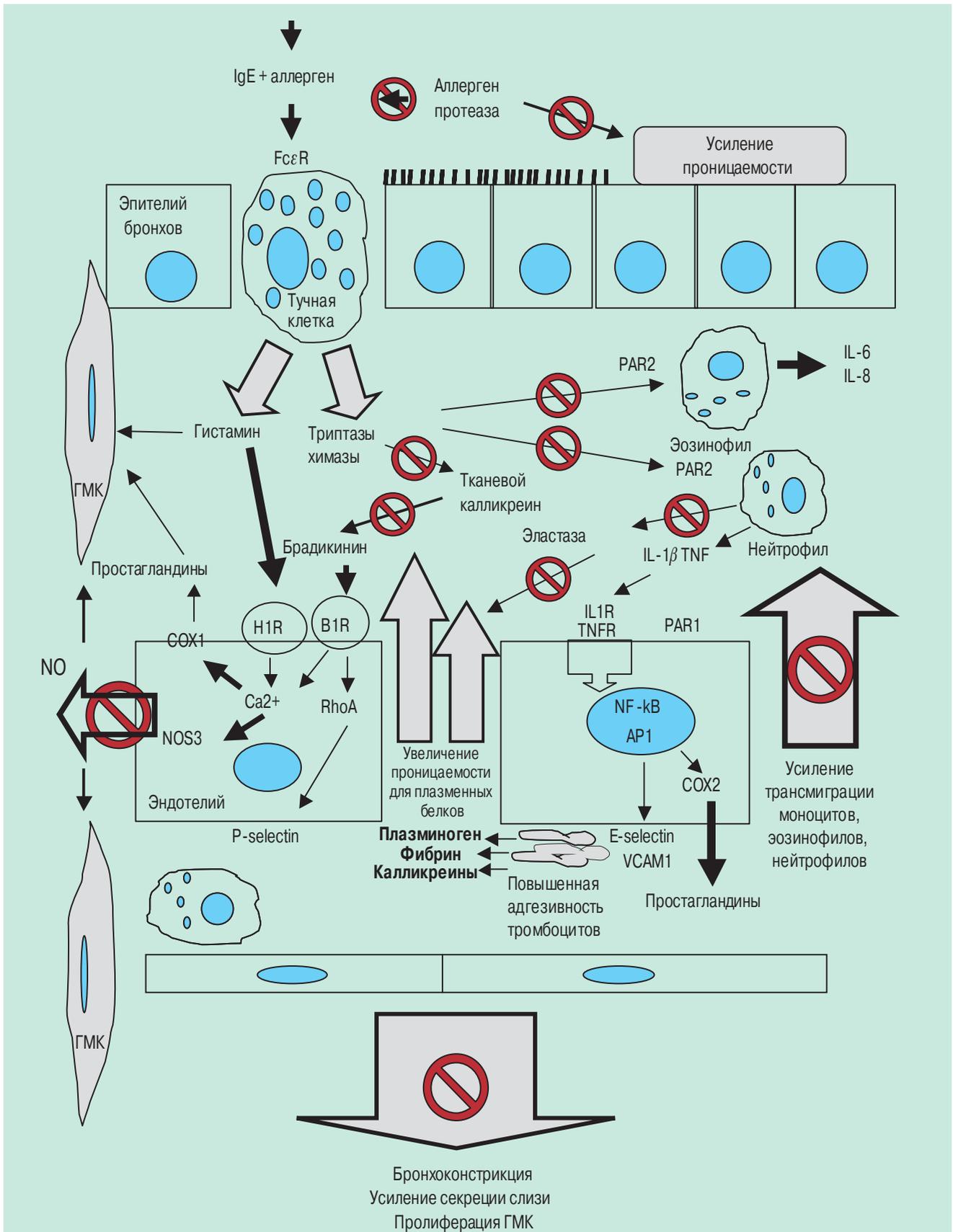


Рис. 1. Патогенетические этапы аллергического воспаления и мишени действия аprotинина
 Примечание: FcεR – Fc-рецептор ε к Fc-участку IgE; PAR1 – клеточный протеазоактивируемый рецептор 1; PAR2 – клеточный протеазоактивируемый рецептор 2; ГМК – гладкомышечные клетки; IL-1R – клеточный IL-1β-рецептор; TNFR – мембранный рецептор клеток для TNF-α; COX1 – циклооксигеназа-1 (конститутивная); COX2 – циклооксигеназа-2 (индуцибельная); H1R – гистаминовый рецептор 1-го типа; B1R – брадикининовый рецептор 1; RhoA – малая гуанозинтрифосфатаза, участвующая в регуляции актинового цитоскелета; NOS3 – эндотелиальная NO-синтетаза; NF-kB – транскрипционный фактор NF-kB; AP-1 – транскрипционный фактор AP-1; P-selectin – селектин, молекула адгезии на эндотелии для нейтрофилов; E-selectin – E-селектин, адгезивная клеточная молекула на поверхности эндотелия; VCAM1 – васкулярная молекула адгезии 1 на поверхности эндотелия. Запрещающим знаком (перечеркнутый круг) обозначены этапы, которые ингибирует аprotинин.

типа в очаге воспаления, которая синергично усиливает первичный цитокиновый ответ. Таким образом, формируется каскадная воспалительная реакция возвратного типа (рис. 1).

К настоящему времени воздействие апротинина на многие этапы воспалительной реакции в респираторном тракте изучено довольно подробно. На рис. 1 представлены мишени действия апротинина в развитии воспаления. Как видно, апротинин обладает многоцелевым действием и блокирует ряд ключевых патогенетических этапов воспаления. В частности, он ингибирует один из инициирующих факторов воспаления – триптазу(ы) тучных клеток [37, 38], а также тромбин-зависимую активацию рецептора типа 1 (PAR1), лежащую в основе активации воспаления эндотелиальных клеток. Апротинин тормозит трансмиграцию лейкоцитов, вызывающую воспалительную инфильтрацию тканей [39], снижает выброс TNF-опосредованного IL-8 в бронхолегочном эпителии и воспалительную аккумуляцию нейтрофилов [40], блокирует тромбин-активируемую секрецию IL-6 [41], уменьшает выброс TNF- α [42], снижает активацию цитокинов и иммунцитов [43, 44] и цитокин-стимулирующую продукцию токсичных радикалов в тканях легкого и бронхиального эпителия [45].

Таким образом, апротинин имеет бинарный эффект. Во-первых, он может блокировать протеазозависимую активацию ряда вирусов и предотвращать начало возникновения воспалительного каскада. Во-вторых, он воздействует на ключевые этапы воспаления. В ранней фазе воспаления апротинин блокирует триптазу тучных клеток, предотвращая сцепленные с ней биохимические пути, а также подавляет гистамин-опосредованный путь воспаления на этапе торможения выработки NO-радикалов. Наиболее мощное действие он способен оказывать в поздней фазе воспаления, когда в результате трансплазмоза и транцитоза и вовлечения воспалительных клеток 2-й волны и их медиаторов в патологический процесс формируются воспалительная экссудация и клеточная инфильтрация, стойкое сужение бронхов, утолщение стенок бронхов и сосудов и сосудистое протекание [36]. Здесь апротинин ингибирует основные пути воспаления: PAR-активируемый путь, калликrein-брадикининовый и плазминовый каскады.

Таким образом, с учетом перечисленных биохимических мишеней представляется вполне обоснованным применение аэрозоля апротинина в качестве противовоспалительного средства, направленного на купирование инфекционного воспаления в респираторном тракте, а также воспалительного бронхообструктивного синдрома, нередко сопровождающего респираторные вирусные и бактериальные инфекции.

Биохимические пути аллергического воспаления и его купирование апротинином

В последнее время появились обширные сведения о роли протеолитических процессов в развитии аллергического воспаления. Более того, получены прямые

доказательства высокой эффективности апротинина в блокировании биохимических путей, лежащих в основе патогенеза аллергического воспаления, и сделан вывод о целесообразности применения ингибиторов протеаз, в т. ч. и апротинина, при бронхиальной астме (БА) [45, 46].

В общей схеме патогенеза БА и астматического синдрома можно выделить 2 клинические фазы: медленно-раннюю и позднюю, для каждой из которых характерны свои биохимические процессы и клеточные реакции [36]. В 1-й фазе (1-я волна реакций), которая начинается сразу после контакта с аллергеном и длится 1–2 ч, происходит активация тучных клеток и базофилов посредством специфического взаимодействия с комплексом аллерген–иммуноглобулин Е. В результате, эти клетки посредством механизма дегрануляции продуцируют накопленный в гранулах гистамин, активатор тромбоцитов, хемоаттрактант эозинофилов, протеазы (триптазы), которые активируют медиаторы 1-й волны – лейкотриены и через фосфолипазу и расщепление арахидоновой кислоты запускают простагландины, липооксигеназу и подъем оксидрадикалов NO. В этой фазе развиваются в основном реактивные симптомы, такие как чихание, зуд, отек и экссудация слизистой носа, одышка, кашель, покраснения и зуд кожи [36, 47]. Во 2-й фазе, которая развивается в течение 4–6 ч, доминируют клеточные реакции (2-я волна реакций), обусловленные усилением проницаемости сосудов и инфильтрацией бронхов и легких белками плазмы и клетками воспаления – эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами. Эти клетки выделяют множество цитокинов и медиаторов воспаления, которые многократно усиливают клеточную инфильтрацию и экссудативное воспаление [48]. Данная фаза характеризуется усилением секреции бронхиального эпителия и набуханием стенки бронхов, бронхоконстрикцией, сокращением и гиперплазией мышц стенки бронхов, усилением проницаемости стенки сосудов, системными воспалительными инфильтратами в коже.

Процесс аллергического воспаления развивается посредством следующих ключевых патогенетических механизмов (рис. 2):

- 1) аллереген-зависимая активация тучных клеток и экскреция протеаз (триптазы тучных клеток), которые активируют плазмин, металлопротеазы клеточного матрикса, кинин-брадикининовый каскад [49, 50];
- 2) активация каскадного механизма свертывания крови через фактор Хагемана, который далее активирует тканевой калликrein и повышает выработку брадикининов [51–53];
- 3) брадикинин-зависимая активация фосфолипаз, кальмодулина; активация NO-синтетазы-3 [54, 55];
- 4) активация плазмينا через тканевые активаторы плазминогена и активация плазмином металлопротеаз [56, 57];
- 5) стимуляция продукции медиаторов воспаления, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, IL-4, IL-5, IL-8, оксид азота (NO), TNF- α [58, 59];

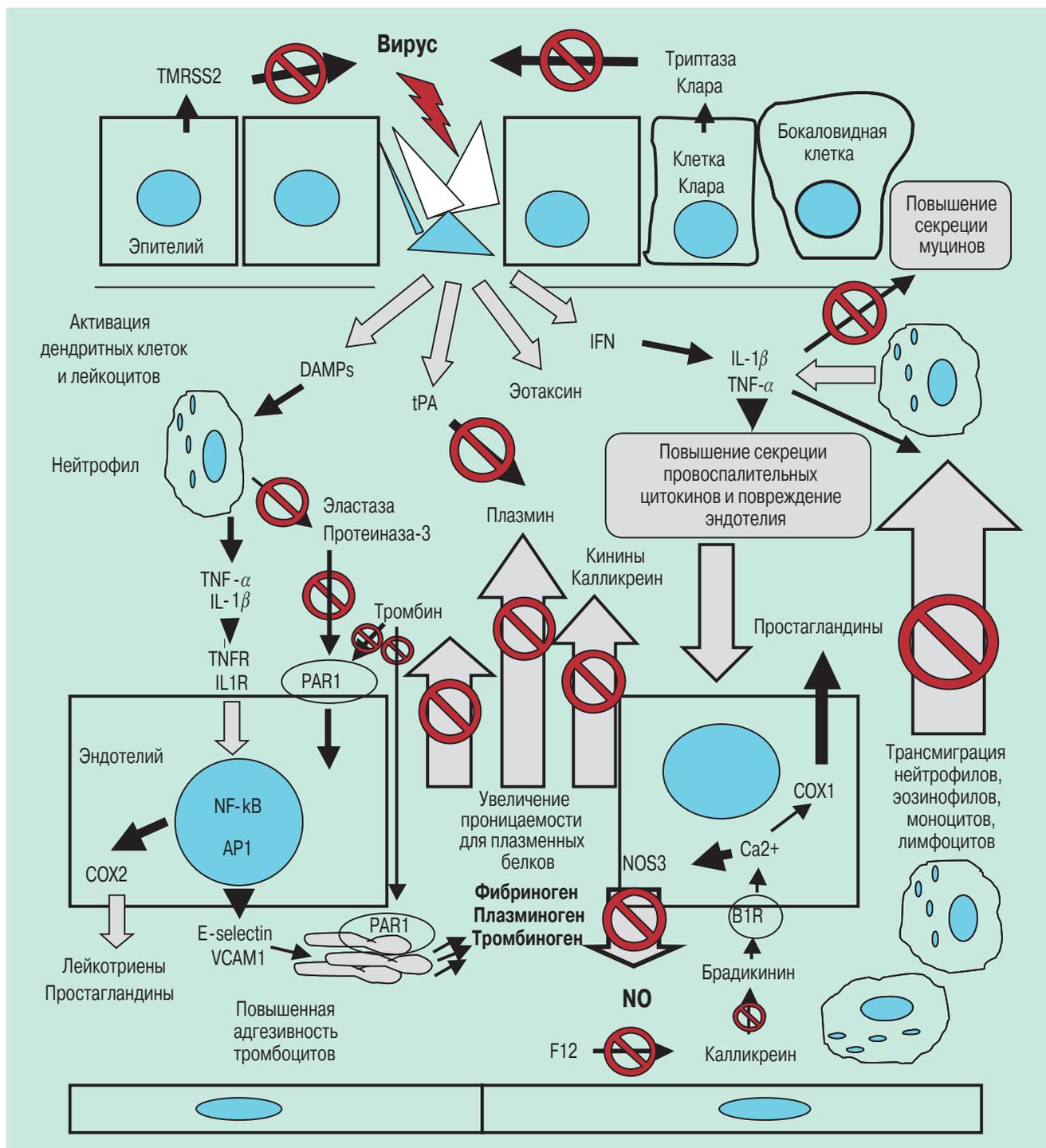


Рис. 2. Патогенетические этапы воспаления, вызванного вирусным повреждением респираторного эпителия, и мишени действия аprotинина

Примечание: DAMPs (*danger associated molecular pattern*) – молекулы опасности, секретируемые поврежденными клетками (аденозинтрифосфорная кислота, HMGB1); tPA – тканевый активатор плазминогена (протеаза); F12 – Фактор Хагемана (XII), протеаза плазматическая. Запрещающим знаком (перечеркнутый круг) обозначены этапы, которые ингибирует аprotинин.

- 6) усиление проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток и отек тканей [60];
- 7) активация адгезивных свойств эндотелия для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов через тромбин-активируемую активацию рецептора PAR1 [61, 62];
- 8) стимуляция воспалительной инфильтрации тканей эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами [63].

Уже установлено, что аprotинин подавляет большинство перечисленных механизмов и имеет выраженный противовоспалительный эффект. Мишени противовоспалительного действия аprotинина при аллергическом воспалении показаны на рис. 2. На основании изученных мишеней было предложено использовать ингибиторы протеаз, включая аprotинин, для купирования различных типов аллергического воспаления респираторного тракта [45].

В последние годы был открыт новый механизм, показывающий, что экзогенные протеазы могут играть пусковую роль аллергенов в патогенезе аллергических реакций. Например, растительная пыльца содержит протеазы, которые способны изменять проницаемость эпителиального барьера, разрушая контакты между эпителиоцитами, и инициировать воспалительно-аллергическую реакцию [64]. В фекалиях тараканов также обнаруживаются аллергенные протеазы [65, 66]. Домашний пылевой клещ (*Dermatophagoides farinae*) выделяет протеазу, обладающую потенциалом мощного аллергена, который может провоцировать развитие астмы и аллергического синдрома [67, 68]. Также достоверно установлено, что ингибирование указанных аллергенных протеаз пыльцы и продуктов насекомых посредством апротинина предотвращает их астмогенный эффект и может купировать реинициацию аллергического приступа [69].

Мишени апротинина в патогенезе А1АТ-дефицитных состояний

Дефицит α_1 -антитрипсина (А1АТ) является одной из причин хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [70]. Эта патология обусловлена недостатком протеолитического ингибитора α_1 -антитрипсина (А1АТ) и переизбытком протеаз в эпителии бронхиального отдела респираторного тракта. А1АТ — высокомолекулярный белок (молекулярный вес — 65 кД), способный ингибировать сериновые протеазы, такие как плазмин, трипсин, химотрипсин, лейкоцитарная протеиназа-3 и др. [71]. Важно, что этот А1АТ блокирует протеиназу-3, которая служит пусковым элементом патогенеза ХОБЛ.

Дисбаланс в физиологическом равновесии протеаз и антипротеаз ведет к активации лейкоцитарной эластазы (протеиназы-3), которая является ключевым фактором патогенеза А1АТ-зависимой ХОБЛ. Основное направление в патогенетической терапии дефицита α_1 -антитрипсина — заместительное экзогенное (парентеральное внутривенное) введение препаратов А1АТ, полученных из плазмы. Следует иметь в виду, что А1АТ формирует основной пул (до 90 %) протеазоингибиторной активности в крови [72]. Однако в бронхиальной системе на долю сывороточных ингибиторов приходится только 30 %, а большую часть (~70 %) формируют ингибиторы, секретируемые слизистой оболочкой бронхов [73]. Чтобы восполнить ингибиторный дефицит в респираторном тракте, необходимо местное применение А1АТ (или его аналогов) [74]. Но использование А1АТ в лечении легочной патологии имеет ряд ограничений, обусловленных его структурными свойствами. Во-первых, плазменные препараты А1АТ имеют низкий период активности и высокую скорость распада [75]; во-вторых, они отличаются высокой иммуногенностью и выраженным алергизирующим эффектом [76]; в-третьих, А1АТ теряет активность и может агрегировать при переходе в аэрозольное состояние, приобретая нежелательную способность инициировать воспаление и эмфизему легких [70]. Поскольку ап-

ротинин лишен перечисленных недостатков, его использование в форме аэрозольных аппликаций при бронхолегочных патологиях, вызванных дефицитом А1АТ, представляется более рациональным. Сообщение немецких исследователей об успешном применении ингаляций апротинина для лечения больных с ХОБЛ подтверждает это предположение [73].

Применение аэрозоля апротинина имеет ряд достоинств. Этот препарат отличается высокой структурной и функциональной стабильностью как в растворах, так и в аэрозольном состоянии. Он может доставляться в места воспаления в респираторном тракте посредством техники аэрозольных ингаляций [23, 25, 73]. Апротинин эффективно ингибирует протеазу нейтрофилов (лейкоцитарную эластазу) — ключевое звено в патогенезе ХОБЛ [77]. Благодаря своей противовоспалительной активности, он может снижать патологическую воспалительную реакцию, провоцируемую агрегированными формами А1АТ, естественно возникающими при ХОБЛ [70]. Спектры протеаз, в отношении которых активны апротинин и А1АТ, практически одинаковы: трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин, лейкоцитарная эластаза (протеиназа-3), гранзим G, конвертаз комплемента C3 и C5 *conv* и др. [38,77], что позволяет заместить дефицит А1АТ в терапии ХОБЛ апротинином. Обладая широким спектром ингибиторного действия в отношении брадикининового, плазминового, комплементного, TNF- α , IL-8 и других каскадов, этот препарат способен оказывать общее противовоспалительное действие в бронхах и легких (рис. 1).

Таким образом, перечисленные достоинства апротинина и его аэрозольной формы позволяют использовать его как препарат заместительного типа в лечении А1АТ-дефицитной патологии респираторной системы.

Патогенез муковисцидоза и мишени действия апротинина

Известно что мембраносвязанные протеазы регулируют ионный транспорт через протеолиз белков ионных каналов в клетках эпителия — CAP1, 2 и 3, регулирующих активность канала EnaC [78]. Повышенная активность этого канала при муковисцидозе обуславливает развитие основного патогенетического механизма — усиление секреции слизи эпителием бронхов. Ведущим механизмом здесь является повышение экспрессии мембраносвязанной протеазы простагина (синоним — PRSS8), регулирующей транспорт Na^+ ; это ключевое звено в патогенезе муковисцидоза [79]. Апротинин может эффективно разорвать этот протеазозависимый путь развития муковисцидоза — доказано, что он надежно ингибирует действие простагина на ионные каналы клеток [80, 81]. Недавно было подтверждено, что применение ингаляций с А1АТ значительно снижает интенсивность воспаления у больных муковисцидозом [82].

Другой механизм развития муковисцидоза — понижение вязкости слизи в бронхах. Он также регулируется мембраносвязанными протеазами через ба-

ланс соотношения $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$, которое нарушается из-за мутантного муковисцидозного белка CFTR, изменяющего баланс $\text{HCO}_3^- / \text{pH}$, что в совокупности приводит к увеличению вязкости слизи [83]. Немаловажную роль в патогенезе муковисцидоза играют лейкоцитарные протеазы, такие как эластаза нейтрофилов и протеиназа-3, которые вследствие чрезмерной активности нарушают протеазно-антипротеазный баланс и усиливают воспалительную реакцию в бронхах. Лейкоцитарные, некоторые мембраносвязанные протеазы и простазин, как известно, чувствительны к апротинину и являются его прямыми мишенями [84]. Применение препаратов из группы ингибиторов протеаз рекомендовано для лечения муковисцидоза [85, 86].

Возможные побочные эффекты апротинина

Апротинин – это небольшой, состоящий из 58 аминокислот, природный полипептид, который выделяют из легких крупного рогатого скота [14]. Апротининоподобные полипептиды обнаружены во многих организмах, включая млекопитающих. У человека апротинин выявляется в качестве индивидуального домена (домен типа Куница) в составе ряда полипротеинов (белков, имеющих полидоменную структуру), таких как тканевой протеазный фактор I и II (*tissue factor pathway inhibitor I and II*), содержащий 3 апротининовых домена [87]. Ингибиторы типа апротинина у организмов разных видов, во-первых, имеют большое сходство, а, во-вторых, обладают слабой иммуногенностью. Апротинин быка и человека различаются только 2 аминокислотами в позициях 17–18 в зоне антипротеазного сайта [88]. Такое сходство объясняет низкий уровень аллергических реакций у людей – реципиентов больших доз бычьего апротинина (несколько миллионов единиц локально на операционное поле или системно в кровяное русло) при операциях на мозге и сосудах сердца [89]. По разным оценкам, уровень побочных иммунных реакций различного типа (в основном слабые реакции типа высыпаний или зуда) составлял 0,01–0,50 % [90]. Однако описаны единичные тяжелые случаи, когда реакция на апротинин протекала по анафилактическому типу с угрозой для жизни [91, 92].

В последние 5 лет обсуждается вопрос о возможных отдаленных негативных последствиях системного применения высоких доз апротинина [93]. Подобные опасения возникли после ретроспективного анализа, который выявил корреляцию с отдаленной почечной дисфункцией у больных, получавших такие дозы апротинина при операциях на сердце [94]. Однако многие авторы не поддерживают эту точку зрения, т. к. проведенные исследования не имели четких контрольных параметров по исключению фактора прогрессирования первичного заболевания сосудов. Большинство авторов склонны рассматривать возможные отдаленные почечные осложнения как следствие прогрессирования первичной сосудистой недостаточности самих почек [95]. Возможные осложнения со стороны почек могли быть свя-

заны с тем, что апротинин выводится из организма дистальными канальцами почек, и высокая концентрация экскретируемого ингибитора могла нарушать локальный протеолитический баланс в ослабленных почках. При лечении респираторной патологии ингаляциями аэрозоля апротинина такая опасность минимальна, поскольку ингаляционная дозировка апротинина более чем в 1 000 раз ниже таковой при системном применении.

Исследование выполнено по грантам РФФИ и Немецкого научного общества DFG. Авторы выражают благодарность компании "ПЛАСТ" за поддержку данной работы.

Литература

1. Polgár L. The catalytic triad of serine peptidases. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (19–20): 2161–2172.
2. Klenk H.D., Rott R., Orlich M., Blödorn J. Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 1975; 68 (2): 426–439.
3. Choppin P.W., Scheid A., Mountcastle W.E. Proceedings: Paramyxoviruses, membranes, and persistent infections. *Neurology (Minneapolis)* 1975; 25 (5): 494.
4. Chen J., Lee K.H., Steinhauer D.A. et al. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell* 1998; 95 (3): 409–417.
5. Chen Y., Shiota M., Ohuchi M. et al. Mast cell tryptase from pig lungs triggers infection by pneumotropic Sendai and influenza A viruses. Purification and characterization. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (11): 3189–3197.
6. Murakami M., Towatari T., Ohuchi M. et al. Mini-plasmin found in the epithelial cells of bronchioles triggers infection by broad-spectrum influenza A viruses and Sendai virus. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268 (10): 2847–2855.
7. Böttcher E., Matrosovich T., Beyerle M. et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J. Virol.* 2006; 80 (19): 9896–9898.
8. Zhirnov O.P., Ikizler M.R., Wright P. Cleavage of influenza A virus hemagglutinin in human respiratory epithelium is cell-associated and sensitive to exogenous antiproteases. *J. Virol.* 2002; 76: 8682–8689.
9. Kido H., Chen Y., Murakami M. Cellular proteinases and viral infection: influenza virus, sendai virus, and HIV-1. In: *Proteases of infectious agents*. New York: Academic Press; 1999. 205–217.
10. Guo X.L., Li L., Wei D.Q. et al. Cleavage mechanism of the H5N1 hemagglutinin by trypsin and furin. *Amino Acids* 2008; 35 (2): 375–382.
11. Walker J.A., Sakaguchi T., Matsuda Y. et al. Location and character of the cellular enzyme that cleaves the hemagglutinin of a virulent avian influenza virus. *Virology* 1992; 190 (1): 278–287.
12. Walker J.A., Molloy S.S., Thomas G. et al. Sequence specificity of furin, a proprotein-processing endoprotease, for the hemagglutinin of a virulent avian influenza virus. *J. Virol.* 1994; 68 (2): 1213–1218.
13. Жирнов О.П., Овчаренко А.В., Букринская А.Г., Жданов В.М. Ингибиторы протеаз блокируют диссеминацию вируса гриппа в организме зараженных животных. Докл. АН СССР 1983; 270: 1483–1485.

14. Fritz H., Wunderer G. Biochemistry and application of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittel-Forsch. / Drug Res.* 1983; 33 (4): 479–494.
15. Goliano P.B., Ovcharenko A.V., Zhirnov O.P. Inhibition of the reproduction of the influenza B virus by aprotinin. *Vopr. Virusol.* 1992; 37 (3): 144–146.
16. Hosoya M., Matsuyama S., Baba M. et al. Effects of protease inhibitors on replication of various myxoviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36 (7): 1432–1436.
17. Жирнов О.П., Овчаренко А.В., Букринская А.Г. Расщепление гемоглобина вируса гриппа под действием сыровоточного плазмينا в культуре клеток и in vivo. *Вопр. вирусол.* 1981; 6: 677–687.
18. Zhirnov O.P., Ovcharenko A.V., Bukrinskaya A.G. Suppression of influenza virus replication in infected mice by protease inhibitors. *J. Gen. Virol.* 1984; 65: 191–196.
19. Жирнов О.П., Овчаренко А.В., Букринская А.Г. Подавление протеолитической активации миксовирусов в зараженных куриных эмбрионах с помощью аprotинина. *Вопр. вирусол.* 1985; 2: 204–214.
20. Zhirnov O.P., Ovcharenko A.V., Bukrinskaya A.G. Myxovirus replication in chicken embryos can be suppressed by aprotinin due to the blockage of viral glycoprotein cleavage. *J. Gen. Virol.* 1985; 66: 1633–1638.
21. Жирнов О.П., Овчаренко А.В., Букринская А.Г. Подавление ингибиторами протеаз репликации вируса гриппа в легких зараженных мышей. *Вопр. вирусол.* 1983; 3: 371–373.
22. Жирнов О.П., Киржнер Л.С., Овчаренко А.В., Малышев Н.А. Клиническая эффективность аэрозоля аprotинина при гриппе и парагриппе. *Вестн. РАМН* 1996; 5: 26–31.
23. Zhirnov O.P., Kirzhner L.S., Ovcharenko A.V., Malyshev N.A. Aerosolized aprotinin is an effective drug against viral respiratory illness. *Antiinfective Drug Chemother.* 1996; 14: 209–216.
24. Жирнов О.П., Овчаренко А.В., Голянд П.Б. и др. Антивирусный аэрозоль аprotинина: Изучение местнораздражающего и алергизирующего действия при ингаляционном введении. *Антибиотики и химиотер.* 1994; 39 (9–10): 54–59.
25. Жирнов О.П., Киржнер Л.С., Овчаренко А.В., Малышев Н.А. Патогенетическая терапия острых респираторных заболеваний ингаляциями аprotинина. *Тер. арх.* 1995; 6: 38–42.
26. Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S. et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002; 360 (9348): 1831–1837.
27. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K. et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (22): 2453–2459.
28. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2007; 5: 9–15.
29. Seo S.H., Webster R.G. Tumor necrosis factor alpha exerts powerful anti-influenza virus effects in lung epithelial cells. *J. Virol.* 2002; 76 (3): 1071–1076.
30. Kiselev O.I., Vasil'eva I.A., Chepik E.B. Role of lymphokines in immune response in respiratory viral infections. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2002; 3: 84–92.
31. Schmitz N., Kurrer M., Bachmann M.F., Kopf M. Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection. *J. Virol.* 2005; 79 (10): 6441–6448.
32. Julkunen I., Melén K., Nyqvist M. et al. Inflammatory responses in influenza A virus infection. *Vaccine* 2000; 19 (suppl. 1): S32–S37.
33. Kawaguchi M., Kokubu F., Kuga H. et al. Influenza virus A stimulates expression of eotaxin by nasal epithelial cells. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (6): 873–880.
34. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 1–5.
35. Ronni T., Matikainen S., Sareneva T. et al. Regulation of IFN-alpha / beta, MxA, 2',5'-oligoadenylate synthetase, and HLA gene expression in influenza A-infected human lung epithelial cells. *J. Immunol.* 1997; 158 (5): 2363–2374.
36. Jankowska R. Mechanisms of allergic inflammation in bronchial asthma. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2003; 28 (1): 36–40.
37. He S.H., Chen H.Q., Zheng J. Inhibition of tryptase and chymase induced nucleated cell infiltration by proteinase inhibitors. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25 (12): 1677–1684.
38. Smith T.J., Houghland M.W., Johnson D.A. Human lung tryptase: purification and characterization. *J. Biol. Chem.* 1984; 259 (17): 11046–11051.
39. Chakraborti S., Michael J.R., Chakraborti T. Role of an aprotinin-sensitive protease in protein kinase Calpha-mediated activation of cytosolic phospholipase A2 by calcium ionophore (A23187) in pulmonary endothelium. *Cell Signal.* 2004; 16 (6): 751–762.
40. Young R.E., Voisin M.B., Wang S. et al. Role of neutrophil elastase in LTB4-induced neutrophil transmigration in vivo assessed with a specific inhibitor and neutrophil elastase deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 151 (5): 628–637.
41. Tüürküz A., Cigli A., But K. et al. The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2001; 15 (5): 603–610.
42. Churg A., Wang X., Wang R.D. et al. Alpha1-antitrypsin suppresses TNF-alpha and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007; 37 (2): 144–151.
43. Hill G.E., Pohorecki R., Alonso A. et al. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1996; 83 (4): 696–700.
44. Asimakopoulos G., Thompson R., Nourshargh S. et al. An anti-inflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120 (2): 361–369.
45. Bruda N.L., Hurlbert B.J., Hill G.E. Aprotinin reduces nitric oxide production in vitro and in vivo in a dose-dependent manner. *Clin. Sci. (Lond.)* 1998; 94 (5): 505–509.
46. Аверьянов А.В., Поливанова А.Е. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания. *Пульмонология* 2006; 5: 74–79.
47. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
48. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 183–192.
49. Pejler G., Abrink M., Ringvall M., Wernersson S. Mast cell proteases. *Adv. Immunol.* 2007; 95: 167–255.
50. Caughey G.H. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol. Rev.* 2007; 217: 141–154.
51. Kaplan A.P., Joseph K., Shibayama Y. et al. The intrinsic coagulation / kinin-forming cascade: assembly in plasma

- and cell surfaces in inflammation. *Adv. Immunol.* 1997; 66: 225–272.
52. *Renné T., Gailani D.* Role of factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5 (4): 733–741.
 53. *Schousboe I.* Pharmacological regulation of factor XII activation may be a new target to control pathological coagulation. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75 (5): 1007–1013.
 54. *Bae S.W., Kim H.S., Cha Y.N. et al.* Rapid increase in endothelial nitric oxide production by bradykinin is mediated by protein kinase A signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 306 (4): 981–987.
 55. *Venema R.C.* Post-translational mechanisms of endothelial nitric oxide synthase regulation by bradykinin. *Int. Immunopharmacol.* 2002; 2 (13–14): 1755–1762.
 56. *Myöhänen H., Vaheri A.* Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61 (22): 2840–2858.
 57. *Castellino F.J., Ploplis V.A.* Structure and function of the plasminogen / plasmin system. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (4): 647–654.
 58. *Takizawa H.* Bronchial epithelial cells in allergic reactions. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4 (3): 305–311.
 59. *Mukhopadhyay S., Hoidal J.R., Mukherjee T.K.* Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respir. Res.* 2006; 7: 125.
 60. *Komarova Y.A., Mehta D., Malik A.B.* Dual regulation of endothelial junctional permeability. *Sci. STKE.* 2007; 412: re8.
 61. *Hirano K.* The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (1): 27–36.
 62. *Landis R.C.* Protease activated receptors: clinical relevance to hemostasis and inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 21 (1): 103–113.
 63. *Kobayashi Y.* Neutrophil infiltration and chemokines. *Crit. Rev. Immunol.* 2006; 26 (4): 307–316.
 64. *Hassim Z., Maronese S.E., Kumar R.K.* Injury to murine airway epithelial cells by pollen enzymes. *Thorax* 1998; 53 (5): 368–371.
 65. *Page K., Hughes V.S., Bennett G.W., Wong H.R.* German cockroach proteases regulate matrix metalloproteinase-9 in human bronchial epithelial cells. *Allergy* 2006; 61 (8): 988–995.
 66. *Lee K.E., Kim J.W., Jeong K.Y. et al.* Regulation of German cockroach extract-induced IL-8 expression in human airway epithelial cells. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37 (9): 1364–1373.
 67. *Platts-Mills T.A.* Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 207–208.
 68. *Pichavant M., Charbonnier A.S., Taront S. et al.* Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (4): 771–778.
 69. *Hughes V.S., Page K.* German cockroach frass proteases cleave pro-matrix metalloproteinase-9. *Exp. Lung Res.* 2007; 33 (3–4): 135–150.
 70. *Mulgrew A.T., Taggart C.C., McElvaney N.G.* Alpha-1-antitrypsin deficiency: current concepts. *Lung* 2007; 185 (4): 191–201.
 71. *Berninger R.W., Teixeira M.F.* Alpha 1-antitrypsin: the effect of anticoagulants on the trypsin inhibitory capacity, concentration and phenotype. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23 (5): 277–281.
 72. *Carrell R.W., Jeppsson J.O., Laurell C.B. et al.* Structure and variation of human alpha 1-antitrypsin. *Nature* 1982; 298 (5872): 329–334.
 73. *Rasche B., Marcic I., Ulmer W.T.* Effect of the protease inhibitor aprotinin on pulmonary function and on the inhibitory activity of sputum in patients with chronic obstructive bronchitis. *Arzneimittel Forsch. / Drug Research.* 1975; 25 (1): 110–116
 74. *Stockley R.A.* Bronchiectasis – new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin. Chest Med.* 1987; 8 (3): 481–494.
 75. *Vogelmeier C., Biedermann T., Maier K. et al.* Comparative loss of activity of recombinant secretory leukoprotease inhibitor and alpha 1-protease inhibitor caused by different forms of oxidative stress. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (9): 2114–2119.
 76. *Meyer F.J., Wencker M., Teschler H. et al.* Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 996–997.
 77. *Ascenzi P., Bocedi A., Bolognesi M. et al.* The bovine basic pancreatic trypsin inhibitor (Kunitz inhibitor): a milestone protein. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2003; 4 (3): 231–251.
 78. *Planés C., Caughey G.H.* Regulation of the epithelial Na⁺ channel by peptidases. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007; 78: 23–46.
 79. *Tong Z., Illek B., Bhagwandin V.J. et al.* Prostaticin, a membrane-anchored serine peptidase, regulates sodium currents in JME/CF15 cells, a cystic fibrosis airway epithelial cell line. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287 (5): L928–L935.
 80. *Iwashita K., Kitamura K., Narikiyo T. et al.* Inhibition of prostaticin secretion by serine protease inhibitors in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (1): 11–16.
 81. *Shipway A., Danahay H., Williams J.A. et al.* Biochemical characterization of prostaticin, a channel activating protease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 324 (2): 953–963.
 82. *Griese M., Latzin P., Kappler M. et al.* Alpha-1-Antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (2): 240–250.
 83. *Chokki M., Yamamura S., Eguchi H. et al.* Human airway trypsin-like protease increases mucin gene expression in Airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 30 (4): 470–478.
 84. *Voynow J.A., Fischer B.M., Zheng S.* Proteases and cystic fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008; 40 (6–7): 1238–1245.
 85. *Самсонова М.В., Черняева А.Л., Амелина Е.Л.* Патология легких при муковисцидозе. *Пульмонология* 2006; 5: 113–117.
 86. *Капранов Н.И.* Муковисцидоз – современное состояние проблемы. *Пульмонология* 2006; 5: 5–11.
 87. *Chand H.S., Foster D.C., Kisiel W.* Structure, function and biology of tissue factor pathway inhibitor-2. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (6): 1122–1130.
 88. *Sun Z., Lu W., Jiang A. et al.* Expression, purification and characterization of aprotinin and human analogue of aprotinin. *Protein Express. Purificat.* 2009; 5: 34–40.
 89. *Sodha N.R., Boodhwani M., Bianchi C. et al.* Aprotinin in cardiac surgery. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4 (2): 151–160.
 90. *Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C.* Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (4): 353–365.

91. *Beierlein W., Scheule A.M., Ziemer G.* Anaphylactic aprotinin reaction. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (4):1298.
92. *Prieto García A., Villanueva A., Lain S., Baeza M.L.* Fatal intraoperative anaphylaxis after aprotinin administration. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (2): 136.
93. *Hogue C.W., London M.J.* Aprotinin use during cardiac surgery: a new or continuing controversy? *Anesth. Analg.* 2006; 103 (5): 1067–1670.
94. *Székely A., Sági E., Breuer T. et al.* Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatr. Anaesth.* 2008; 18 (2): 151–159.
95. *Furnary A.P., Wu Y., Hiratzka L.F. et al.* Aprotinin does not increase the risk of renal failure in cardiac surgery patients. *Circulation* 2007; 116 (suppl. II): II27–II33.

Информация об авторах

Жирнов Олег Петрович – акад. РАЕН, д. б. н., проф., руководитель лаборатории вирусного патогенеза НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН; тел.: (499) 190-30-49; e-mail: zhironov@inbox.ru
Поярков Станислав Владимирович – научный сотрудник лаборатории вирусного патогенеза НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН; тел.: (499) 190-30-49; e-mail: royarkov@inbox.ru
Мальшев Николай Александрович – д. м. н., проф., главный врач инфекционной клинической больницы № 1; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Поступила 03.02.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 615.281.07

А.А.Визель, А.С.Созинов, Е.А.Визель

Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава": 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A.Vizel, A.S.Sozinov, E.A.Vizel

Sarcoid granulomatous inflammation under antiviral therapy

Key words: sarcoidosis, sarcoid inflammation, hepatitis C, interferon- α .

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидное воспаление, гепатит С, интерферон- α .

С выходом в свет международного соглашения по саркоидозу сформировалось представление об этом заболевании как о полиорганном неказеифицирующемся гранулематозе [1]. Было показано, что наряду с перечнем наиболее характерных симптомов (слабость, кашель, одышка, кожные изменения, снижение зрения и др.) и синдромов (Лефгрена, Хеерфордта–Вальденстрема) всегда необходимо подтверждать заболевание на клеточном уровне, т. е. выявлять в том или ином органе гранулему саркоидного типа (лучше в 2 органах). На этом можно было бы считать вопрос диагностики саркоидоза исчерпанным, если бы не выявление подобных гранулем в связи с многими другими патологическими состояниями. В данном обзоре обсуждается образование саркоидных гранулем у больных гепатитом С, а также последствия применения интерферона (INF) и антиретровирусных препаратов при этом заболевании. В большинстве публикаций появление саркоидных гранулем расценивалось как INF-индуцированный саркоидоз, и в данной статье используется терминология авторов этих исследований.

Вирус гепатита С как триггер саркоидной реакции

В 1994 г. на севере Италии *V. Guglielmi et al.* при анализе 1 523 биоптатов печени в 1 % случаев обнаружили гранулемы, причем в 2 случаях они развились у больных вирусным гепатитом С [2]. В 1997 г. *H. Nagahama et al.* (Япония) наблюдали 30-летнюю женщину, у которой саркоидоз был диагностирован на основании данных рентгенографии органов грудной клетки, трансбронхиальной биопсии легких и исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Вскоре у нее был выявлен гепатит С, а спустя 1,5 мес. — сильное обострение саркоидоза. Однако затем рентгенологические изменения исчезли, острый гепатит С стал хроническим, но затем разрешился спонтанно [3]. В 1992 г. также в Японии у пациентки с хроническим гепатитом С был диагностирован саркоидоз на основании увеита, кожных изменений и 2-сторонней внутригрудной лимфаденопатии на рентгенограмме органов грудной клетки,

позднее к этим заболеваниям присоединился синдром Шегрена. *M. Taga et al.* предположили патогенетическую связь гепатита С и гранулематоза [4]. *F. Bonnet et al.* описали 2 случая мультивисцерального саркоидоза (кожи, легких, лимфатических узлов), сформировавшегося в течение 2–6 лет после первых проявлений вирусной инфекции, и сделали вывод о том, что вирус гепатита С сам по себе способен вызывать гранулематозную реакцию у больных посредством стимуляции клеточной иммунной системы. Они заметили также, что было бы интересно проверить всех пациентов с саркоидозом на наличие гепатита С и отследить развитие гранулематозных нарушений в зависимости от терапии гепатита [5]. *F. Tsimpoukas et al.* предположили, что персистенция вируса гепатита С может быть потенциальным триггерным фактором развития клеточного иммунного ответа и гранулематозной реакции, которая встречается при саркоидозе у генетически предрасположенных пациентов [6]. В 2006 г. у 39-летнего мужчины было описано сочетание хронического гепатита С и системного саркоидоза, поразившего легкие, кожу, печень и селезенку. После проведенного через 15 мес. рентгенологического исследования саркоидозное поражение легких, печени и селезенки обнаружено не было; в биоптате печени не было гранулем, а выявлялись признаки тяжелого воспалительного процесса. Авторы отметили, что при гепатите С (не леченном интерфероном) системный саркоидоз является редким сопутствующим состоянием и его проявления могут спонтанно исчезать [7]. Таким образом, ряд исследователей выявляют патогенетическую связь между гепатитом С и саркоидозом, в которой вирусу отводится роль триггера.

Саркоидная реакция как ответ на применение интерферонов

В 1994 г. *I. Ohhata et al.* описали 57-летнюю больную саркоидозом, у которой развился гепатит С. Пациентка получала лечение INF- α . Спустя 2 мес. у нее появились подкожные узлы, биопсия которых подтвердила саркоидное воспаление. Аномально повышенный

уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и подкожные узлы исчезли после постепенного снижения дозы INF. Было отмечено, что применять INF при саркоидозе следует с осторожностью, поскольку в патогенез этого заболевания вовлечены INF- γ и Т-лимфоциты [8]. В 1995 г. в Италии был отмечен случай возникновения саркоидоза на фоне лечения множественной миеломы INF- β . В отличие от описанных ранее 8 случаев сочетания этих заболеваний, саркоидоз развился не до, а после возникновения и лечения миеломы [9]. *H. Teragawa et al.* наблюдали 62-летнюю женщину, у которой саркоидоз проявился после 24 нед. лечения INF- α -2a (общая доза – 522 млн ед.) по поводу хронического гепатита С. Развилась полная атриовентрикулярная блокада, а в легких были выявлены множественные неказеифицирующиеся гранулемы [10]. *A. Pietropaoli et al.* (медицинский центр университета Рочестера, США) наблюдали 50-летнюю женщину, у которой саркоидоз развился во время лечения INF- α хронической миелогенной лейкемии. При этом активность саркоидоза у нее прямо коррелировала с дозой INF- α [11].

В Италии был отмечен случай саркоидоза на фоне терапии хронической миелогенной лейкемии INF- α [12]. Сотрудники медицинской школы Гарвардского университета (США) подчеркивали, что рекомбинантный INF- α (rINF- α) в качестве иммуномодулятора применяют при лечении различных состояний, включая вирусные и злокачественные заболевания. В ряде работ отмечена возможность развития саркоидоза при лечении rINF- α , но чаще всего – при лечении гепатита С [13].

Механизм развития INF-индуцированного саркоидоза или саркоидной реакции связывают с нарушением клеточного иммунного ответа, что и становится причиной начала и / или прогрессирования саркоидоза [10] нарушается баланс Т-хелперных лимфоцитов Th1 и Th2 [14]. Иммуномодулирующее действие INF- α расценивается как триггер развития саркоидоза [11, 15, 16]. *G. Zissel et al.* (Борштель, Германия) установили, что INF- γ усиливает хелперную функцию альвеолярных макрофагов на 122 % и моноцитов периферической крови – на 152 % [17]. *N.J. Vander Els et al.* также расценили возникновение INF-индуцированного саркоидоза как ятрогенную стимуляцию иммунопатогенеза [18]. По мнению *P. Sacoub et al.*, INF- α может быть экзогенным триггером или фактором развития мультисистемного гранулематоза, на проявление которого также оказывают влияние INF- γ , Т-лимфоциты CD4⁺ [19]. Известно, что введенный извне INF стимулирует Th1-клеточный ответ, который играет ведущую роль в образовании гранулем. В большинстве случаев INF-индуцированного саркоидоза происходила ремиссия заболевания после отмены INF. Только в отдельных случаях было необходимым применение глюкокортикостероидов (ГКС) [20].

Локализация неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулем у получавших INF пациентов была различной.

Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов

N.J. Vander Els и *H. Gerdes* (сотрудники онкологического центра в Нью-Йорке) наблюдали 29-летнюю женщину с лихорадкой, полиартралгией и узловатой эритемой [18]. За 4 нед. до возникновения этих симптомов был завершён годичный курс терапии INF- α , в ходе которого 6 мес. применялся рибавирин для лечения гепатита С. Характерные гранулемы были обнаружены во внутригрудном лимфатическом узле. Исследователи не стали ждать спонтанной ремиссии, как это чаще всего происходит при классическом синдроме Лефгрена, и больной был назначен преднизолон в дозе 40 мг в сутки. Через 8 нед. выраженность симптомов уменьшилась и был получен хороший клинический ответ. Аналогичный случай острого процесса описали *J.J. Monsuez et al.*: у 47-летней женщины с гепатитом С, возникшим после переливания крови, при лечении INF- α развились лихорадка, артралгии, *erythema nodosum*, одышка и диффузный альвеолит. Ремиссия наступила после отмены INF- α [21]. *Pohl J. et al.* наблюдали 44-летнюю женщину, у которой во время противорецидивного лечения гепатита С возник синдром, похожий на простуду, сопровождающийся сухим кашлем с одышкой при нагрузке [22]. Результаты рентгенологического исследования и биопсии указывали на наличие саркоидоза с поражением интерстиция легких. После прекращения терапии INF- α проявления легочной симптоматики исчезли [22]. *I. Alfageme Michavila et al.* описали респираторные симптомы, легочную инфильтрацию и лимфаденопатию корней легких у 49-летнего мужчины с хроническим активным гепатитом С, возникшие спустя 4 мес. лечения INF и рибавирином. Посредством трансбронхиальной биопсии были обнаружены множественные саркоидные гранулемы [23]. *F. Kosar et al.* наблюдали 47-летнюю женщину с хроническим гепатитом С, подтвержденным биопсией печени, у которой развилась 2-сторонняя лимфаденопатия корней легких на 2-м месяце применения INF- α . Саркоидоз был диагностирован на основании лучевого обследования органов грудной клетки, повышения в сыворотке крови уровня АПФ, данных анализа жидкости БАЛ и трансбронхиальной биопсии, выявившей интерстициальные гранулемы без некроза. Спонтанная ремиссия произошла после отмены INF- α [16].

Полиорганное поражение

Во Франции у 62-летней больной, страдавшей хроническим гепатитом С, во время лечения INF- α появились подкожные узлы, артрит, увеит, пневмонит и обнаружилось поражение сердца через 2 мес. после начала терапии. Ее состояние значительно улучшилось после назначения ГКС и прекращения лечения INF- α [19]. *S. Alazemi et al.* проанализировали 65 случаев INF-индуцированного саркоидоза и констатировали, что его клинические проявления можно спутать с типичными системными побочными эффектами препаратов INF. INF-индуцированный саркоидоз формируется у пациентов более старшего

возраста, чем при естественно развившемся саркоидозе. Чаще всего поражаются легкие и кожа. В большинстве случаев течение болезни доброкачественное [24].

Поражения кожи оказались весьма характерны для INF-индуцированного саркоидоза, что облегчает раннюю диагностику гранулематозной реакции при лечении гепатита С и других состояний. *O. Cogrel et al.* наблюдали 2 больных гепатитом С, которым были назначены INF- α и рибавирин, а примерно через 3 мес. терапии у них был выявлен саркоидоз кожи. Спонтанная регрессия изменений была отмечена после отмены препаратов [25].

По сообщению *A. Nawras et al.*, у 42-летней пациентки с гепатитом С вскоре после начала лечения INF- α -2b возникла кожная саркоидная гранулематозная реакция (по типу реакции на инородное тело) в месте старой татуировки. Был достигнут хороший клинический эффект лечения коротким курсом преднизолона внутрь [26]. В исследовании *S. Leclerc et al.* в 57 % случаев саркоидоз, развившийся при лечении INF, принимал кожную форму. Медиана времени установления диагноза составила 4 мес. с момента назначения INF, а ремиссия наступила у всех больных, находившихся под адекватным наблюдением [27]. В работе *C.J. Rogers et al.* также было отмечено развитие саркоидоза кожи во время лечения хронического гепатита С INF- α и рибавирином [28].

Поражение глаз

Одним из наиболее опасных проявлений саркоидоза и саркоидных реакций является поражение глаз. *K.K. Yan et al.* описали нарушение зрения у 23-летней женщины вследствие саркоидоза глаз во время проведения противовирусного лечения хронического гепатита С. При этом какие-либо проявления со стороны органов дыхания отсутствовали [29]. В клиническом наблюдении *C.J. Hwang et al.* у 56-летней женщины возник 2-сторонний отек орбит в области слезных желез через 4 мес. лечения INF- α и рибавирином гепатита С. Посредством биопсии слезных желез было выявлено гранулематозное воспаление. Все другие тесты на саркоидоз были отрицательными, включая определение уровня АПФ и рентгенографию грудной клетки [30].

Поражение почек

Y. Menon et al. описали развитие гиперкальциемии и почечной недостаточности как клинических проявлений саркоидоза у больного, леченного INF- α . Применение преднизолона позволяло эффективно контролировать гиперкальциемию, но он был отменен, поскольку количество РНК-вирусов гепатита С повысилось. Больной получил 2 дозы химерических моноклональных антител против фактора TNF- α — инфликсимаб (5 мг/кг), и в течение 7 дней было достигнуто снижение уровня кальция в сыворотке крови до нормы. Спустя 3 мес. после завершения инфузий уровень кальция по-прежнему оставался нормальным [31].

Поражение периферических лимфатических узлов

D. Papaioannides et al. сообщили о формировании саркоидоза во время лечения INF- α у 52-летней женщины с хроническим гепатитом С. Диагноз саркоидоз был основан на рентгенологическом исследовании, повышении уровня АПФ сыворотки крови и гистологии биоптатов шейных лимфатических узлов. Спонтанная ремиссия наступила после отмены INF- α [15].

Поражения печени

J. Hunt et al. описали развитие саркоидных гранулем в печени через 2 мес. после повторной пересадки печени и длительной терапии INF- α по поводу гепатита С [32].

INF и антиретровирусные препараты

Следует отметить, что в терапии больных гепатитом С наряду с INF применяется рибавирин, но внимание исследователей было сосредоточено главным образом на влиянии INF на формирование саркоидоза.

N. Gitlin наблюдал 2 больных хроническим гепатитом С, которых лечили INF- α -2b и рибавирином в течение 6 мес. без эффекта [33]. В обоих случаях у больных возникли безболезненные кожные узлы, при гистологическом исследовании которых был выявлен саркоидоз. Во время лечения у обоих пациентов был повышен уровень АПФ сыворотки крови, который вернулся к нормальному значению через несколько месяцев после прекращения терапии INF с рибавирином. Кроме того, исчезли кожные изменения. У 1 из пациентов к концу лечения появились множественные гранулемы в печени. Был сделан вывод, что комбинированное применение INF с рибавирином способно вызывать саркоидоподобный ответ с поражением кожи, образованием гранулем в печени и повышением уровня АПФ. В обоих случаях изменения были спонтанно обратимыми. *V. Tahan et al.* описали случай развития саркоидоза у 36-летней больной хроническим гепатитом С спустя 10 нед. после начала применения рекомбинантного INF- α -2a и рибавирина. За период 1989–2001 гг. было опубликовано 7 описаний подобных случаев [34].

R. Perez-Alvarez et al. наблюдали 2 пациентов с хроническим гепатитом С [35]. В обоих случаях проводилось лечение INF- α -2a, рибавирином и амантадином. У 1 пациента симптомы саркоидоза появились через 4 нед. после начала терапии, которая была прекращена на 9-м мес. в связи с выраженной потерей веса, одышкой, мышечной слабостью, сухостью во рту и параличом лицевого нерва. Были диагностированы саркоидоз III стадии и нейропатия. У больного развилась стероидозависимость, а через 9 мес. после прекращения лечения сохранялись одышка и мышечная слабость. Была достигнута стойкая ремиссия гепатита С. Во 2-м случае у пациента был ранее диагностирован гранулематозный гепатит, активный хронический гепатит С и хронический дерматит. Лечение вызвало обострение саркоидоза

кожи, возникла лимфаденопатия корней легких, соответствовавшая I стадии саркоидоза. Саркоидоз оказался чувствительным к ГКС, но при этом сохранялись повышенный уровень трансаминаз и вирусемия. Наблюдения позволили сделать вывод о том, что комбинация амантадина с рибавирином и INF вызывает обострение субклинически протекающего саркоидоза; возможен синергизм этих препаратов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о существовании реальной проблемы развития эпителиоидноклеточной неказеифицирующей гранулематозной реакции у больных гепатитом С, особенно при лечении INF и рибавирином. Влияние INF на формирование гранулематозной реакции подтверждается тем, что она развивается при лечении данным препаратом не только гепатита С, но и множественной миеломы и миелогенной лейкемии. Абсолютное большинство исследователей называют эту реакцию саркоидозом. Саркоидоз диагностируется при появлении гранул после применения INF, а после отмены препарата происходит ремиссия. Представляется перспективным определение всех триггеров, приводящих к развитию этого заболевания, путем контроля уровня INF. Вероятно, следует классифицировать подобные состояния как INF-индуцированную саркоидную реакцию, а не саркоидоз. Требуется более тщательные исследования саркоидной реакции и ее связи с приемом INF и рибавирина у больных гепатитом С. Известно, что Th1-ответ преобладает при органоспецифичных иммунных реакциях, болезни Крона, саркоидозе, острой реакции отторжения пересаженной почки и в некоторых случаях необъяснимых повторяющихся самопроизвольных аборт. Лимфоциты Th1 продуцируют INF- γ , интерлейкин-2 и TNF- β и приводят к опосредованному клетками иммунному и зависящему от фагоцитов воспалению. Поэтому целесообразно дальнейшее изучение внешних и генетических факторов, приводящих к Th1- или Th2-поляризации.

Литература

- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
- Guglielmi V., Manghisi O.G., Pirrelli M., Caruso M.L. Granulomatous hepatitis in a hospital population in southern Italy. *Pathologica* 1994; 86 (3): 271–278.
- Nagahama H., Higashi Y., Soejima M. et al. A case of sarcoidosis exacerbated after acute hepatitis C. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40 (7): 594–598.
- Taga M., Abe T., Nishimura S. et al. A case of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C and sarcoidosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2003; 26 (6): 336–340.
- Bonnet F., Morlat P., Dubuc J. et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (4): 794–796.
- Tsimpoukas F., Goritsas C., Papadopoulos N. et al. Sarcoidosis in untreated chronic hepatitis C virus infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39 (4): 401–403.
- Kim T.H., Joo J.E. Spontaneous resolution of systemic sarcoidosis in a patient with chronic hepatitis C without interferon therapy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (1): 150–153.
- Ohhata I., Ochi T., Kurebayashi S. et al. A case of subcutaneous sarcoid nodules induced by interferon-alpha. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32 (10): 996–1000.
- Bobbio-Pallavicini E., Valsecchi C., Tacconi F. et al. Sarcoidosis following beta-interferon therapy for multiple myeloma. *Sarcoidosis* 1995; 12 (2): 140–142.
- Teragawa H., Hondo T., Takahashi K. et al. Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern. Med.* 1996; 35 (1): 19–23.
- Pietropaoli A., Modrak J., Utell M. Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest* 1999; 116 (2): 569–572.
- Fiorani C., Sacchi S., Bonacorsi G., Cosenza M. Systemic sarcoidosis associated with interferon- α treatment for chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2000; 85 (9): 1006–1007.
- Goldberg H.J., Fiedler D., Webb A. et al. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: A case series and review of the literature. *Respir. Med.* 2006; 100 (11): 2063–2068.
- Hoffmann R.M., Jung M.C., Motz R. et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1998; 28 (6): 1058–1063.
- Papaioannides D., Fotinou M., Korantzopoulos P. Sarcoidosis associated with interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (1): 5–7.
- Kosar F., Yurt S., Isik N. et al. Sarcoidosis associated with interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): ref. E3128.
- Zissel G., Ernst M., Schlaak M. et al. Pharmacological modulation of the IFN γ -induced accessory function of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Inflam. Res.* 1999; 48 (12): 662–668.
- Vander Els N.J., Gerdes H. Sarcoidosis and IFN-alpha treatment. *Chest* 2000; 117 (1): 294.
- Cacoub P., Sbai A., Frances C. et al. Systemic sarcoidosis during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000; 24 (3): 364–366.
- Marzouk K., Saleh S., Kannass M., Sharma O.P. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (5): 435–440.
- Monsuez J.J., Carcelain G., Charniot J.C. et al. T cells subtypes in a patient with interferon-alpha induced sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337 (1): 60–62.
- Pohl J., Stremmel W., Kallinowski B. Pulmonary sarcoidosis: A rare side effect of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C infection. *Z. Gastroenterol.* 2000; 38 (12): 951–955.
- Alfageme Michavila I., Merino Sanchez M., Perez Ronchel J. et al. Sarcoidosis following combined ribavirin and interferon therapy: a case report and review of the literature. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40 (1): 45–49.
- Alazemi S., Campos M.A. Interferon-induced sarcoidosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (2): 201–211.
- Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V. et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (2): 320–324.
- Nawras A., Alsolaiman M.M., Mehboob S. et al. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (7): 1627–1631.
- Leclerc S., Myers R.P., Moussalli J. et al. Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Intern. Med.* 2003; 14 (4): 237–243.

28. *Rogers C.J., Romagosa R., Vincek V.* Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50 (4): 649–650.
29. *Yan K.K., Yanagawa H., Goto H. et al.* A case of resectable lung adenocarcinoma associated with sarcoidosis. *Med. Oncol.* 1999; 16 (3): 216–220.
30. *Hwang C.J., Gausas R.E.* Sarcoid-like granulomatous orbital inflammation induced by interferon-alpha treatment. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 24 (4): 311–313.
31. *Menon Y., Cucurull E., Reisin E., Espinoza L.R.* Interferon-Alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy. *Am. J. Med. Sci.* 2004; 328 (3): 173–175.
32. *Hunt J., Gordon F.D., Jenkins R.L. et al.* Sarcoidosis with selective involvement of a second liver allograft: report of a case and review of the literature. *Mod. Pathol.* 1999; 12 (3): 325–328.
33. *Gitlin N.* Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14 (8): 883–885.
34. *Tahan V., Ozseker F., Guneylioglu D. et al.* Sarcoidosis after use of interferon for chronic hepatitis C: report of a case and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (1): 69–73.
35. *Perez-Alvarez R., Perez-Lopez R., Lombrana J.L. et al.* Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9 (1): 75–79.

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: lordara@inbox.ru

Созинов Алексей Станиславович – д. м. н., проф., ректор Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rector@kgmu.ksp.ru

Визель Елизавета Александровна – старший лаборант кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: queenlis@mail.ru

Поступила 12.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 615.281.8.06:616-002.28-031.14

М.Н.Подгорнова, Е.А.Дубова, А.И.Щеголев

Сочетание гамартомы и метастаза рака щитовидной железы в одной доле легкого

Институт хирургии им. А.В.Вишневого: 113093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

M.N.Podgornova, E.A.Dubova, A.I.Shchegolev

Co-existence of hamartoma and metastases of thyroid cancer in the same lobe of the lung

Key words: hamartoma, metastases, lung, thyroid gland.

Ключевые слова: гамартома, легкое, метастаз, щитовидная железа.

Очаговые периферические образования легких представляют широкий спектр различных опухолей, опухолеподобных и воспалительных процессов. Вид очагового образования могут иметь как первичные новообразования легкого (доброкачественные и злокачественные), так и метастазы опухолей других органов, ряд опухолеподобных процессов, а также инфекционные (туберкулез) и паразитарные процессы (эхинококкоз) [1]. Дифференциальная диагностика подобных поражений даже при использовании современных лучевых методов исследования крайне затруднительна [2]. Особенно трудной является дифференциальная диагностика при одновременном наличии в 1 легком нескольких образований различной природы.

Приводим собственное наблюдение.

Больная К. 57 лет при поступлении в Институт хирургии им. А.В.Вишневого (Москва) жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что при рентгенографии грудной клетки в 1995 г. было выявлено периферическое образование диаметром 1,5 см во 2-м сегменте левого легкого. В 2005 г. была выполнена тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы. При контрольной рентгенографии грудной клетки выявлен рост вышеуказанного образования до 2,5 см и появление нового образования в 4-м сегменте левого легкого. Больная поступила в торакальное отделение Института хирургии им. А.В.Вишневого для дообследования и планового оперативного лечения.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Видимые слизистые чистые, розовые. Грудная клетка при пальпации безболезненна. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное. Частота дыхания — 18 мин⁻¹. Сердечные тоны приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений — 72 мин⁻¹, артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в области верхней доли (2, 4, 5-й сегменты) левого легкого определяются 2 патологических образования округлой формы размерами 20 × 19 мм и 19 × 16 мм, последнее плотно прилежит к перикарду. Данные очаги гомогенной структуры с четкими ровными контурами и включением кальцинатов, при нативном исследовании их денситометрические показатели варьируются от 26 до 76 ед. X. и плохо контрастируются при спиральной КТ с болюсным контрастированием. В остальных отделах правое и левое легкие без очаговых, инфильтративных и эмфизематозно-пневмосклеротических изменений. Воздушность легочной паренхимы нормальная, сохранена во всех отделах. Воздушность бронхов не изменена. Органы средостения не смещены, восходящий отдел,

дуга и нисходящая грудная аорта не расширены. Лимфатические узлы в области аортального окна, ретрокавального пространства уплотнены, патологических образований в средостении не обнаружено. В плевральных полостях выпота нет. Заключение: периферические образования (гамартомы? метастазы?) верхней доли левого легкого.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) области щитовидной железы последняя не определена. Ложе представлено фиброзно-рубцовыми изменениями. Патологических образований и увеличенных лимфатических узлов не выявлено. При УЗИ брюшной полости обнаружены признаки жирового гепатоза,

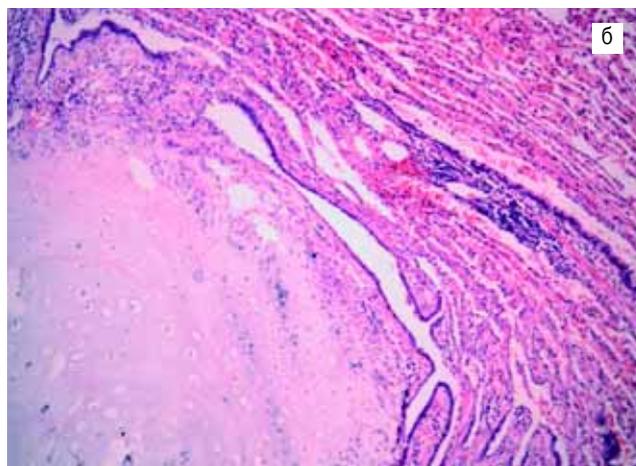


Рис. 1. Морфологическая характеристика гамартомы легкого: а — операционный материал (вид на разрезе); б — микроскопическая картина. Окраска гематоксилином; × 200

диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы, хронический калькулезный холецистит.

По данным эхокардиографии, размеры левых полостей сердца в норме. Выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Зон гипокинеза и сбросов крови нет. Клапаны интактны. Сократительная и диастолическая функции левого желудочка в норме. Фракция выброса – 68 %, ударный объем – 88 мл, минутный объем сердца – 5,5 л/мин, сердечный индекс – 2,9.

Учитывая наличие 2 очаговых образований легких, их умеренный рост, а также отсутствие их морфологической верификации, предложено оперативное лечение. При ревизии левой плевральной полости свободной жидкости и спаек нет. В области 3-го и 4-го сегментов верхней доли левого легкого пальпируются 2 образования плотной консистенции, округлой формы, диаметром 2–2,5 см. Выполнены атипичные сублобарные резекции 3-го и 4-го сегментов (сегментэктомия) верхней доли левого легкого.

На морфологическое исследование присланы 2 фрагмента ткани легкого: 1) фрагмент размером 8 × 5 × 2 см с образованием округлой формы диаметром 2 см, плотной консистенции, напоминающей хрящевидную, поверхность разреза – в виде мелких узелков диаметром 2–4 мм (рис. 1а); 2) фрагмент размером 6 × 3 × 2 см с опухолевидным образованием диаметром 16 мм, темно-желтоватого цвета на разрезе (рис. 2а).

Заключение при срочном гистологическом исследовании: 1) ткань легкого с наличием фиброматозно-хондроматозной гамартомы; 2) узел представлен воспалительным круглоклеточным инфильтратом с наличием сосочковых структур из гиперхромных клеток, что соответствует сосочковой аденокарциноме, в т. ч. метастатического происхождения.

Заключение цитологического исследования мазков-отпечатков: 1) цитологическая картина хронического воспаления, лимфоцитарно-плазмочитарно-макрофагальная реакция, встречаются многоядерные клетки и клочки бронхиального эпителия; 2) обнаружены клетки злокачественного новообразования, нельзя исключить метастаз низкодифференцированного рака щитовидной железы.

При плановом гистологическом исследовании обнаружены: 1) ткань легкого с наличием фиброзно-хондроматозной гамартомы (рис. 1б); 2) ткань легкого с наличием опухолевого узла, представленного сосочкообразными и фолликулоподобными структурами, что свидетельствует о метастазе рака щитовидной железы (рис. 2б, в).

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендовано наблюдение онколога и эндокринолога по месту жительства.

Таким образом, у данной пациентки в верхней доле левого легкого одновременно имелись 2 различных очаговых образования: хондроматозная гамартома и метастаз рака щитовидной железы.

Согласно современной международной гистогенетической классификации опухолей легких [3], гамартома считается доброкачественным новообразованием. Гамартома легкого (синонимы – хондроматозная гамартома, доброкачественная мезенхимомма, гамартохондрома, хондроматозная гамартома, аденохондрома и фиброаденома легкого) представляет собой сочетание различных элементов зародышевых тканей. Термин "гамартома" (от греческого "гамартия" – ошибка, изъян) был впервые предложен *E. Albrecht* в 1904 г. для обозначения дизэмбриогенетических образований печени.

Гамартома легкого встречается в 2–4 раза чаще у мужчин, по сравнению с женщинами, преимущественно в возрасте 60 лет [3]. У детей гамартома встречается редко. По локализации различают периферические и центральные (эндобронхиальные) формы гамартром. Располагаются они чаще субплеврально в периферических отделах передних сегментах легких. Эндобронхиальные гамартромы встреча-

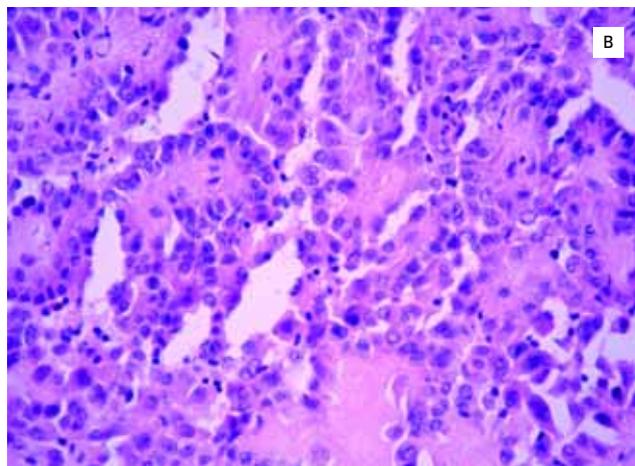
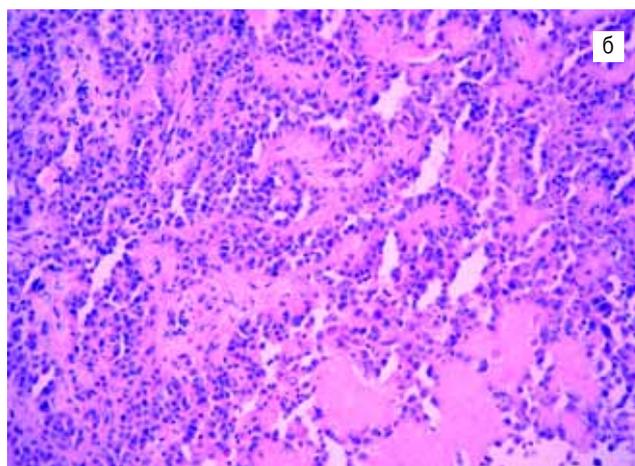


Рис. 2. Морфологическая характеристика метастаза рака щитовидной железы в ткань легкого: а – операционный материал (вид на разрезе); б, в – микроскопическая картина. Окраска гематоксилином; б – × 200, в – × 400

ются примерно в 10 % наблюдений [4]. Размер узлов редко превышает 4 см в диаметре.

Гистогенез гамартром до сих пор до конца не ясен. Имеется несколько теорий их происхождения: 1) гамартома – это врожденная мальформация, возникающая из остатков эмбриональной ткани; 2) гамартома – это доброкачественная опухоль; 3) гамартома – это специфический ответ на воспалительный процесс [5]. Гамартромы легких отличает высокая повторяемость генетических мутаций, аналогичных тем, которые выявляются при других доброкачественных

мезенхимальных опухолях, в частности при липоме. Чаще всего мутации происходят в области хромосом 6p21 и 12q14-15 [6, 7].

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом исследовании в виде одиночного, четко отграниченного узелка. Множественный характер поражения отмечается редко. Иногда гамартома имеет специфическую картину из-за большого количества кальцинатов, расположенных в виде "хлопьев воздушной кукурузы". При КТ в половине наблюдений удается выявить жировые прослойки. При эндобронхиальной локализации гамартомы возможно появление симптомов бронхиальной обструкции [3]. В таких случаях наиболее ценным методом диагностики является бронхоскопия. При ее выполнении можно провести биопсию опухоли для последующей морфологической верификации процесса.

Макроскопически гамартома, как правило, представляет собой плотное округлое образование с гладкой или чаще мелкобугристой поверхностью. Образование имеет консистенцию хряща с отдельными песчаными вкраплениями костной плотности. Опухоль четко отграничена от окружающей ткани, не имеет капсулы и окружена легочной тканью. Эндобронхиальные гамартомы макроскопически сходны с полипами дыхательной системы.

При гистологическом исследовании гамартомы представляют собой преимущественно мелкодольчатые массы зрелого хряща, окруженные другими мезенхимальными элементами, такими как жировая, гладкомышечная, костная и плотная волокнистая ткань. Между дольками мезенхимальных компонентов наблюдаются щелевидные пространства, выстланные респираторным эпителием. В состав опухоли также могут входить тонкостенные сосуды, пучки гладкомышечных волокон и скопления лимфоидных клеток. В эндобронхиальной гамартоме преобладает жировая ткань, а эпителиальные включения немногочисленны или отсутствуют. Цитологический диагноз хондроматозной гамартомы основан на распознавании мезенхимальных компонентов. Иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования практически не добавляют новых данных для постановки диагноза.

При дифференциальной диагностике гамартому легкого отличает от мономорфных доброкачественных мягкотканых опухолей наличие как минимум 2 мезенхимальных элементов, а от хондросаркомы — отсутствие признаков клеточной атипии. Кистозная мезенхимальная гамартома встречается преимущественно в детском возрасте и легко отличима от хондроматозной гамартомы и от плевральной бластомы. Также следует отличать гамартому от бронхолегочной хондромы, которая имеет тенденцию к множественным поражениям, и, как правило, входит в триаду Карнея (*Carney's*), которую составляют легочная хондрома, стромальная опухоль желудка и экстраадrenalовая параганглиома. Хондрома состоит только из хряща без щелеподобных пространств, выстланных дыхательным эпителием.

Наиболее рациональным методом оперативного лечения при периферической локализации является энуклеация опухоли, а при эндобронхиальной — бронхотомия. Растут гамартомы медленно. Рецидивы и трансформация в саркому встречаются очень редко [3]. В то же время указывают на повышенный риск развития первичного рака легкого у больных с гамартомами [8], а некоторые авторы даже приводят примеры злокачественной трансформации эпителиального компонента гамартом в рак [9].

Легкие являются одним из органов, где чаще всего развиваются метастазы. Наиболее частым источником таких метастазов являются рак молочной железы, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, почек, печени, щитовидной железы, мужских и женских половых органов, а также меланома. Согласно данным *W.D. Travis et al.* [3], в 20–54 % случаев аутопсий больных со злокачественными новообразованиями отмечается поражение легких, при этом в 15–25 % случаев легкие являются единственным местом развития метастазов. Лишь в 3–7 % наблюдений диагностируется первичная опухоль легкого, во всех остальных случаях — метастазы рака других органов. Столь частое развитие метастазов в легких объясняется наличием в них обширной и разветвленной сети капилляров и тем, что легкое — первый орган, через который проходит венозная кровь после впадения в вены наиболее крупных лимфатических сосудов [10]. Частота и характер метастазирования зависят, как правило, от первичной локализации опухоли. Для некоторых локализаций злокачественных опухолей (саркомы мягких тканей, рака почки, хорионкарциномы матки) легкие являются как бы мишенью и примерно у 60–70 % пациентов длительное время остаются единственным местом отдаленных метастазов.

Примерно у 1/3 больных с изолированным поражением легких наблюдаются единичные метастазы, которые в 70–90 % наблюдений локализируются на периферии легких и потому могут подвергаться хирургическому или комбинированному лечению. Современные подходы к лечению позволяют добиться у части больных не только положительного эффекта, но и полного выздоровления. Таким образом, наличие метастазов в легких не является основанием суждения об инкурабельности (неизлечимости) больного.

Гематогенные метастазы наиболее характерны при оттоке крови из опухоли в малый круг кровообращения (саркомы, меланома, опухоли области головы и шеи, рак надпочечников, почек, матки, яичек, яичников). Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта в первую очередь поражают печень, а затем уже легкие. Лимфогенный путь метастазирования характерен для опухолей легких, молочной железы, желудка, прямой кишки, поджелудочной железы. Легочные метастазы чаще всего множественные, 2-сторонние и развиваются чаще всего в нижних долях легких [11, 12].

Клиническая симптоматика метастатических поражений легких зависит от наличия их связи с круп-

ными бронхами, степени поражения легочной ткани и осложнений. Как и при первичном раке легкого, могут появляться кашель и кровохарканье. Одышка возникает из-за вовлечения в процесс значительной части ткани легкого, при obturации или сдавлении просвета крупного бронха, приводящего к ателектазу доли или сегмента легкого [13]. Если опухолевый процесс распространяется на плевру, ребра или позвоночник, он сопровождается характерным болевым симптомом. Признаки заболевания могут проявляться и в результате воспаления вокруг опухоли, ее распада, самопроизвольного проникновения воздуха в плевральную полость или формирования плеврального выпота.

При рентгенологическом исследовании для большинства гематогенных метастазов характерны четкие очертания. Метастатические узлы имеют различную плотность, соответствующую первичной опухоли. Так, метастазы хорионкарциномы имеют низкую плотность, метастазы остеогенной саркомы и аденокарциномы легкого способны образовывать элементы костной ткани, а метастазы рака щитовидной железы, молочной железы и ободочной кишки – петрификаты. Согласно данным литературы, КТ (особенно спиральная) позволяет проводить раннюю и точную диагностику легочных метастазов, размеры которых не превышает 0,5 см, особенно при их локализации под плеврой. Магнитно-резонансная томография менее информативна для выявления очагов < 3 мм и показана, когда необходимо уменьшить лучевую нагрузку, например у детей или при длительном наблюдении за онкологическими больными. Другие методы исследования (УЗИ, КТ головного мозга, радиоизотопное исследование костей, исследование опухолевых маркеров и пунктата костного мозга) позволяют установить распространение опухолевого поражения [3].

При макроскопическом исследовании операционного материала метастазы легкого довольно разнообразны. Размеры их варьируются от нескольких миллиметров (просовидное поражение – например, при меланоме и карциноме яичников) до нескольких сантиметров и более (саркома, почечно-клеточный рак). Метастазы аденокарциномы преимущественно плотно-эластичные, темно-серого цвета, с участками некрозов и кровоизлияний [3, 14]. При муцинозной аденокарциноме желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, яичника поверхность разреза опухоли влажная, вязкая, блестящая, желтоватого цвета. Метастатическая аденокарцинома толстой кишки обычно проявляется обширными некрозами с образованием полостей или без них. Метастазы плоскоклеточного ороговевающего рака сероватого цвета, имеют сухую поверхность с участками некроза. При почечно-клеточном раке узелки обычно желтоватого цвета. Метастазы саркомы и злокачественной лимфомы эластичные, серые, с блестящей поверхностью. Метастазы ангиосаркомы темно-красного цвета, поверхность разреза с кровоизлияниями, а метастазы меланомы черного цвета [3, 15].

Однако отличить первичную опухоль от вторичной, к сожалению, можно только посредством комплексного морфологического исследования. При этом иммуногистохимическое исследование и молекулярный анализ цитологического материала могут быть эффективнее рутинных гистологических методов. При метастатическом раке толстой кишки в мазках определяются пласты эпителиальных клеток с удлинёнными ядрами на фоне тканевого детрита. Дольковая аденокарцинома молочной железы также имеет достаточно четкую цитологическую картину: опухолевые клетки преимущественно однородные, маленьких размеров, с наличием цитоплазматической вакуоли и одиночными ядрами без признаков гиперхроматоза. Клетки меланомы, как правило, содержат пигмент меланин [14].

С помощью гистологического исследования препаратов достаточно убедительно диагностируется метастатическое поражение легких, однако при этом редко делается вывод о локализации первичной опухоли. При метастатических опухолях также могут встречаться одиночные эндобронхиальные полиповидные повреждения (рак молочной железы, почки), полостные образования (плоскоклеточный рак, саркома, тератома); субплевральные узелки, как правило, разбросаны участками, что симулирует пневмонию (рак поджелудочной железы, яичников). В ряде наблюдений гистологическое исследование позволяет предположить источник метастазирования. Например, картина аденокарциномы кишечного типа более характерна для рака толстой кишки. Для почечно-клеточного рака характерны гнездные скопления светлых клеток, окруженные хорошо васкуляризированной стромой [3].

Наиболее объективным методом дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей легких является иммуногистохимическое исследование. Примерно в 80 % наблюдений первичной аденокарциномы легкого определяется экспрессия фактора транскрипции TTF-1 в ядрах опухолевых клеток [16]. Аналогичная картина наблюдается при метастатической опухоли щитовидной железы, но отсутствует в опухолевых клетках аденокарцином других локализаций. Для опухолей щитовидной железы также характерна экспрессия тироглобулина. Таким образом, отсутствие экспрессии тироглобулина в TTF-1-позитивных опухолях легкого позволяет исключить метастазы опухоли щитовидной железы. При первичной аденокарциноме легкого наблюдается положительная реакция цитокератина-7 и отрицательная – цитокератина-20 [17]. При аденокарциноме толстой кишки отмечается положительная реакция с антителами к цитокератину-20, гомеобоксному гену-репрессору опухоли CDX-2 и отсутствует реакция с цитокератином-7 [18]. В метастазах опухоли молочной железы, как правило, выявляется экспрессия рецепторов эстрогенов в ядрах опухолевых клеток, которая отсутствует в первичных образованиях легкого. Опухолевые клетки почечно-клеточного рака окрашиваются цитокератинами низкого молекулярного веса, при этом в них всегда

экспрессируется виментин. При метастазах рака яичника определяется реакция с СА-125, N-кадхерином, виментином, рецепторами эстрогена и ингибином [17, 19].

При низкодифференцированной вторичной опухоли, когда результатов световой микроскопии, иммуногистохимии и электронной микроскопии недостаточно для точного диагноза, рекомендуется использовать цитогенетические методы.

Выбор метода лечения больных с метастазами в легких зависит от локализации и гистологической структуры первичной опухоли, радикальности ранее проведенного лечения, наличия или отсутствия местного рецидива, сроков выявления метастазов после лечения, количества и локализации этих метастазов в легких, состояния внутригрудных лимфатических узлов. Оперативное вмешательство при единичных и множественных метастазах в легких как компонент комплексного лечения позволяет достигнуть 5-летней выживаемости у 10–35 % больных [20, 21].

В литературе имеются лишь единичные описания одновременного выявления в легких очаговых образований различной природы. Так, *R. Higashita et al.* [5] приводят наблюдение хондроматозной гамартомы и первичного рака легкого. Чаще всего обнаруживается первичный периферический рак легкого и гамартома, причем они могут локализоваться как в пределах одной доли, так и в разных долях или в разных легких [20, 21]. Кроме того, гамартомы легкого могут сочетаться с новообразованиями других локализаций, в частности раком толстой кишки и щитовидной железы. В таких случаях важен вопрос дифференциальной диагностики гамартомы и метастатического поражения ткани легкого [22], тем более что в литературе есть указания на возможность развития метастаза непосредственно в ткани гамартомы [23].

Таким образом, выявить очаговое периферическое образование в легком позволяют современные лучевые методы исследования. Однако установить гистогенез и степень злокачественности в случае новообразования в настоящее время возможно лишь при комплексном морфологическом исследовании. Особое значение это приобретает при сочетанном поражении 1 легкого. В настоящем наблюдении в 1 доле легкого сочетались гамартома и метастаз рака щитовидной железы.

Литература

1. Вишневецкий А.А., Кармазановский Г.Г., Коков Л.С. и др. Современные возможности диагностики в торакальной хирургии. *Хирургия* 2003; 3: 92–95.
2. Вишневецкий А.А., Пикун М.Ю., Кармазановский Г.Г. и др. Вопросы диагностики малых очаговых периферических образований легких. *Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневецкого* 2007; 2: 19–37.
3. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. 113–114.
4. Bosch J.M., Wagenaar S.S., Corrin B. et al. Mesenchymoma of the lung (so called hamartoma): a review of 154 parenchymal and endobronchial cases. *Thorax* 1987; 42: 790–793.
5. Higashita R., Ichikawa S., Ban T. et al. Coexistence of lung cancer and hamartoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 49: 258–260.
6. Hess J.L. Chromosomal translocations in benign tumors: the HMGI proteins. *Am. J. Clin. Pathol.* 1998; 109: 251–261.
7. Kaye F.J. RB and cyclin dependent kinase pathways: defining a distinction between RB and p16 loss in lung cancer. *Oncogene* 2002; 21: 6908–6914.
8. Ribet M., Jaillard-Thery S., Nuttens M.C. Pulmonary hamartoma and malignancy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 611–614.
9. Poulsen J.T., Jacobsen M., Francis D. Probable malignant transformation of pulmonary hamartoma. *Thorax* 1979; 34: 557–558.
10. Zetter B.R. The cellular basis of site-specific tumor metastasis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 605–612.
11. Flint A., Lloyd R.V. Pulmonary metastases of colonic carcinoma. Distinction from pulmonary adenocarcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1992; 116: 39–42.
12. Pipitone S., Mongiovi M., Grillo R. et al. Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. *Ital. Heart J.* 2002; 3: 48–52.
13. Whitesell P.L., Peters S.G. Pulmonary manifestations of extrathoracic malignant lesions. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 483–491.
14. Silverberg S.G., DeLellis R.A., Frable W.J. et al., eds. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006.
15. Rosai J. Rosai and Askerman's surgical pathology. 9th ed. Missouri: Mosby; 2004.
16. Ng W.K., Chow J.C., Ng P.K. Thyroid transcription factor-1 is highly sensitive and specific in differentiating metastatic pulmonary from extrapulmonary adenocarcinoma in effusion fluid cytology specimens. *Cancer* 2002; 96: 43–48.
17. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006.
18. Werling R.W., Yazji H., Bacchi C., Gown A.M. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 303–310.
19. Петров С.В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей легкого, мезотелиомы. В кн.: Петрова С.В., Райхлина Н.Т. (ред.). Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Титул; 2004. 55–60.
20. Umemori Y., Ando A., Okabe K. et al. Clinical analysis of lung cancer in patients with chondromatous hamartoma. *Kyobu Geka* 1995; 48: 1061–1064.
21. Tojo Y., Bandoh S., Fujita J. et al. A case of synchronous primary lung cancer with hamartoma. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003; 41: 474–479.
22. Abe Y., Shioya S., Ohshika Y. et al. Clinicopathological study of pulmonary hamartoma with special reference to 6 patients who also had another tumor. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1996; 34: 1354–1358.
23. King T.C., Myers J. Isolated metastasis to a pulmonary hamartoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 384.

Информация об авторах

Подгорнова Марина Николаевна – младший научный сотрудник отдела патологической анатомии; тел.: (495) 236-22-81
 Дубова Елена Алексеевна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии; тел.: (495) 236-55-89
 Щеголев Александр Иванович – д. м. н., проф., зав. отделом патологической анатомии; тел.: 236-55-89; e-mail: shegolev@ix.comcor.ru

Поступила 09.02.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-006.6-02:616.441-006.6-033.2