

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 1995 г., Москва*

*Издательство «Ньюдиамед»*

Директор издательства:  
Буланова В.А.  
Зам. директора по рекламе:  
Рихард Г.С.

*Адрес редакции:*

*115446, Москва,  
Коломенский пр., 4, ГKB N 7  
Кафедра гематологии и гериатрии  
Тел./факс 8-499-782-31-09*

**E-mail: mtpndm@dol.ru**

**Internet: www.zdrav.net  
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией: Буланова В.А.

Корректор: Чайнова С.М.

Компьютерная верстка:

ООО «Электронинформ»

Установочный тираж 7000 экз.

**Индекс журнала 72767**

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 13**

**7-2007**

**(Июль)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна*

© Издательство «Ньюдиамед»

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 8,5. Заказ

Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Главный редактор П.А. Воробьев  
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

**Редакционная коллегия:**

**В.Н. Анисимов** зам. главного редактора  
(фундаментальная геронтология),  
**Е.И. Асташкин**,  
**Б.С. Брискин**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**В.Е. Ноников**,  
**Л.К. Обухова**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

**Редакционный совет:**

**Б.А. Айнабекова**  
**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гаеин** (Москва),  
**В.Г. Герасимов** (Ярославль),  
**Ф.И. Комаров** (Москва),  
**Г.П. Котельников** (Самара),  
**Х.Дж. Коэн** (Дурэм, США),  
**В.А. Насонова** (Москва),  
**В.Х. Хавинсон** (С.-Петербург),  
**А.Л. Хохлов** (Ярославль),  
**В.В. Чельцов** (Москва),  
**А.И. Яковлев** (Москва),  
**О.Г. Яковлев** (Самара)

**Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2007**

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»  
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,  
в строгом соответствии с правилами.**

***ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ***

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название статьи, название журнала, год, том, вып., стр. Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

---

Статьи следует направлять по адресу:

115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии  
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»  
E-mail: [mtprndm@dol.ru](mailto:mtprndm@dol.ru)



УДК 615.33: 616.67

## АНТИБИОТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.Е. Ноников, С.А. Евдокимова, В.Е. Маликов

*Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ*

*Ключевые слова: антибиотики, пульмонологические больные, пожилой и старческий возраст*  
*Key words: antibiotics, aged*

Антибактериальные препараты являются краеугольным камнем эффективного лечения всех инфекций нижних дыхательных путей и в первую очередь пневмоний, обострений хронической обструктивной болезни легких, нагноительных заболеваний легких. Эпидемиологическая ситуация в последние годы характеризуется [1,3,6] возросшей этиологической значимостью таких возбудителей, как микоплазма, хлами-

дии, микобактерии и значительным ростом резистентности стафилококков, пневмококков, гемофильных палочек и других грамотрицательных микроорганизмов к наиболее часто применяющимся антибиотикам. В немалой степени возрастание резистентности явилось следствием многолетнего шаблонного применения в амбулаторной практике бисептола (ко-тримоксазол) и полусинтетических тетрациклинов.

Анализ лекарственной терапии в поликлинике [2] показал, что чаще (70%) антибактериальные средства назначались по поводу инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Чаще всего врачами амбулаторного звена в 2004 г. назначались фторхинолоны (35%), доксициклин (16%), аминопенициллины (13%) и бисептол (11%). Можно предположить, что нарастание антибиотикорезистентности предопределено.

Сведения о микроорганизмах, выделенных из мокроты госпитализированных больных, представлены в табл. 1. Весьма наглядно, что пневмококк по-прежнему доминирует (52%) в качестве ведущего этиологического агента инфекций органов дыхания. Кроме пневмококка из мокроты выделялись культуры зеленеющего стрептококка (28%), гемофильных палочек (7,4%), ацинетобактер (3,5%), синегнойная палочка (3,5%), энтеробактер (2,3%), золотистый стафилококк (1,2%), энтерококки (0,8%), эпидермальный стафилококк (0,8%), гемолитический стрептококк (0,4%). Таким образом, как и в предыдущие годы, из мокроты чаще всего выделяются пневмококки, стрептококки, гемофильные палочки. Относительно высокая частота грамотрицательной флоры обусловлена тем, что среди обследованных были больные пневмонией, протекающей на фоне нейтропении после полихимиотерапии по поводу опухолей и лейкозов. Кроме того, данные микробиологического исследования включают культуры, выделенные у больных хроническим бронхитом и бронхоэктатической болезнью.

Таблица 1

**Микроорганизмы, выделенные из мокроты больных пульмонологического отделения в 2003 г.**

Микроорганизм	Частота выделения, %
Пневмококки	52,1
Стрептококк зеленеющий	28,0
Гемофильные палочки	7,4
Энтерококки	0,8
Ацинетобактер	3,5
Синегнойная палочка	3,5
Энтеробактер	2,3
Стафилококк золотистый	1,2
Стафилококк эпидермальный	0,8
Стрептококк гемолитический	0,4
Всего:	100

Таблица 2

**Некоторые данные о резистентности микроорганизмов к антибиотикам**

Микроорганизм	Частота резистентных штаммов, %						
	АМО	ТИЕН	РОЦ	ДОКС	ЭРИТ	ЦЕФ	МОК
Пневмококк	0	0,9	0,9	12,8	9,0	0	1,9
Стрептококки	0	0	4,2	21,7	25,0	0	0
Гемоф. палочки	0	0	0	*	42,0	0	0
Энтеробактер	*	0	0	20,0	*	0	40,0
Ацинетобактер	*	11	87,5	0	*	0	40,0
Синегн. пал.	*	0	62,5	100,0	*	0	14,3

Примечание. \* — Недостаточное для расчета число тестированных штаммов. АМО — амоксициллин/клавулановая кислота, ТИЕН — тиенам, РОЦ — цефтриаксон (роцефин), ДОКС — доксициклин, ЭРИТ — эритромицин, ЦЭФ — цефепим (максипим), МОК — моксифлоксацин (авелокс).

Определенный интерес представляло изучение резистентности микроорганизмов к антибиотикам, применявшимся многие годы, и препаратам, клиническое применение которых началось сравнительно недавно. Рамки статьи не позволяют рассмотреть эту проблему во всем многообразии. Часть данных, полученных в лаборатории микробиологии ЦКБ, приведена в табл. 2. Хорошо видно, что все культуры пневмококков, стрептококков, гемофильных палочек высоко чувствительны к защищенному аминопенициллину — амоксициллин/клавулановая кислота, который нами используется с 1992 г. Также высока чувствительность культур названных микроорганизмов и в отношении цефалоспоринов IV генерации — цефепима, применение которого начато с 2001 г. Стали появляться резистентные штаммы (0,9%) пневмококка к тиенаму (карбапенем) и цефтриаксону, причем к последнему оказались устойчивыми 4,2% штаммов стрептококков. Интересны данные по фторхинолону IV генерации — моксифлоксацину, который стал применяться с 2003 г. К нему чувствительны все штаммы стрептококков и гемофильных палочек, а резистентны лишь 1,9% штаммов пневмококков. Фторхинолоны III (ле-

вофлоксацин) и IV генераций важны тем, что в отличие от фторхинолонов II генерации (офлоксацин, цiproфлоксацин) способны подавлять пневмококки и стрептококки. Эти антибактериальные средства активны также в отношении внутриклеточных агентов — микоплазм и хламидий. Бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), несмотря на широкий спектр действия, внутриклеточные агенты не подавляют. К доксициклину резистентны 12,8% штаммов пневмококков и 4,2% культур стрептококков. К эритромицину резистентны 9% штаммов пневмококков, 25% культур стрептококков и 42% штаммов гемофильных палочек. Уместно заметить, что из ряда макролидов в отношении гемофильных палочек активными считаются [1,6] только азитромицин и кларитромицин.

Наиболее логичным и последовательным представляется выбор антибиотика после установления этиологического агента. Для этого применяют традиционное бактериологическое исследование мокроты с использованием элективных питательных сред и количественной оценкой выделенной микрофлоры. Для идентификации таких агентов, как микоплазма, хламидии, легионелла используются серологические методы. Это реакция связывания комплемента, реакция непрямой иммунофлюоресценции и тест ELISA. Следует отметить, что даже использование всех перечисленных методов обеспечивает этиологическую диагностику пневмонии лишь у 50–60% больных [6].

В амбулаторных условиях антибактериальные препараты лицам пожилого и старческого возраста чаще назначаются при остром бронхите, обострении хронической обструктивной болезни легких и реже — больным пневмонией, которые обычно госпитализируются.

Антибиотики применяют при лечении 60–80% больных острым бронхитом. Практических тестов для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций нет. Из мокроты при остром бронхите чаще (более 45%) выделяют культуры *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella cat.* В последние годы возросла этиологическая значимость *Myc. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*. Из всех лекарственных средств при остром бронхите антибактериальные средства вызывают наиболее благоприятный эффект [7]. При лечении острого бронхита могут

использоваться амоксициллин, усиленный ингибиторами бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам), макролиды и фторхинолоны (предпочтительно III–IV генераций). Представляет интерес новый режим дозирования азитромицина (зитромакс-ретард), когда курс лечения заключается в однократном приеме 2,0 г препарата. Это лечение отличается хорошей эффективностью, высокой комплаентностью, уменьшением побочных эффектов.

Причиной обострения хронической обструктивной болезни легких чаще всего являются такие инфекционные агенты, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella cat.*, *Myc. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*. На протяжении многих лет при лечении обострений хронического бронхита (хронической обструктивной болезни легких) широко применялись аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), тетрациклины, бисептол, хлорамфеникол (левомицетин). Эффективность этих препаратов доказана статистически [8]. В последние годы в многочисленных исследованиях доказана эффективность макролидов и фторхинолонов. Учитывая региональные особенности резистентности микрофлоры к антибиотикам, целесообразно применять амоксициллин, усиленный ингибиторами бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам), макролиды (активные в отношении гемофильных палочек), фторхинолоны (предпочтительно последних генераций). Менее эффективны доксициллин и бисептол. Левомицетин в амбулаторной практике применяется редко из-за необходимости контроля за лейкоцитарной формулой (возможность агранулоцитоза). Выбор лекарственных средств может основываться на анализе клинических ситуаций, хотя иногда, при удовлетворительном состоянии пациента, допустимо отложить начало лечения до получения результатов микробиологического исследования.

Практически важно, что показания для назначения антибактериальной терапии определяются при наличии двух из перечисленных признаков (*N. Anthonisen's criteria*): увеличение объема отделяемой мокроты, появление гнойной мокроты, усиление одышки.

Если установлен диагноз пневмонии, требуется практически немедленное решение о начале антибактериальной терапии и выборе препарата первого ряда. Поэтому начальная антибактериальная терапия является эмпирической,

так как врач ориентируется на собственный опыт и знания, а не на доказательные результаты бактериологических и серологических исследований.

Эмпирический выбор антибиотика для лечения пневмонии обычно осуществляется после анализа клинической ситуации, потому что в однотипных условиях часто встречаются одни и те же агенты. Внебольничную пневмонию чаще вызывают *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или их ассоциации, соответственно на эти возбудители и должна быть ориентирована терапия. Весьма активными могут быть ампициллин и амоксициллин, особенно в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, а также цефалоспорины III и IV поколений. В последние годы частота пневмонии, вызванной внутриклеточными агентами (*Myc. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *Legionella sp.*) у лиц пожилого и старческого возраста возросла до 10–15%. По нашим данным, так называемые атипичные пневмонии у пожилых лиц чаще вызываются *Myc. pneumoniae*, в 2–5 раз реже идентифицируется *Chl. pneumoniae*. Легионеллезные пневмонии у пожилых лиц в нашей стране развиваются казуистически редко. Все эти внутриклеточные агенты лучше всего подавляются макролидами. Интерес представляют фторхинолоны III и IV поколений, которые способны подавлять все перечисленные патогены [1,3,5,6].

В случаях пневмонии тяжелого течения, особенно с бактериемией, полиорганной недостаточностью, внелегочными очагами инфекции, лечение должно начинаться [1,5,6] с внутривенного применения антибиотиков наиболее широкого спектра действия (карбапенемы, фторхинолоны) или сочетания цефалоспоринов III–IV поколений с макролидами.

Пневмонии, вызванные пневмоцистами, наиболее часто развиваются у больных ВИЧ-инфекцией, и наиболее эффективным средством для их лечения является ко-тримоксазол (бисептол). В клинической практике пневмоцистные пневмонии встречаются также у лиц, получавших кортикостероиды и иммунодепрессанты по поводу онкологических, гематологических заболеваний и диффузных болезней соединительной ткани.

При внутрибольничной пневмонии наиболее частыми возбудителями являются грамотрицательные палочки и стафилококки. Пневмония,

развившаяся после торако-абдоминальных вмешательств, и аспирационные вызываются, как правило, грамотрицательными палочками и (или) анаэробами. Предпочтительны для лечения таких инфекций сочетания метронидазола с цефалоспоридами II–III поколений или ципрофлоксацином. При коме и черепно-мозговых травмах возможна монотерапия цефалоспорином III поколения или ципрофлоксацином, а также сочетание двух антибиотиков – цефалоспорином II–III поколения с аминогликозидами.

Наиболее сложна для терапии пневмония, развившаяся у лиц, длительно находящихся в стационаре, получавших повторную антибиотикотерапию, и в случае продолжительной ИВЛ. В этих случаях значительно возрастает этиологическая значимость синегнойной палочки и внутрибольничной флоры – тех же грамотрицательных палочек и стафилококков, но резистентных ко многим антибиотикам. Поэтому лечение подобных пневмоний, как правило, проводится исключительно внутривенным применением антибиотиков резерва (меронем, тиенам, ванкомицин), или препаратами, активными в отношении синегнойной палочки, или сочетанием антибактериальных средств. Этот же подход соблюдается и при лечении пневмонии, возникшей у больных с нейтропенией или тяжелыми иммунодефицитами.

Назначение сочетаний антибиотиков оправдано при лечении пневмонии тяжелого и крайне тяжелого течения, когда возбудитель не уточнен и тяжесть состояния, особенно при вторичной пневмонии, не оставляет времени для традиционной оценки эффективности терапии. Целесообразны сочетания пенициллинов и цефалоспоринов с аминогликозидами. Метронидазол сочетают с антибиотиками при вероятной анаэробной инфекции. За рубежом широко рекомендуются [6] сочетания цефалоспоринов с макролидами и аминогликозидов с ципрофлоксацином.

В большинстве случаев антибиотики назначаются в среднетерапевтических дозах. Уменьшение доз препаратов допустимо только при почечной недостаточности, в зависимости от степени которой редуцируется доза. При лечении септической или осложненной пневмонии нередко используются высшие дозы антибактериальных средств.

В отделении пульмонологии ЦКБ при лечении бронхолегочных инфекций у лиц старше

60 лет в последние годы использовались антибактериальные препараты практически всех групп [4], кроме незащищенных пенициллинов, сульфаниламидов, линкозамидов. Чаще всего (38%) использовались бета-лактамы антибиотиков. Из них преимущественно назначались цефалоспорины III поколения (обычно это был цефотаксим изредка – цефтриаксон). В 4 раза реже использовался цефалоспорин IV поколения цефепим, который применялся при септическом течении пневмонии и тяжелых инфекциях на фоне нейтропении. Дорогостоящий карбапенем – меропенем назначался в 50 раз реже цефалоспоринов.

Антибиотики-макролиды также применялись широко (27,3%) и использовались 5 пероральных препаратов, из которых чаще всего применялся азитромицин. Значительная частота назначения макролидов объясняется подъемом заболеваемости хламидийной и микоплазменной инфекциями, а также широким использованием сочетаний макролидов с бета-лактамами антибиотиками при невозможности этиологической расшифровки пневмоний.

В отделении применялись фторхинолоны II поколения (13,7%) и препараты III–IV поколений – левофлоксацин и моксифлоксацин (3,5%). Эти лекарственные средства чаще всего применялись перорально. При тяжелом течении пульмонологии и сепсисе фторхинолоны использовались внутривенно, а у 33% больных, получавших лечение этими антибактериальными средствами, – использовался режим ступенчатой терапии (ципрофлоксацин и таваник).

Доксициклин назначался при подозрении на хламидийную инфекцию или как альтернативное средство при поливалентной аллергии.

При нагноительных заболеваниях легких (бронхоэктазы, абсцесс, осложненный поликистоз) использовались производные нитроимидазола, применявшиеся внутривенно, перорально и в режиме ступенчатой терапии.

Левомецетин применялся перорально при лечении обострений хронического бронхита (хронической обструктивной болезни легких).

Гликопептиды (эдицин) использовались исключительно при стафилококковом сепсисе.

Обычная продолжительность антибиотикотерапии бактериальных пневмоний 7–10 дней. Срок терапии может быть сокращен до 3–5 дней, если используется азитромицин. При микоплаз-

менных и хламидийных пневмониях антибиотики применяются 10–14 сут, а при легионеллезных инфекциях – не менее 14 дней (21 день – если легионеллез протекает на фоне любого иммунодефицита).

Эффективность проводимой терапии оценивают через 48–72 ч после ее начала. В этот период лечение не изменяется, если состояние пациента не ухудшилось [1,3,5,6]. Если делается вывод о неэффективности терапии, проводится коррекция лечения, причем наиболее целесообразно применить антибиотик более широкого спектра действия или препарат из другого класса антибактериальных средств. Малая эффективность антибактериальной терапии может быть обусловлена также септическим течением пневмонии и развитием таких осложнений, как абсцедирование или эмпиема плевры.

Иногда коррекция антибактериальной терапии необходима не из-за неэффективности препарата, а в связи с развитием побочных эффектов. Отмена применяемого антибиотика необходима во всех случаях развития аллергических реакций. Если в этот период продолжение химиотерапии необходимо (нередко аллергические реакции возникают на 6–7-й день лечения), то следует продолжать лечение препаратами других групп. В частности, если возникла реакция на пенициллины, то рискованно продолжать лечение любым бета-лактамом антибиотиком (цефалоспорины, карбапенемы). При токсическом побочном эффекте производится замена препарата на антибиотики, которым не свойственны развившиеся нежелательные явления.

Стремление обеспечить высокую эффективность лечения при уменьшении его стоимости и сокращении числа инъекций привело к созданию программ ступенчатой (step-down) терапии. При использовании этой методики [1,3,6] лечение начинается с внутривенного или внутримышечного введения антибиотика. При достижении клинического эффекта, через 2–3 дня от начала терапии применяют антибиотик внутрь. Высокая эффективность подобной методики сочетается со снижением стоимости лечения на 30–60% не только вследствие различной цены на парентеральные и таблетированные препараты, но и за счет уменьшения расхода шприцев, капельниц, стерильных растворов. Такая терапия легче переносится пациентами и реже сопровождается побочными эффектами. В нашей

практике в режиме ступенчатой терапии применялись цефалоспорины и фторхинолоны.

При антибактериальной терапии больных пожилого и старческого возраста следует учитывать аллергологический анамнез и возможные побочные эффекты. При использовании сочетания антибиотиков вероятность некоторых побочных эффектов повышается. Так усиливается нефротоксичность, свойственная аминогликозидам, фторхинолонам и цефалоспорином в высоких дозах. Соответственно любые сочетания этих антибактериальных средств увеличивают вероятность побочного токсического эффекта. Следует помнить и о редких побочных явлениях: нейромускулярный блок при использовании аминогликозидов, судорожные приступы у лиц с поражением ЦНС при лечении фторхинолонами. Массивная и (или) продолжительная антибактериальная терапия может сопровождаться дисбактериозом и грибковой суперинфекцией.

Свойственная пожилым людям полиморбидность и необходимость применения лекарственных средств по поводу фоновых заболеваний ориентируют врача на оценку возможного взаимодействия препаратов разных групп. Так при лечении аминогликозидами возрастает нефротоксичность, если больной получает фуросемид, а эффект аминогликозидов снижается на фоне приема дигоксина. Антациды снижают эффект тетрациклинов и фторхинолонов. При одновременном применении фторхинолонов и кортикостероидов увеличивается вероятность редкого побочного эффекта — разрыва ахиллова сухожи-

лия. Одновременное лечение цефалоспорином и мочегонными увеличивает риск нефротоксичности. При использовании цефалоспоринов или метронидазола следует предупреждать больных об абсолютном запрете на прием алкоголя из-за опасности развития антабусной реакции.

Рациональная антибактериальная терапия больных пожилого и старческого возраста подразумевает не только выбор эффективного препарата, его доз и схемы лечения, но и умение избежать побочных эффектов, связанных как с антибиотиком, так и другими лекарственными средствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.:Ремедиум; 2001. 473.
2. Мун Г.М. Антибактериальные средства в практике врача поликлиники. Клинический вестник 2005; 1: 20-23.
3. Ноников В.Е. Патогенетическая терапия пневмоний. Русский медицинский журнал 2004; 12(12): 1193-1195.
4. Ноников В.Е., Маликов В.Е., Евдокимова С.А., Лукашова Л.Е., Колобакина И.В. Антибиотики в пульмонологии. Кремлевская медицина — клинический вестник 2005; 1: 20-23.
5. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации; 2002. 126.
6. Bartlett J. Pocket Book of Infectious Disease Therapy Lippincott Williams and Wilkins. 2004. 352.
7. Fahey T. et al. Cochrane Database. 2006. issue 2.
8. Graham V. et al. Antibiotics for Acute Asthma. Cochrane Database. 2006. issue 2.

Поступила 01.06.2007



УДК 616.12:616.2

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

А.В. Суворов, И.В. Колюхова, М.А. Суворов

*Нижегородская государственная медицинская академия*

**Изучены особенности нарушения ритма сердца и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем (125 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой) в зависимости от клинико-функционального класса, определены основные факторы их риска. Сочетание хронического легочного сердца с ИБС увеличивает вероятность аритмий.**

*Ключевые слова: ритм сердца, хронические заболевания легких, клинико-функциональный класс*  
*Key words: rhythm heart, chronic pulmonary heart, clinical-functional class*

В большинстве стран мира в последние десятилетия отмечается рост хронических обструктивных заболеваний легких – основной причины хронического легочного сердца. В экономически развитых странах хронические обструктивные болезни легких прочно занимают 3–4-е место как причина смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, иногда травматизму [2,3,7].

По данным комитета экспертов ВОЗ, у более 50% больных хроническими обструктивными болезнями легких они осложняются развитием легочного сердца [3,6,12,13]. По распространенности и частоте летального исхода в последние годы оно находится почти на одном уровне с заболеваниями сердца другой этиологии и занимает 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [1,14]. Актуальность проблемы заключается в том, что у многих больных смерть наступает внезапно.

В мировой литературе единое мнение о частоте и структуре нарушений ритма сердца у больных с хроническим легочным сердцем отсутствует [8,9,10,11]. В отечественных источниках имеются лишь единичные и противоречивые публикации по данному вопросу [4,5]. Ю.С. Лысый [4] выявил нарушения ритма у 96,8% обследованных больных, Т.С. Химочко [11] – суправентрикулярные нарушения ритма сердца у 64–100% больных, желудочковые – у 18–72% больных в зависимости от степени дыхательной недостаточности. В настоящее время в литературе нет данных относительно частоты аритмий в зависимости от клинико-функционального класса хронического легочного сердца.

Цель исследования: изучить характер и частоту нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем в зависимости от клинико-функционального класса.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 125 человек с хроническим легочным сердцем, мужчин — 94, женщин — 31 в возрасте от 36 до 76 лет (средний возраст  $57,3 \pm 0,89$  года). Хронический обструктивный бронхит был диагностирован у 92 больных, бронхиальная астма — у 31 человека, бронхоэктатическая болезнь в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом — в 2 случаях. У 12 пациентов (5,6%) имело место сочетание различной легочной патологии. Длительность заболевания составила в среднем  $15 \pm 2,6$  года.

Все пациенты по течению хронического легочного сердца были разделены на 4 клинико-функциональных класса (КФК): I КФК — 10 больных, II — 44, III — 40, IV — 31 человек. Клинико-функциональный класс пациента определяли после комплексного обследования (анамнез, физикальный осмотр, исследование функции внешнего дыхания, ЭхоКГ для определения гипертрофии и дилатации правого желудочка).

Все больные были разделены на две основные группы: А — наличие легочного сердца без сопутствующей ИБС — 80 человек и В — сочетание легочного сердца с ИБС — 45 больных стенокардией напряжения II–III функционального класса. Для изучения нарушений ритма и проводимости обследовали 14 практически здоровых лиц без сопутствующей легочной патологии (контрольная группа).

Всем больным проведено стандартное клиническое обследование (жалобы, анамнез, физикальный осмотр, определение степени дыхательной недостаточности). Больным проводили общий анализ крови, рентгенографию грудной клетки, определение функции внешнего дыхания, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ с регистрацией систолического давления в легочной артерии, определяли кислотно-основное состояние крови (Кос).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Спиротон» (Россия). Спирографическое исследование включало определение жизненной емкости легких и бронхиальной проходимости, которая оценивалась по результатам исследования форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, индекса Тиффно, мгновенной и средней скорости выдоха на уровне 25, 50, 75%. Пиковую скорость выдоха определяли с помощью пикфлоуметра, показатели нормы — по специальным нормограммам в зависимости от массы тела, пола и возраста пациента.

Эхокардиографическое исследование проведено у всех пациентов на эхокардиографе «SIM 5000+» (Италия), с акцентом на визуализацию правых отделов сердца: определяли размер правого желудочка, толщину миокарда его передней стенки, а также фракцию выброса левого желудочка, конечно-систолический и конечно-диастолический его размер, толщину межжелудочковой перегородки. Ги-

пертрофией правого желудочка считали, когда толщина его передней стенки превышала 5 мм. Систолическое давление в легочной артерии определяли у 70 пациентов при доплерографической эхокардиографии.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проведено 125 больным и у 14 человек из контрольной группы. Для унификации оценки нарушений сердечного ритма использовались шкала градации желудочковых экстрасистол, предложенная Lowy и Wolf (1971).

Определяли показатели кислотно-основного состояния: активный pH, парциальное напряжение кислорода ( $pO_2$ ), парциальное напряжение углекислого газа ( $pCO_2$ ), содержание натрия и калия в сыворотке крови у 52 больных.

Данные суточного мониторирования нарушений ритма сердца и проводимости по степени значимости оценивали по 3-балльной шкале с использованием принципа Bigger, причем максимальный балл имели прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости. Клинические изменения оценивали также по 3-балльной шкале: 0 — норма, 1 — изменения незначительные, 2 — умеренные, 3 — выраженные клинические изменения.

Определяли корреляцию между патогенетическими факторами и различными видами аритмий.

Для статистической обработки данных применяли лицензионные математические программы «Статдиз» и «Статграфик».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения особенностей хронического легочного сердца в зависимости от выраженности патологии всех больных мы разделили на 4 клинико-функциональных класса, используя принципы, предложенные В.П. Сильвестровым. Критериями отнесения к определенному классу были: наличие дыхательной недостаточности I, II или III степени, изменение показателей функции внешнего дыхания, наличие гипертрофии и дилатации правого желудочка, легочной гипертензии, декомпенсация сердечной деятельности и ее обратимость.

Мы сопоставили изменения показателей функции внешнего дыхания, ЭхоКГ и кислотно-основного состояния крови в зависимости от клинико-функционального класса. У 50% больных I КФК все показатели функции внешнего дыхания находились в пределах возрастной нормы, у остальных отмечались легкие рестриктивные нарушения. При II КФК регистрировались умеренные нарушения ЖЕЛ и ФЖЕЛ ( $67,62 \pm 2,43$  и  $65,32 \pm 2,52\%$  соответственно). Наблюдалась тенденция к снижению этих показателей у пациентов III КФК ( $59,87 \pm 2,66$  и  $49,52 \pm 2,79\%$  соответственно) и IV КФК

( $45,67 \pm 3,8$  и  $65,32 \pm 2,52\%$  соответственно). Показателем бронхиальной обструкции в настоящее время является  $ОФВ_1$ . У больных I класса он находился в пределах нормы ( $90,77 \pm 3,73\%$ ), при II отмечалась умеренная бронхиальная обструкция ( $65,8 \pm 2,06\%$ ), а при III и IV — значительные обструктивные нарушения ( $47,8 \pm 3,34$  и  $37,1 \pm 4,01\%$  соответственно), причем этот показатель достоверно уменьшался от I к IV классу ( $p = 0$ ).

Одним из основных критериев отнесения больного к определенному классу были переднезадний размер правого желудочка и толщина его передней стенки. У пациентов I, II класса эти показатели находились в пределах нормы, у больных II класса — на уровне ее верхней границы: переднезадний размер —  $24,78 \pm 0,51$  мм, толщина стенки —  $4,46 \pm 0,12$  мм. Гипертрофия и дилатация правого желудочка появилась у больных III класса и существенно нарастала к IV (при III переднезадний размер —  $31,01 \pm 0,5$  мм, при IV —  $35,06 \pm 1,97$  мм,  $p = 0,0002$ ). Состояние левых отделов сердца у пациентов I—III класса соответствовало норме, и лишь у пациентов IV КФК конечно-систолический размер левого желудочка был выше нормальных значений ( $40,91 \pm 1,35$  мм), наблюдалась общая тенденция к нарастанию этих показателей по мере увеличения класса, также от II к IV нарастала толщина межжелудочковой перегородки. Отмечалось значимое уменьшение фракции выброса от I к IV классу: от  $63,7$  до  $48,5\%$  ( $p = 0$ ). Изменения левых отделов сердца можно связать с сопутствующим у ряда больных кардиосклерозом, со смещением межжелудочковой перегородки при ее гипертрофии либо дилатации правого желудочка на фоне повышенного давления в нем, метаболическими нарушениями в условиях гипоксии. Мы не определили высокого систолического давления в легочной артерии у больных с хроническим легочным сердцем. У больных I класса этот показатель был в пределах нормы ( $14,37 \pm 0,798$  мм рт.ст.) и повышался у пациентов IV класса до  $37,93 \pm 2,04$  мм рт.ст., значимость различий между III и IV классом была недостоверной ( $p = 0,056$ ). Наши данные согласуются с таковыми ряда исследований — данный показатель редко превышает  $50$  мм рт.ст., но ни у одного больного III, IV класса не было его нормальных цифр.

При исследовании кислотно-основного состояния отмечался смешанный ацидоз у пациентов III класса ( $pH = 7,33 \pm 0,01$ ,  $pO_2 = 38,75 \pm 1,52$  мм рт.ст.,  $pCO_2 = 49,23 \pm 1,42$  мм рт.ст.)

и нарастание его при легочно-сердечной декомпенсации у больных IV КФК ( $pH = 7,26 \pm 0,01$ ,  $pO_2 = 34,01 \pm 1,51$  мм рт.ст.,  $pCO_2 = 62,8 \pm 2,85$  мм рт.ст.). Нормальный уровень калия в сыворотке крови был у больных I и II класса и достоверное уменьшение его при III и IV ( $3,39 \pm 0,004$  ммоль/л и  $3,08 \pm 0,12$  ммоль/л соответственно,  $p = 0,028$ ). Концентрация натрия соответствовала норме, но у пациентов IV класса была на уровне верхней границы ( $145,5 \pm 1,89$  ммоль/л), что можно связать с известным фактом нарастания компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы параллельно увеличению гипоксии и задержке натрия и воды.

При изучении нарушений ритма и проводимости у больных без сопутствующей ИБС (группа А) при холтеровском мониторировании они составили  $95\%$ , только у 4 человек мы не зарегистрировали изменений на ЭКГ, а в контрольной группе здоровых лишь в  $7,1\%$  случаев была редкая монотопная желудочковая экстрасистолия. Суправентрикулярные нарушения ритма диагностированы у  $92,5\%$ , а желудочковые — у  $65\%$  больных. В  $68,75\%$  случаев сочеталось несколько видов аритмий и блокад. Частота аритмий и блокады нарастала по мере увеличения клинико-функционального класса: I — у  $80\%$ , II — у  $93,3\%$ , III и IV — у  $100\%$  пациентов.

При сопутствующей ИБС (группа В) отмечалась тенденция к нарастанию желудочковых нарушений ритма (группа В —  $91,1\%$ , группа А —  $65\%$ ), большой процент желудочковой экстрасистолии высоких градаций ( $64,4$  и  $32,5\%$ ) (таблица). Суправентрикулярная аритмия примерно одинаково часто регистрировалась в обеих группах (группа А —  $92,5\%$ , группа В —  $91,1\%$ ), но в группе А преобладали редкие монотопные суправентрикулярные экстрасистолы ( $37,5\%$ ), а в группе В достоверно чаще отмечали групповые и парные ( $22,2$  и  $13,75\%$ ) и чаще регистрировалась транзиторная суправентрикулярная тахикардия. Постоянная форма фибрилляции предсердий чаще регистрировалась в группе В ( $13,3$  и  $7,5\%$ ). Среди нарушений проводимости преобладала внутривентрикулярная монофасцикулярная блокада, в группе А отмечали преимущественно нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса, что многие авторы связывают с гипоксией, а у больных с сопутствующей ИБС чаще поражалась передняя ветвь левой ножки пучка Гиса, что свидетельствует о более серьезном органическом поражении миокарда.

**Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных группы А и В**

Вид аритмии	Группа А, n = 80, %		Группа В, n = 45, %	
	Число	Процент	Число	Процент
1. Суправентрикулярная аритмия:	74	92,5	41	91,1
монотонные редкие СЭ	30	37,5	9	20
частые	10	12,5	5	11,1
политонные	16	20	11	24,4
групповые и парные	11	13,75	10	22,2
Суправентрикулярная тахикардия	15	18,75	16	35,6
Фибрилляция предсердий постоянная	6	7,5	6	13,3
Фибрилляция предсердий пароксизмальная	2	2,5	3	6,7
2. Желудочковые аритмии:	52	65	41	91,1
монотонные редкие ЖЭ	21	26,25	11	24,4
частые	5	6,25	2	4,4
политонные	16	20	17	37,8
групповые и парные	10	12,5	12	26,6
Желудочковая тахикардия	5	6,25	4	8,9
3. Нарушения проводимости:	19	23,75	7	15,6
синоаурикулярная блокада	—	—	1	2,2
атриовентрикулярная блокада	2	2,5	1	—
Миграция водителя ритма	2	2,5	3	6,7
Сочетанные нарушения	55	68,75	42	93,3

Примечание. СЭ и ЖЭ — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы.

При изучении нарушений ритма и проводимости мы использовали корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена и определяли наиболее значимую взаимосвязь между патогенетическими факторами и их влияние на развитие аритмии. Частые, а также политонные и групповые суправентрикулярные экстрасистолы имели значимую положительную корреляцию с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = 0,288$ ,  $p = 0,039$ ), толщиной стенки правого желудочка ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,007$ ), концентрацией натрия в крови ( $r = 0,421$ ,  $p = 0,002$ ) и отрицательную корреляцию с рядом показателей функции внешнего дыхания, такими, как ЖЕЛ ( $r = -0,291$ ,  $p = 0,037$ ), ФЖЕЛ ( $r = -0,297$ ,  $p = 0,033$ ), объемом форсированного выдоха в 1-ю секунду ( $r = -0,338$ ,  $p = 0,014$ ), значением рН ( $r = -0,336$ ,  $p = 0,015$ ). Желудочковые экстрасистолы III–IV класса имели отрицательную связь с показателями функции внешнего дыхания и рН ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,002$ ). При увеличении переднезаднего размера правого желудочка, толщины его стенки и систолического давления в легочной артерии нарастала частота желудочковых экстрасистол высоких градаций. Тахисистолическая форма фибрилляции пред-

сердий имела тесную связь с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = 0,302$ ,  $p = 0,03$ ), а пароксизмальная форма — значимую связь с показателями кислотно-основного состояния.

**ВЫВОДЫ**

Нарушения ритма и проводимости сердца встречаются почти в 100% случаев хронического легочного сердца, частота аритмии нарастает от I к IV классу за счет суправентрикулярной аритмии. При сочетании легочного сердца с ИБС преобладают желудочковые аритмии и нарушения проводимости по левой ножке пучка Гиса. В обеих группах у пациентов IV класса часто регистрировалась фибрилляция предсердий, чаще, чем при других классах, и в 2 раза увеличивалась у больных с сопутствующей ИБС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александров О.В. Вопросы классификации, лечения хронического легочного сердца. Рос. мед. журн. 1998; 6: 60-62.
2. Антонов Н.С., Сутолова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чу-чалаина, М.; 1998. 66-82.
3. Бережницкий М.Н., Киселева А.Ф., Бигарь П.П., Дземан М.И. Хроническое легочное сердце. Киев: Здоровье; 1991. 150.
4. Гроссу А.А., Штырбул А.А., Шевченко Н.М. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: (Обзор). Тер. арх. 1988; 12: 133-136.
5. Добротворская Т.Е., Химочко Т.Г., Орлова О.П., Гордина О.В. Хроническое легочное: результаты суточного мониторирования ЭКГ. Вопросы кардиологии: Тез. докл. I съезда кардиологов Казахстана. Алма-Ата; 1991. 81.
6. Задюченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. Русск. мед. журнал. 1996; 4(12): 9-14.
7. Казанбиев Н.К. Декомпенсированное легочное сердце. Актуальные вопросы лечения. Клин. мед. 1996; 4: 11-14.
8. Лысый Ю.С. Нарушение сердечного ритма у больных с хроническим легочным сердцем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1999.
9. Сильверстов В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н. и др. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования прогрессирования. Тер. арх. 1991; 3: 103-108.
10. Суворов А.В., Конохова И.В. Нарушения ритма и проводимости у больных хроническим легочным сердцем, основные факторы риска их возникновения. Нижегородский мед. журн. 2002; 4: 10-14.
11. Химочко Т.Г. Нарушения ритма сердца и эффективность антиаритмических препаратов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1992. 22.
12. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. Медицинское информационное агентство. СПб.; 1996. 568.
13. American Thoracic Society Guidelines for pulmonary rehabilitation. Amer. Rev. Resp. Dis. 1981; 124: 663-666.
14. Buist A.S. Risk factor for COPD. Europ. Respir. Rev. 1996; 6(39): 253-258.

Поступила 20.05.2007

## ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ГЕМОДИНАМИКУ И ВЕНТИЛЯЦИЮ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов

*Нижегородская государственная медицинская академия*

Наблюдались 52 больных в возрасте старше 60 лет с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК и хронической обструктивной болезнью легких. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от индекса массы тела. 36 пациентов наблюдались в течение 48 мес, чтобы определить выживаемость и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Увеличение индекса массы тела усугубляло гемодинамические сдвиги, особенно прогрессирование артериальной гипертензии. Имело место ухудшение структурных показателей сердца, прежде всего дилатация левого предсердия. При высоком индексе массы тела прослеживается тенденция к более частым сердечно-сосудистым осложнениям.

*Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, пожилой больной*  
*Key words: ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary diseases, aged*

Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца широко распространены, часто встречаются в пожилом возрасте и могут сочетаться по принципу взаимного отягощения [1,2,4,5].

Ожирение, в свою очередь, является значимой социально-медицинской проблемой и может негативно влиять на течение как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологии. Известно, что избыточная масса тела повышает риск артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, ИБС, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3,6]. Ожирение сопряжено также с нарушением функции дыхательной системы, в том числе с ослаблением силы дыхательных мышц, снижением функциональной жизненной емкости легких, с альвеолярной гиповентиляцией и обструктивным апноэ во время сна.

Ведение больных с ИБС, хронической обструктивной болезнью легких и ожирением является сложной клинической задачей, особенно в гериатрической практике. Пожилой возраст ассоциируется с дополнительным сердечно-сосудистым риском, с морфофункциональными изменениями бронхолегочной системы (редукция капиллярного русла, сенильная эмфизема, фибротические изменения дыхательных путей, ригидность грудной клетки и снижение силы сокращений дыхательной мускулатуры, изменение дыхательных объемов и др.), а также с увеличением количества жира в организме [3].

Рациональная терапия пожилого больного с сочетанной патологией должна основываться на учете всех характерных гемодинамических и вентиляционных нарушений, которые в настоящее время изучены еще не достаточно.

Целью работы стало определение структурно-функциональных нарушений миокарда, гемодинамических и вентиляционных сдвигов у пожилых больных с сочетанием ИБС, стабильной стенокардии II–III ФК и хронической обструктивной болезни легких легкой и средней тяжести.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 52 больных в возрасте 60 – 80 лет с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК и хроническим обструктивным бронхитом легкого или среднетяжелого течения вне обострения. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) больные были разделены на 3 группы. В 1-ю вошли пациенты с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, 26 человек, или 50%), во 2-ю – с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, 14 больных, 26,9%), в 3-ю – с ожирением (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более, 11 больных, 21,1%). Недостаточная масса тела была у одной больной (2%), которую в дальнейшее исследование не включили. Средний ИМТ в группах составил соответственно  $22,7 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>,  $26,9 \pm 0,33$  кг/м<sup>2</sup> и  $32,8 \pm 0,69$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,00001$ ). Средний возраст пациентов по группам статистически значимо не различался ( $70,4 \pm 1,39$ ,  $67,5 \pm 1,76$  и  $69,0 \pm 1,96$  года;  $p = 0,47$ ). Исходно группы были близки по половому составу (мужчин и женщин в 1-й группе 16 (61,5%) и 8 (38,5%), во 2-й – 10 (71,4%) и 4 (28,6%), в 3-й – 7 (63,6%) и 4 (36,4%), по частоте артериальной гипертензии 15 (57,7%), 9 (64,3%) и 7 (63,3%)), по средним функциональным классам стенокардии ( $2,4 \pm 0,18$ ,  $2,7 \pm 0,26$ ,  $2,5 \pm 0,30$ ,  $p = 0,86$ ) и сердечной недостаточности ( $2,5 \pm 0,16$ ,  $2,7 \pm 0,26$ ,  $2,45 \pm 0,25$ ,  $p = 0,52$ ), по степени тяжести обструктивной болезни легких (в среднем  $2,1 \pm 0,11$ ,  $2,1 \pm 0,26$ ,  $2,2 \pm 0,25$ ,  $p = 0,63$ ). Можно заключить, что группы были сопоставимы по ряду показателей, характеризующих тяжесть сердечной и легочной патологии, но статистически значимо отличались по величине индекса массы тела.

Всем больным проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, а также Эхо-КГ на аппарате SIM-7000 CFM («Esoate Biomedica», Италия и «Росбиомедика», Россия). Оценивались следующие показатели: фракция выброса левого желудочка в автоматическом режиме по методу L. Techholz, конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка, размер левого предсердия и их индексы, переднезадний размер правого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Масса миокарда левого желудочка вычислялась по формуле R. Devereux и соавт. Рассчитывался индекс массы миокарда. Количественная оценка гипертензии ма-

лого круга проводилась с расчетом среднего давления в легочной артерии по формуле A. Kitabatake. Тип диастолической дисфункции определяли с учетом максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка и расчета отношения E/A. Рассчитывали общее периферическое сопротивление, среднее артериальное давление (срАД), минутный объем кровообращения. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Спиросифт-3000» (Япония).

Наблюдались в дальнейшем в течение 48 мес 36 больных. Анализировали общую выживаемость и частоту сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт).

При статистическом анализе использовали методы Каплана-Майера, Кокса и Гехана для анализа выживаемости,  $\chi^2$  для сравнения качественных показателей, Крускала-Уоллиса при сравнении количественных показателей в трех группах, коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о параметрах, характеризующих состояние структуры и функции сердца, центральной и легочной гемодинамики, представлены в табл. 1.

При нарастании массы тела у пожилых больных, особенно у пациентов с ожирением, показатели системной гемодинамики характеризовались статистически значимым увеличением среднего АД в сочетании с недостоверным возрастанием минутного объема кровообращения и небольшим снижением общего периферического сопротивления (3-я группа). Поскольку любое увеличение массы тела должно сопровождаться повышением сердечного выброса и объема циркулирующей крови для удовлетворения растущих метаболических потребностей организма, тенденция к нарастанию АД и минутного объема кровообращения выглядят закономерными.

В то же время при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) увеличение сердечного выброса на фоне ожирения обычно ассоциируется со снижением периферического сопротивления [3]. Судя по полученным данным, у пожилых больных с сочетанием ИБС и обструктивной болезни легких этот гемодинамический эффект выражен слабо, и снижение общего периферического сопротивления не является статистически и клинически значимым. По-видимому, этот факт объясняется наличием системной гипертензии у значительного числа больных с кардиальной и бронхообструктивной патологией.

Структурно-функциональные параметры сердца и показатели гемодинамики у больных 1-й, 2-й и 3-й групп наблюдения

Показатель	Группа			
	1-я, n = 26	2-я, n = 14	3-я, n = 11	p
СрАД, мм рт.ст.	97,7 ± 1,79	98,1 ± 3,29	106,8 ± 2,38	0,021
МОК л/мин	5,0 ± 0,40	4,6 ± 0,47	5,45 ± 0,58	0,48
ОПСС дин*	1783,7 ± 123,60	2123,8 ± 342,49	1721,7 ± 196,0	0,32
ФВЛЖ, %	51,8 ± 2,2	44,5 ± 2,8	40,0 ± 3,9	0,018
ИЛП, см/м <sup>2</sup>	2,32 ± 0,071	2,24 ± 0,112	2,22 ± 0,09	0,61
ТМЖП, см	1,19 ± 0,061	1,25 ± 0,050	1,3 ± 0,078	0,28
ТЗСЛЖ, см	1,19 ± 0,043	1,23 ± 0,039	1,16 ± 0,066	0,86
ИКДРЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,03 ± 0,088	3,00 ± 0,187	2,93 ± 0,117	0,71
ИКСРЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,23 ± 0,099	2,37 ± 0,21	2,21 ± 0,13	0,51
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147,0 ± 9,23	155,3 ± 21,5	156,8 ± 21,2	0,88
ПЗРПЖ, см	2,9 ± 0,111	3,0 ± 0,204	3,14 ± 0,21	0,76
ТПСПЖ, см	0,73 ± 0,062	0,66 ± 0,048	0,78 ± 0,072	0,58
СрДЛА, мм рт.ст.	33,4 ± 3,40	33,9 ± 2,73	33,0 ± 1,56	0,99
ДДЛЖ, абс, %, тип:				
I	17 (65,8%)	8 (57,1%)	7 (63,6%)	0,87
II	6 (23,1%)	4 (28,6%)	4 (36,4%)	0,71
ДПЖ, абс, %, тип:				
I	21 (80,8%)	11 (78,5%)	9 (81,8%)	0,9
II	5 (19,2%)	3 (21,5%)	2 (18,2%)	0,9

Примечание. В табл. 1, 2 МОК – минутный объем кровообращения. ОПСС – общее периферическое сопротивление. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка. ИЛП – индекс левого предсердия. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка. КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка. КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка. ПЗРПЖ – переднезадний размер правого желудочка. СрДЛА – среднее давление в легочной артерии. ДДЛЖ – диастолическое давление левого желудочка.

Сочетание ожирения и повышенного среднего АД предполагает значительное увеличение нагрузки на сердце: ожирение повышает уровень преднагрузки, а АД – посленагрузки на левый желудочек. Это чревато перегрузкой миокарда, ранним развитием дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности.

Действительно, у этих пациентов отмечено прогрессирующее и статистически значимое снижение систолической функции левого желудочка по мере нарастания массы тела, что видно по динамике фракции выброса (см. табл. 1), а также подтверждается наличием обратной корреляционной связи между индексом массы тела и фракцией выброса (табл. 2).

У большинства больных во всех группах наблюдения отмечена диастолическая дисфункция обоих желудочков, преимущественно по I типу, что скорее всего связано с основной патологией и возрастными изменениями. При сочетании ИБС, обструктивной болезни легких и ожирения диастолическая дисфункция обоих желу-

дочков диагностирована в 100% случаев (см. табл. 1).

Что касается структурной характеристики сердца, то у большинства пациентов всех групп имелись признаки гипертрофии миокарда, особенно по показателю индекса массы миокарда левого желудочка, при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по параметрам индексов левого предсердия, конечного диастолического и систолического размера левого желудочка, толщины его задней стенки, межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда левого желудочка. В то же время от-

Таблица 2

Корреляционная связь структурно-функциональных параметров сердца и индекса массы тела

Показатель	R	P
ФВЛЖ	-0,31	0,030
ИЛП	0,27	0,050
ТМЖП	0,31	0,027
ММЛЖ	0,26	0,049

мечена прямая корреляционная связь между индексом массы тела и индексом левого предсердия (см. табл. 2). По-видимому, избыток массы тела может способствовать расширению полости левого предсердия за счет нарушения диастолической и систолической функции и увеличения объема циркулирующей крови. Судя по данным корреляционного анализа, ожирение может способствовать и увеличению толщины миокарда левого желудочка, особенно межжелудочковой перегородки, а также массы миокарда левого желудочка.

Гемодинамика малого круга характеризовалась легочной гипертензией во всех группах. По-видимому, легочная гипертензия относится к гемодинамическим факторам, которые наиболее значимо меняются с возрастом у больных с сочетанной патологией и потенциально могут иметь существенное значение в прогрессировании как легочной, так и сердечной недостаточности. Статистически значимой корреляции с рДЛА и индекса массы тела не выявлено.

Выраженность вентиляционных нарушений по данным спирометрии также была близкой во всех группах, при закономерной тенденции к снижению функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. При этом средние значения жизненной емкости легких в 1–3-й группах по отношению к должным составили соответственно  $74,0 \pm 3,58$ ,  $71,4 \pm 4,02$ ,  $68,8 \pm 5,5\%$ ; объема форсированного выдоха в первую секунду – соответственно  $65,8 \pm 5,31$ ,  $58,5 \pm 1,93$  и  $57,5 \pm 6,40\%$  ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Наиболее существенные различия лабораторных и биохимических показателей между группами касались коагуляционного статуса и отражали гиперкоагуляцию у больных с сочетанной патологией и ожирением. В том числе интегральный показатель – среднее активированное частичное тромбопластиновое время – в 1–3-й группах составил  $32,1 \pm 1,76$ ,  $36,9 \pm 2,83$  и  $26,3 \pm 1,85$ с ( $p = 0,05$ ).

Поскольку данные исследования показали влияние избытка массы тела на выраженность гемодинамических нарушений, гипертрофии миокарда, коагуляционных сдвигов, мы дополнительно попытались определить и прогностическую значимость индекса массы тела у пожилых больных с сочетанием ИБС и обструктивной болезни легких. С этой целью мы наблюдали 36 пациентов в течение 48 мес с последующим анализом частоты исхода в виде острых сердечно-сосудистых событий. У 17 больных из них

имелись исходные значения ИМТ  $<30$  и у 19  $>30$  кг/м<sup>2</sup> (подгруппы А и В). В целом в когорте дожития в течение 48 мес острые сердечно-сосудистые события случились у 6 человек (2 – в подгруппе А и 4 – в подгруппе В,  $p = 0,19$ ). Хотя различия между подгруппами не достигли порога статистической значимости (возможно, в силу их малочисленности), отмечена явная тенденция к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений при более низком индексе массы тела. При анализе общей выживаемости в зависимости от индекса существенных различий между группами выявить не удалось.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов старше 60 лет с сочетанием ИБС, стабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких увеличение массы тела ассоциируется с нарушением центральной гемодинамики в виде АГ и тенденции к увеличению минутного объема кровообращения без заметного снижения общего периферического сопротивления.

2. По мере нарастания массы тела отмечают ухудшение структурных показателей сердца, прежде всего дилатация левого предсердия, и прогрессирующее снижение систолической функции левого желудочка. Нарушения диастолического расслабления обоих желудочков, преимущественно по I типу, определяются при любом значении индекса массы тела у большинства больных с сочетанной патологией.

3. Ожирение относится к факторам, способствующим прогрессированию кардиальной и сочетанной патологии, в том числе за счет ухудшения системной гемодинамики, систолической функции сердца, гемокоагуляционного статуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2003.
2. Зарембо И.А. Клиническая геронтология. 2005; 5: 46-51.
3. Овчинников А.Г. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2005; 5: 243-253.
4. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И. Тер. арх. 1999; 9: 52-56.
5. Свиридов А.А., Гирихи В.П., Задонченко В.С., Шмелев Е.И. Пульмонология 1999; 4: 9-13.
6. Стародубова А.В., Кисляк О.А., Сторожаков Г.И. Сердце: журнал для практикующих врачей 2005; 5: 254-258.
7. Cardus F., Burgos F., Dias O. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156(2): 648-653.
8. Garsia-Rio F., Pino J.M., Dorgham A. et al. Europ. Respir. J. 2004; 24: 397-405.

Поступила 20.05.2007



## СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, А.В. Жогота,  
В.А. Костров, О.С. Ишанова

*Военно-медицинский институт, г. Нижний Новгород.*

Проведен сравнительный анализ содержания различных субпопуляций Т-лимфоцитов крови ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD38^+$ ,  $CD50^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD95^+$ ) у 47 больных старше 60 лет с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. Тяжелые бронхообструктивные и системные нарушения сопровождались достоверным снижением циркулирующих Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, экспрессированных молекул адгезии (ICAM-1, ICAM-3) и значимым повышением маркера апоптоза –  $CD95^+$ -антигенов, что свидетельствует о различных изменениях иммунофенотипа Т-лимфоцитов крови и может быть использовано для определения тяжести болезни, эффективности терапии и прогноза.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилые, субпопуляции Т-лимфоцитов*  
*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, the elderly, subpopulations of T-lymphocytes*

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание второй половины жизни человека. Ее первые респираторные симптомы появляются у курящих лиц после 40–45 лет. Каждое последующее обострение болезни приводит к неуклонному прогрессированию хронического воспаления, ухудшению бронхиальной проходимости, появлению или усилению одышки, развитию системных эффектов и ухудшению качества жизни.

По данным большинства исследований, тяжелое течение болезни с частыми обострениями, неоднократной ежегодной госпитализацией, приемом системных кортикостероидов и системными проявлениями диагностируется у пожилых больных старше 60 лет [9,17]. Получены доказательства сохранения изменений ряда мар-

керов системного (ИЛ-6, С-реактивный белок) и топического (ИЛ-6, ИЛ-8) воспаления на протяжении 3 мес и более после терапии обострений тяжелой и крайне тяжелой обструктивной болезни легких [14,16]. Как свидетельствуют авторы эти данные могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий по предупреждению повторного обострения и увеличению периода стабильного течения болезни.

При обследовании пациентов с обструктивной болезнью легких обнаружено достоверное повышение уровня топических  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов по сравнению с таковыми у здоровых курящих и некурящих лиц [7], выявлена корреляция числа цитотоксических Т-клеток и тяжести бронхиальной обструкции [18], что позволило

представить данную патологию как лимфоцит-управляемую воспалительную реакцию по типу CD8<sup>+</sup>-ответа. Лимфоциты крови пациентов с обструктивной болезнью легких менее изучены, но имеющиеся немногочисленные работы указывают на аномальное функционирование циркулирующих Т-клеток [6,8].

Опираясь на уже известные механизмы системного воспаления у больных, мы предположили, что обострение тяжелой обструктивной болезни легких может быть связано не только с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, нарушением продукции CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток крови, но и с изменениями других системных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Цель исследования – сравнительная оценка относительного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD50<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) в крови у здоровых некурящих и курящих лиц, больных с обострением легкой и тяжелой хронической обструктивной болезни легких.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения Городской больницы №28 и иммунологической лаборатории Детской городской больницы №27 «Айболит» г. Нижнего Новгорода. Обследовано 157 мужчин, из них 90 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких, 35 «здоровых» курильщиков 30–39 лет и 32 здоровых некурящих добровольца 23–27 лет. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (n = 43) – с обострением легкой обструктивной болезни легких, 2-я (n = 47) – с обострением тяжелой болезни (табл. 1).

Курение, как фактор риска хронической обструктивной болезни легких, установлено у 100%

больных. 7,4% пациентов были экс-курильщиками в течение 3–7 лет. Средний стаж курения в этой группе составил 36,9 ± 5,3 года, а индекс курения (ИК = число сигарет, выкуриваемых за сутки × число лет : 20) – 44,2 ± 5,9 пачки/год, что характеризуется как очень высокий риск хронической обструктивной болезни легких. У «здоровых» курильщиков стаж курения был 18,3 ± 3,7 года, ИК – 14,7 ± 3,7 пачки/год.

Диагноз устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [4]. Функцию внешнего дыхания исследовали на пневмоскопе «Jeger» (Германия) с регистрацией петли «поток-объем». При обострении легкой обструктивной болезни легких объем форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) составил 76,4 ± 2,1%, индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) – 71,3 ± 0,7%. Средние значения ОФВ<sub>1</sub> во 2-й группе составляли 44,3 ± 1,6%, индекс Тиффно – 49,7 ± 1,9%, у «здоровых» курильщиков соответственно 93,2 ± 2,2% и – 94,5 ± 2,1%.

В группе больных с обострением тяжелой обструктивной болезни легких кроме респираторных симптомов были полицитемия (60,4%), анемия (13,1%), снижение массы тела (44,1%), сердечно-сосудистые нарушения (94,6%), тревожно-депрессивные расстройства (82,3%).

Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD50<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) в крови определяли с помощью наборов моноклональных антител (Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ) на люминесцентном микроскопе «Leitz» (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы BIOSTAT. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что Т-лимфоциты иницируют и регулируют иммунный ответ, распознают антигены, которые, в свою очередь, влияют на их активность и увеличение численности. Содержание Т-лимфоцитов в крови лабильно и зависит от состояния организма (стресс, острое или хроническое воспаление) [10].

Результаты изучения мембранных антигенов Т-лимфоцитов крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких представлены в табл. 2.

Зрелые CD4<sup>+</sup>-Т-клетки функционально характеризуются как хелперы. Их функция – оказание «помощи» В-лимфоцитам и цитотокси-

Таблица 1

Возрастной состав больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Тяжесть болезни	Возраст, n, %			
	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70 и старше
Легкая	17 (39,5)	20 (46,6)	6 (13,9)	0
Тяжелая	0	5 (10,6)	32 (68,1)	10 (21,3)

Содержание дифференцировочных поверхностных антигенов Т-лимфоцитов в крови у здоровых некурящих, курящих лиц и больных с обострением хронической обструктивной болезни легких ( $X \pm \sigma$ )

Т-лимфоциты, %	Здоровые некурящие лица (n = 32)	Здоровые курящие лица (n = 35)	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 47)
CD4 <sup>+</sup>	39,2 ± 4,7	35,9 ± 6,7	29,1 ± 3,6*	14,7 ± 1,8**
CD8 <sup>+</sup>	25,3 ± 3,4	23,2 ± 6,5	20,2 ± 1,4	9,6 ± 1,5**
ИРИ	1,92 ± 0,16	1,58 ± 0,2*	1,49 ± 0,13*	1,03 ± 0,04
CD16 <sup>+</sup>	14,1 ± 1,8	21,4 ± 2,1*	23,1 ± 1,7*	19,7 ± 2,2
CD25 <sup>+</sup>	8,7 ± 1,4	27,8 ± 4,6**	25,4 ± 4,1**	15,2 ± 3,2**
CD38 <sup>+</sup>	23,6 ± 3,1	30,1 ± 4,2	38,8 ± 4,9*	19,5 ± 2,9
CD50 <sup>+</sup>	58,6 ± 4,6	32,8 ± 3,1*	28,8 ± 2,6**	30,7 ± 2,4**
CD54 <sup>+</sup>	64,4 ± 9,7	36,5 ± 5,8*	52,4 ± 7,2	23,9 ± 3,8**
CD95 <sup>+</sup>	25,2 ± 2,9	27,9 ± 3,2	25,6 ± 2,4	39,3 ± 4,2*

Примечание: 1-я группа — легкая обструктивная болезнь легких, 2-я группа — тяжелая; звездочки — различия достоверны по сравнению с группой здоровых некурящих лиц (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ). ИРИ — иммунорегулирующий индекс.

ческим (CD8<sup>+</sup>) Т-лимфоцитам в распознавании антигена. Т-хелперы запрограммированы индуцировать размножение и дифференцировку клеток других типов. Субпопуляция CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов включает цитотоксические и супрессорные Т-клетки. Предполагается существование 3 путей индукции этих клеток: действие антигенпредставляющих дендритных клеток, участие CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов Th1-типа за счет продукции интерферона- $\gamma$  и активирующее продукцией ИЛ-2. CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, уничтожают мутантные, инфицированные вирусами и бактериями клетки. Для уточнения природы воспаления нередко определяют соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, которое обозначается как иммунорегулирующий индекс [3].

В настоящем исследовании нами установлено достоверное снижение относительного числа CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, CD8<sup>+</sup>-Т-клеток (в 2,6 раза,  $p < 0,01$ ) крови и уменьшение иммунорегулирующего индекса (в 1,9 раза,  $p < 0,01$ ) у больных с обострением тяжелой обструктивной болезни легких по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами. В группе здоровых курильщиков и пациентов с обострением легкой обструктивной болезни легких зарегистрировано значимое снижение лишь иммунорегулирующего индекса ( $p < 0,05$ ), но менее выраженное, чем у пожилых пациентов 2-й группы. Полученные данные могут свидетельствовать о форми-

ровании стойкой Т-клеточной иммунной недостаточности у пациентов старше 60 лет с хронической обструктивной болезнью легких с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями и системными проявлениями. Одной из причин снижения относительного числа эффекторных Т-лимфоцитов крови при тяжелой обструктивной болезни легких, вероятно, является их усиленная миграция из циркуляции в легочную ткань под влиянием цитокиновой агрессии и оксидантного стресса [2].

CD16<sup>+</sup> — мембранный антиген натуральных киллеров (NK). Их уникальная особенность — способность спонтанно без предварительной сенсibilизации антигеном уничтожать вирусинфицированные, опухолевые и другие виды измененных клеток. С возрастом у людей число NK в крови существенно не меняется.

Известно, что антигенная активация Т-клеток ведет к продукции ИЛ-2 и экспрессии его рецепторов на поверхности клеток. Это служит признаком активации Т-лимфоцитов и подготовки их к пролиферации. Рецепторы к ИЛ-2, экспрессированные главным образом на поверхности активированных Т-лимфоцитов, характеризуются как CD25<sup>+</sup>-антигены.

Наши данные показали одновременное повышение процентного содержания циркулирующих CD16<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) и CD25<sup>+</sup>-антигенов ( $p < 0,01$ ) в группе «здоровых» курильщиков и у пациентов с легким течением болезни, что

может свидетельствовать о развитии гиперергического иммунного ответа под влиянием внешних воздействий. При тяжелом течении болезни число NK и Т-клеток с рецепторами к ИЛ-2 не отличалось от таковых у здоровых некурящих лиц.

Мембранная форма CD38<sup>+</sup>-антигена экспрессируется на незрелых В- и Т-клетках, активированных Т-лимфоцитах, регулирует активацию лимфоцитов и их эффекторные функции [5], участвует в реализации иммунных реакций (пролиферация, лимфопоэз, апоптоз, адгезия, продукция провоспалительных цитокинов). Кроме того, CD38<sup>+</sup>-антиген функционирует, как молекула адгезии, регулируя перемещение предшественников дендритных клеток из крови в ткани, и управляет миграцией зрелых дендритных клеток из зон воспаления в лимфатические узлы [13], а также обладает ферментативной активностью [11].

Относительное содержание CD38<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов крови в обследованных группах было достоверно повышено лишь у больных с легкими бронхообструктивными нарушениями. При этом процент системных CD38<sup>+</sup>-Т-клеток у пациентов 1-й группы был статистически выше по сравнению с таковым у здоровых некурящих лиц ( $p = 0,046$ ) и больных с тяжелым течением болезни ( $p = 0,041$ ).

Молекулы семейства межклеточной адгезии (Intracellular Adhesion Molecules – ICAM) являются членами суперсемейства иммуноглобулинов. ICAM-1 (CD54<sup>+</sup>) молекулы обеспечивают межклеточное взаимодействие и экспрессируются на поверхности эндотелиальных, эпителиальных клеток, активированных Т-лимфоцитах, моноцитах, NK. Так как экспрессия ICAM-1 молекул необходима для миграции лейкоцитов в область воспаления, их умеренная экспрессия играет положительную роль при локализации и ликвидации воспалительных реакций. Сниженная экспрессия ICAM-1 может индуцировать хронизацию воспаления. В случае неуправляемого повышения экспрессии CD54<sup>+</sup>-антигенов усиливается разрушение тканей, что может служить причиной прогрессирования хронического воспаления [1]. Основная функция ICAM-3 (CD50<sup>+</sup>)-молекул – обеспечение полноценности антигенпрезентации Т-лимфоцитам.

По нашим данным, у пожилых пациентов с обострением тяжелой обструктивной болезни

легких уровень поверхностных молекул адгезии (CD50<sup>+</sup> и CD54<sup>+</sup>) Т-лимфоцитов значительно снижен по сравнению с таковым в контрольной группе ( $p < 0,01$ ), а для ICAM-3-молекул были установлены значимые различия и по сравнению со «здоровыми» курящими лицами ( $p = 0,043$ ) и больными 1-й группы ( $p = 0,02$ ). Уменьшение относительного содержания CD50<sup>+</sup> и CD54<sup>+</sup> мононуклеарных клеток крови при тяжелой обструктивной болезни легких может быть связано с миграцией клеток, экспрессирующих данные антигены, в «шоковый» орган, участием в воспалительном ответе. В то же время, поскольку исследуемые антигены являются маркерами активации, снижение их количества в циркуляции может указывать на угнетение функциональной активности клеточного звена иммунитета.

CD95<sup>+</sup>-антиген (Fas) является клеточным рецептором, инициирующим апоптоз [12]. CD95-лиганд (FasL) опосредует гибель чувствительных к апоптозу клеток путем связывания с CD95<sup>+</sup>-антигеном. CD95-лиганд в избытке представлен на активированных Т (CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>) – и В-лимфоцитах, NK, клетках легких [15].

В ходе исследования мы обнаружили тенденцию к увеличению количества клеток, экспрессирующих CD95<sup>+</sup>-антиген, что сочеталось с нарастанием тяжести болезни. При тяжелом течении у пожилых лиц было выявлено достоверное повышение содержания системных CD95<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с таковыми у здоровых некурящих и курящих лиц, а также у больных с легкими нарушениями бронхиальной проходности ( $p < 0,05$ ).

Апоптоз, являясь физиологической формой клеточной смерти, играет ключевую роль в разрешении воспаления. Повышенный апоптоз активированных Т-клеток может привести к дисбалансу гомеостаза, ведущему к перегрузке местной способности фагоцитов и дефектной очистке. По мнению Hodge и соавт. [10], это потенциально может привести к сохранению апоптотического материала, дополнительной альтерации и прогрессированию воспаления. Таким образом, повышение экспрессии CD95<sup>+</sup>-мононуклеаров у больных с тяжелой обструктивной болезнью легких может свидетельствовать о прогрессировании воспаления и неблагоприятном прогнозе болезни.

Итак, в настоящем исследовании были определены отличительные особенности изменений

иммунофенотипа Т-лимфоцитов крови у пациентов старше 60 лет с тяжелой обструктивной болезнью легких.

### ВЫВОДЫ

1. Обострение тяжелой обструктивной болезни легких у пожилых больных сопряжено с достоверным снижением относительного числа циркулирующих CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> по сравнению с таковыми у здоровых некурящих, курящих лиц и пациентов с легким течением болезни.

2. При тяжелом течении болезни у больных старше 60 лет имеет место повышенное содержание CD16<sup>+</sup>(NK) и CD25<sup>+</sup>-Т-клеток крови по сравнению с таковым у здоровых некурящих добровольцев. Однако выявленные изменения менее выражены, чем у здоровых курильщиков и больных с легкими бронхообструктивными нарушениями.

3. Характерным иммунологическим признаком тяжелых нарушений бронхиальной проходимости и системных нарушений у больных старше 60 лет следует считать значительное уменьшение в циркуляции содержания молекул адгезии (ICAM-1 и ICAM-3), экспрессированных на Т-лимфоцитах.

4. Значимое повышение относительного числа CD95<sup>+</sup>-Т-клеток у больных с тяжелой обструктивной болезнью легких, вероятно, может свидетельствовать об активации апоптоза и его роли в прогрессировании системного воспаления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.В., Джексон А.М., Румянцев А.Г. Иммунология 1997; 1: 4-13.
2. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Н. Новгород: НГМА; 2003. 272.
3. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология. Нижний Новгород: ННГУ; 2005. 212.
4. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Атмосфера; 2003. 168.
5. Alessio M., Roggero S., Funaro A., De Monte L.B., Peruzzi L., Geuna M., Malavasi F. J. Immunol. 1990; 145: 878-884.
6. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Europ. Respir. J. 2003; 22: 672-688.
7. Chrysofakis G., Tzanakis N., Kyriakoy D., Tsoumaki-dou M., Tsiligianni I. Chest. 2004; 125: 71-76.
8. Stefano A., Caramori G., Capelli A. Europ. Respir. J. 2004; 24: 78-85.
9. Grassi V., Carminati L., Cossi S. Recent Prog Med. 2003; 94 (35): 217-226.
10. Hodge S.J., Hodge G.L., Reynolds P.N., Scicchitano R., Holmes M. Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2003; 285: 492-499.
11. Hoshino S., Kukimoto I., Kontani K., Inoue S., Kanda Y., Malavasi F.J. Immunol. 1997; 158: 741-747.
12. Krueger A., Fas S.C., Baumann S., Krammer P.H. Immunol Rev. 2003; 193: 58-69.
13. Partida-Sánchez S., Goodrich S., Kusser K., Oppenheimer N., Randall T.D., Lund F.E. Immunity. 2004; 20(3): 279-291.
14. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A., Sapsford R.J., Mullerova H., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Europ. Respir J. 2007; 29 (3): 527-534.
15. Ricci-Vitiani L., Conticello C., Zeuner A. Apoptosis. 2000; 5: 419-424.
16. Roberts C.M., Lowe D., Bucknell C.E., Ryland I., Kelly Y., Pearson M.G. Thorax. 2002; 57: 137-141.
17. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Thorax. 2005; 60: 925-931.
18. Wouters E. F. The Proceed of the Amer. Thor Soc. 2005; 2: 26-33.

Поступила 10.05.2007

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ

С.А. Семенюк, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

**Исследовано влияние обучения пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различной тяжести на ее течение и качество жизни больных. Наиболее эффективным оказалось индивидуальное обучение в сочетании с физической реабилитацией. Обучение влияет на течение болезни, снижая тяжесть обострений, уменьшая количество вызовов скорой помощи и повышая качество жизни пациентов.**

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилой возраст, обучение пациентов*

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, aged, rehabilitation in patients*

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из важнейших проблем здравоохранения. Данные эпидемиологических исследований последнего десятилетия свидетельствуют о высокой распространенности этой патологии. И прогноз специалистов в отношении заболевания остаются неблагоприятным: так, по мнению экспертов ВОЗ, к 2020 г. оно будет занимать 5-е место в общей заболеваемости в мире [3].

Важно отметить, что особенностью этой болезни является неуклонно прогрессирующая обструкция дыхательных путей, которая под воздействием современных методов лечения обратима лишь частично. Ни одно из лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни. Кроме того, лекарственные средства, применяемые в настоящее время для ее лечения, не позволяют достичь выраженного и быстрого улучшения самочувствия пациентов. Вдобавок в настоящее время в большинстве случаев

эта болезнь диагностируется на стадиях инвалидирующих осложнений.

Снижение толерантности к физической нагрузке, ограничения в повседневной деятельности, дыхательный дискомфорт, одышка, сопровождающаяся страхом смерти, привязанность к определенным препаратам, с одной стороны, и боязнь этих препаратов, с другой, – все это вызывает неудовлетворенность пациентов лечением, ощущение безысходности и значительно уменьшает сотрудничество в лечении врача и больного. Многие пациенты, длительно страдающие обструктивной болезнью легких, весьма скептически относятся к лечению, что основано на неудовлетворительной эффективности бронхолитической и другой терапии. В свою очередь, недостаточное сотрудничество врача и больного значительно снижает эффективность проводимого лечения.

Несмотря на то, что обучение больных является необходимым компонентом лечения любой хронической болезни, роль обучающих программ при обструктивной болезни легких изучена плохо. Недостаточно разработана методика

преподавания этой категории больных. Исследования показывают, что обучение больных само по себе не улучшает переносимость физической нагрузки или функцию легких [7], но может играть роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья [10]. В клинических исследованиях эти параметры, как правило, не изучаются, однако они могут быть наиболее важными при обструктивной болезни легких, когда фармакологическое вмешательство в общем лишь незначительно улучшает функцию легких. Обучение пациентов может улучшать течение и исход обострений [11]. Обучение положительно влияет на качество жизни больных [1,14].

Следует отметить, что к изучению влияния той или иной здравоохранительной инициативы на качество жизни пациентов все чаще и чаще обращаются как исследователи, так и практикующие врачи. Это связано с несколькими факторами: во-первых, качество жизни отражает физическую, психологическую и социальную адаптацию пациента в условиях болезни и не отражает функциональные показатели; во-вторых, повышение качества жизни может служить дополнительным стимулом к соблюдению пациентом предписанного режима, в-третьих, повышение качества его жизни является основной задачей, стоящей перед врачом. Однако при этом недопустима подмена клинической эффективности лечения его позитивным влиянием на качество жизни больного. Качество жизни должно служить радикальным показателем при сравнении достоинств здравоохранительных инициатив, обладающих равной клинической эффективностью [6].

Основным методом определения качества жизни является использование стандартизованных вопросников. Существуют общие вопросники с оценкой статуса здоровья в целом, независимо от патологии, и специальные — для конкретной нозологической формы.

Общие вопросники структурно не связаны с каким-либо конкретным заболеванием, что позволяет применять их для оценки качества жизни как у людей с различными заболеваниями, так и у здоровых.

Специальные вопросники структурно сфокусированы на конкретной болезни и методах ее лечения, что делает их более чувствительными к изменениям статуса здоровья, произошедшим за относительно короткое время. Специальные вопросники используют для определения эф-

фективности конкретного метода ведения определенного заболевания.

Единых критериев и стандартных норм качества жизни не существует. Каждый вопросник имеет свои критерии и шкалу.

Для пациентов с обструктивной болезнью легких жизненно необходимо понимание ее природы, факторов риска прогрессирования болезни, понимание собственной роли и роли специалистов в достижении оптимального результата лечения [2].

Образовательный процесс для пациентов во многом базируется на хорошо зарекомендовавших себя астма-школах. Однако при организации школы для больных обструктивной болезнью легких следует учитывать, во-первых, особенности ее течения; во-вторых, личностные особенности этих больных (их низкая или крайне низкая мотивация, низкий психосоциальный статус, нарушенная способность к восприятию и переработке информации) [4].

В настоящее время считается доказанным, что обучение наиболее эффективно, когда оно является интерактивным и проводится в небольших группах [12], направленно повышает уровень знаний и навыков.

Некоторые авторы считают, что наиболее перспективен индивидуальный метод обучения, при котором совместно с пациентом разрабатываются стратегия и тактика ведения [5].

Многие авторы указывают на целесообразность сочетания образовательного процесса у больных с физической реабилитацией, так как это повышает их физическую активность, эффективность проводимой терапии, что в конечном итоге приводит к большему контролю наиболее важного симптома болезни — одышки и может служить значимым стимулом для соблюдения пациентом предписанных рекомендаций [10,13].

Обучающие программы для больных астмой доказали свою эффективность. Они снижают количество госпитализаций, вызовов скорой помощи, обострений [9], улучшают функциональные показатели, обучение повышает качество жизни пациентов [8].

Что касается образовательных программ для больных обструктивной болезнью легких, то результаты их влияния на течение болезни и качество жизни больных весьма противоречивы. В связи с этим представлялось целесообразным разработать образовательную программу для этих больных и оценить эффективность обуча-

ющего процесса, для чего было проведено сравнительное проспективное контролируемое исследование.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 89 больных обструктивной болезнью легких средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой (GOLD, 2003), находящихся на амбулаторном лечении. Группу исследования составили 75 больных, ее разделили на 4 подгруппы в зависимости от методики обучения:

Подгруппа 1: обучение в группе – 21 больной.

Подгруппа 2: обучение индивидуальное – 18 больных.

Подгруппа 3: обучение в группе и физическая реабилитация – 19 больных.

Подгруппа 4: обучение индивидуальное и физическая реабилитация – 17 больных.

Не проходившие обучение и физическую реабилитацию 14 пациентов составили группу сравнения.

Социально-демографическая и клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

В рамках исследования проводились клиническое обследование пациентов, исследование функции внешнего дыхания, тест 6-минутной ходьбы, изучение качества жизни и основных показателей заболевания, а также определение уровня базисных знаний больных о своей болезни. Измерения проводились до обучения, через 1, 6 и 12 мес после обучения.

Для определения течения заболевания оценивались следующие параметры: число госпитализаций; вызовов скорой помощи, связанных с обструктивной болезнью легких; число ее обострений. За обострение болезни принимали состояние, когда нарастала одышка или/и увеличивалось количество мок-

роты и (или) повышалась степень ее гнойности, ухудшалась переносимость физической нагрузки, требовались консультация врача и увеличение объема терапии, в том числе количества бронходилататоров «по потребности». Тяжесть обострения болезни оценивалась в соответствии с критериями Anthonisen.

Для определения качества жизни нами были выбраны два вопросника: общий вопросник SF-36 – «Краткий вопросник оценки статуса здоровья», официальный русскоязычный аналог инструмента MOS Short-form 36-Item (MOS SF-36), и специализированный вопросник «Респираторный вопросник St. George» – официальная русскоязычная версия SGRQ, с полной культурной и языковой адаптацией в РФ.

Для оценки базисных знаний о своей болезни была разработана специальная анкета, включавшая некоторые утверждения, на которые требовалось выбрать несколько вариантов ответа, и утверждения, на которые надо было дать ответ «Да», «Нет» или «Не знаю».

На основе опыта астма-школ, рекомендаций международных согласительных документов (GINA, GOLD), литературы для пациентов и накопленного опыта организации школы обструктивной болезни легких в лаборатории Гуманистических исследований НИИ пульмонологии была создана обучающая программа. Основные темы ее:

Анатомия и физиология легких.

Что такое хроническая обструктивная болезнь легких.

Роль фактора курения в развитии болезни.

Принципы лечения болезни.

Плановое лечение болезни.

Обстоятельства, вызывающие ухудшение состояния.

Таблица 1

Социально-демографическая и клиническая характеристика пациентов

Характеристика		Подгруппы				Группа сравнения
		1 n = 21	2 n = 18	3 n = 19	4 n = 17	
Возраст, годы		68,1 ± 6,3	72,7 ± 5,8	62,9 ± 8,4	71,4 ± 4,7	67,3 ± 7,6
Пол, n, %	Ж	3(14)	2(11)	2(11)	2(12)	3(21)
	М	18(86)	16(89)	17(89)	15(88)	11(79)
Проф. занятость, n, %	Работают	6(29)	4(22)	5(26)	4(24)	5(36)
	Не работают	15(71)	14(78)	14(74)	13(76)	9(64)
Длительность ХОБЛ, годы		10,8 ± 6,1	14,3 ± 3,6	12,3 ± 4,9	11,9 ± 5,3	13,6 ± 4,1
Степень тяжести ХОБЛ, n, %	среднетяжелая	3(14)	2(11)	2(11)	2(12)	2(14)
	тяжелая	11(53)	10(56)	12(63)	9(53)	7(50)
	крайне тяжелая	7(33)	6(33)	5(26)	6(35)	5(36)

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.



Лечение «по требованию».

Обострение болезни.

Тактика при обострении болезни.

Понятия о кислородотерапии и хирургическом лечении.

Физическая тренировка и ее роль.

Занятия проводились по двум методикам: групповое и индивидуальное обучение. При групповой методике формировались группы по 3–4 человека. При индивидуальной методике занятия проводили с одним больным.

Цикл обучения состоял из 3 занятий, график занятий согласовывался с каждой группой или каждым конкретным больным. Как правило, цикл обучения заканчивался в течение одной недели. После обучения каждому пациенту выдавались печатные материалы с кратким изложением лекционного материала. С целью контроля состояния больных, поддержания уровня информации, полученной в процессе обучения и повторения необходимой информации, проводились телефонные контакты с пациентами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Оценка уровня базисных знаний о своей болезни показала, что суть болезни остается неясной для большинства пациентов. Количество правильных ответов составляло 14–16%. Несмотря на значительное время заболевания, пациенты не могли назвать болезнь, хотя многие из них неоднократно находились на стационарном лечении. Большинство пациентов не связывали длительное курение как основной фактор риска с прогрессированием заболевания. Многие больные не указывали на необходимость поддерживающей терапии и были ориентированы только на стационарное лечение. Большинство пациентов не ориентировались в названиях лекарственных препаратов и их назначении, не знали, что такое спейсер. С небулайзером ситуация была лучше, так как у наших пациентов была в основном тяжелая и крайне тяжелая обструктивная болезнь легких, и небулайзер был для них жизненно необходим. Многие пациенты называли факторы, приводящие к ухудшению состояния, но, как правило, в этих ситуациях они не надеялись помочь себе самостоятельно. Большинство больных оценивали свое лечение как малоэффективное и бесперспективное и не считали возможным улучшить ситуацию самостоятельно, т.е. не определяли себя как активного участника лечения. После обучения количество правильных ответов возросло до 65–72%

при групповой методике обучения и 76–81% при индивидуальной, что свидетельствует о большей эффективности последней. Следует отметить, что пациенты, занимавшиеся индивидуально, выражали большую готовность к сотрудничеству, большую старательность и пунктуальность. Через 6 мес количество правильных ответов уменьшилось, причем наименьшее их число было в группе, обучавшейся по групповой методике и не прошедшей курса реабилитации. Таким образом, индивидуальная методика в сочетании с физической реабилитацией показала большую сохранность знаний. Следует отметить, что сохранению полученной информации способствует постоянный телефонный контакт с пациентом.

2. Влияние на течение обструктивной болезни легких было гораздо менее выраженным, чем при обучении больных бронхиальной астмой. Обучение не повлияло на число госпитализаций в течение года (табл. 2).

В результате обучения не изменилось и общее число обострений (табл. 3).

Таблица 2

Число госпитализаций в группе больных, прошедших обучение и в группе сравнения (на 1 больного)

Группа	Год, предшествующий обучению	Последующий год
Подгруппа 1	2,76±1,13 (1,1)	2,97±1,08 (1,2)
2	2,65±1,24 (2,1)	2,89±1,11 (2,2)
3	2,67±1,19 (3,1)	2,46±1,04 (3,2)
4	2,71±1,09 (4,1)	2,43±1,18 (4,2)
Группа сравнения	2,81±1,01 (0,1)	2,94±1,34 (0,2)

Примечание.  $p$  (1,1–1,2), (2,1–2,2), (3,1–3,2), (4,1–4,2) > 0,05;  $p$  (0,1–0,2) > 0,05;  $p$  (0,2–1,2), (0,2–2,2), (0,2–3,2), (0,2–4,2) > 0,05

Таблица 3

Число обострений в группе больных, прошедших обучение, и в группе сравнения (на 1 больного)

Группа	Год, предшествующий обучению	Последующий год
Подгруппа 1	4,19±0,57 (1,1)	3,98±0,61 (1,2)
2	4,05±0,73 (2,1)	3,94±0,81 (2,2)
3	3,97±0,63 (3,1)	3,39±0,72 (3,2)
4	4,22±0,58 (4,1)	3,48±0,82 (4,2)
Группа сравнения	4,11±0,49 (0,1)	4,18±0,53 (0,2)

Примечание.  $p$  (1,1–1,2), (2,1–2,2), (3,1–3,2), (4,1–4,2) > 0,05;  $p$  (0,1–0,2) > 0,05;  $p$  (0,1–1,1), (0,1–2,1), (0,1–3,1), (0,1–4,1) > 0,05;  $p$  (0,2–1,2), (0,2–2,2), (0,2–3,2), (0,2–4,2) > 0,05.

Однако снизилась тяжесть обострений: уменьшилось число тяжелых и крайне тяжелых обострений и стали преобладать среднетяжелые обострения (рис. 1). Подобной динамики не наблюдалось в группе сравнения (рис. 2).

Наиболее существенно обучение повлияло на число вызовов скорой помощи. В группах, прошедших обучение, число вызовов скорой помощи в течение года после него значительно уменьшилось: в подгруппе 1 – на 39%, в подгруппе 2 – на 42%, в подгруппе 3 – на 45%, в подгруппе 4 – на 56% (рис. 3).

Объяснить данный факт можно таким образом: пациенты получили представление о своей болезни, стали больше понимать, что с ними происходит, и соответственно стали более уверенными в себе, перестали пугаться любых изменений в своем самочувствии и, вероятно, могли ориентироваться и помогать себе самостоятельно.

Обучение не оказало влияния на показатели функции внешнего дыхания во всех группах, на толерантность к физической нагрузке и выраженность одышки. У пациентов, прошедших физическую реабилитацию, увеличилась переносимость физической нагрузки и уменьшилась одышка. Динамика показателей теста с 6-минутной ходьбой представлена на рис. 4.

3. Влияние обучения на качество жизни больных.

Определение качества жизни при обструктивной болезни легких, как и при других заболеваниях, основывается на субъективной оценке пациентом уровня своего физического, психического, социального и экономического благополучия. Эти показатели могут иметь для больного гораздо большее значение, чем показатели течения заболевания и, порой, чем функциональные показатели.

По вопроснику SF-36 определено повышение качества жизни в основном за счет показателей психоэмоциональной сферы, причем наиболее выраженные изменения наблюдались в группах с физической реабилитацией и индивидуальным обучением. У больных, прошедших курс физической реабилитации, отмечалось стойкое повышение физической активности (рис. 5 и 6).

Данные оценки качества жизни по вопроснику SGRQ совпали с таковыми по SF-36: наибольшее положительное влияние претерпела психоэмоциональная сфера, и лучшие результаты были в группах физической реабилитации и индивидуального обучения.

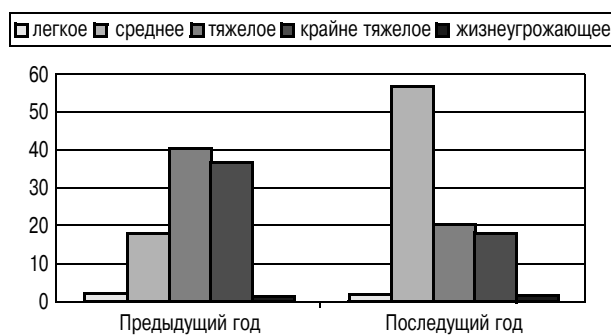


Рис. 1. Динамика показателей тяжести обострений в группе больных, прошедших обучение, %.

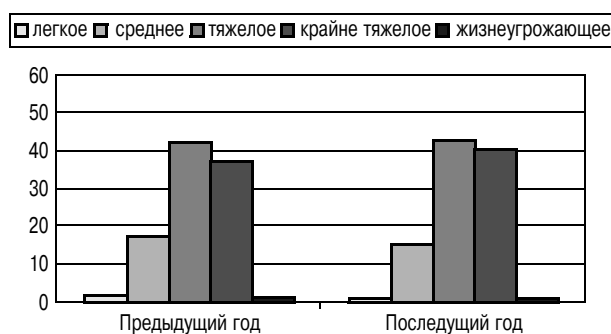


Рис. 2. Динамика показателей тяжести обострений в группе сравнения, %.

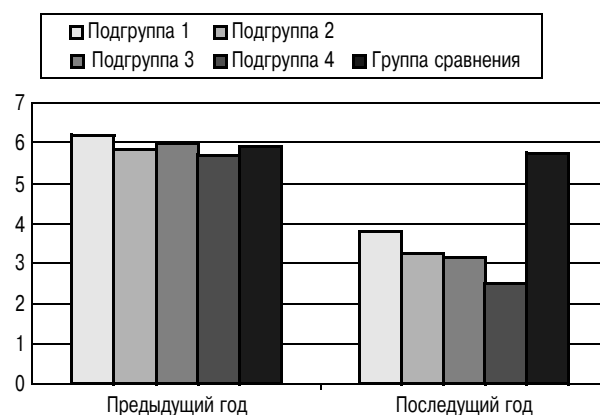


Рис. 3. Число вызовов скорой помощи в группах больных, прошедших обучение, и в группе сравнения (на 1 больного).

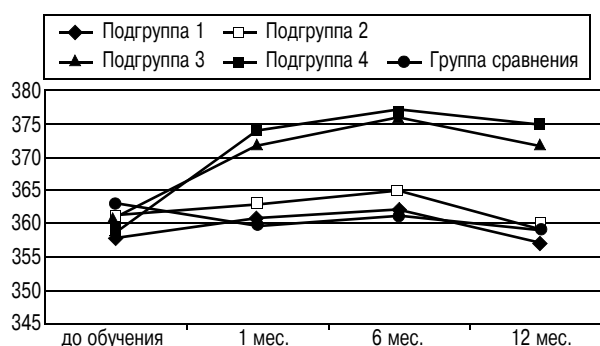


Рис. 4. Показатели пройденного расстояния (м) при проведении теста с 6-минутной ходьбой в группах больных, прошедших обучение, и в группе сравнения.

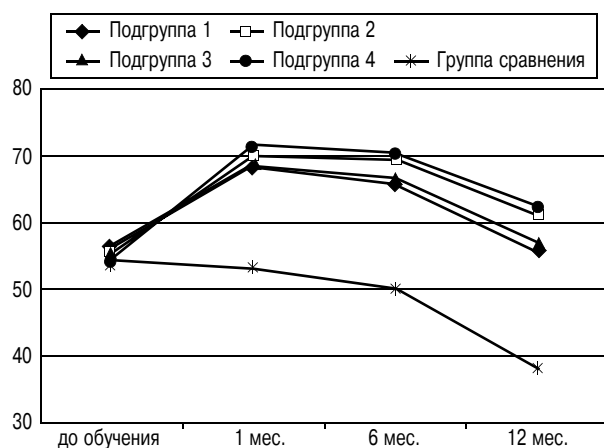
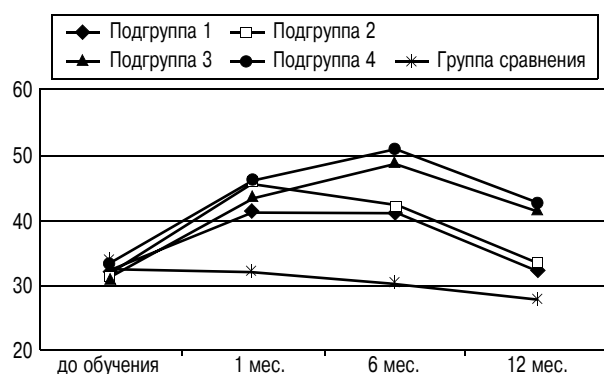


Рис. 5. Динамика показателя социальной активности в группах больных, прошедших обучение (по SF-36).



\*\* —  $p < 0,01$

Рис. 6. Динамика показателя физической активности в группах больных, прошедших обучение (по SF-36).

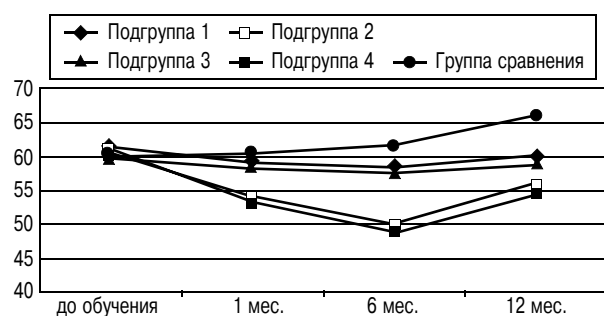


Рис. 7. Динамика показателя влияния психологических проблем, обусловленных болезнью, в группах больных, прошедших обучение (по SGRQ).

На рис. 7 представлена динамика показателя степени влияния психологических проблем, обусловленных болезнью, в группах больных, прошедших обучение.

Важным является тот факт, что положительное влияние обучения было максимально выражено через 6 мес после него и значительно уменьшилось к концу года.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обучение больных хронической обструктивной болезнью легких является необходимой составляющей в лечении этой патологии. Наиболее эффективно индивидуальное обучение в сочетании с физической реабилитацией. Обучение влияет на течение заболевания, уменьшая число вызовов скорой помощи, снижая тяжесть обострений, повышая качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметова Б.Х., Тахаутдинова Э.Р., Ахметов Р.Т., Исаков Э.Р., Салихова Р.С., Яруллин Р.Н., Едиханова Ф.Х., Шатунова Т.Т., Лобина Н.Н., Галлямова Л.Н. БГМУ, ГКБ №13, Уфа. Влияние «ХОБЛ-школы» на качество жизни пациентов. 13-Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2003. 96.
3. Качество жизни больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2004. 256.
4. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2003. 168.
5. Коровина О.В., Собченко С.А. Принципы организации индивидуализированного лечения больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1991; 63(12): 120.
6. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
7. Ashikaga T., Vacek P.M., Lewis S.O. Evaluation of a community based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. J. Rehabil. 1980; 46: 23-27.
8. Boulet L.P. Asthma education: what has been its impact? Can. Respir. J. 1998; 5(Suppl. A): 91A-96A.
9. Brewin A.M., Hughes J.A. Effect of patient education on asthma management. Brit. J. of Nursing. 1995; 4(2): 81-82, 99-101.
10. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 861-864.
11. Clark N.M., Nothwehr F., Gong M., Evans D., Maiman L.A., Hurwitz M.E., et al. Physician patient partnership in managing chronic illness. Acad. Med. 1995; 70: 957-959.
12. Falvo D.R. Effective patient education. A guide to increased compliance. Jones and Bartlett Publishers. Third edition. UK. 2004. 388.
13. Foglio K., Bianchi L., Bruletti G., Battista L., Pagani M., Ambrosino N. Long term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. Europ. Respir. J. 1999; 13: 125-32.
14. Gallefoss F., Bakke P.S. Quality of Life Assessment after Patient Education in a Randomized Controlled Study on Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999 March; 159 (3): 812-817.

Поступила 01.06.2007

## ЛЕКЦИИ

УДК 616. 24 – 008.47

### БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ПОЖИЛЫХ: ПРИЧИНЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Н.К. Черейская

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
ФППО ММА им. И.М. Сеченова

*Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, лечение, пожилой возраст*

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, aged*

Бронхиальная обструкция у пожилых – частый синдром, причиной которого может быть ряд патологических состояний: обострение/неконтролируемое течение давней бронхиальной астмы, ее дебют, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная (левожелудочковая) недостаточность, опухоли трахеи, бронхов, средостения, лекарственные влияния ( $\beta$ -адреноблокаторы, чаще неселективные, ингибиторы АПФ, амиодарон и др.). Кроме того, пожилого пациента часто беспокоит кашель, обусловленный как указанными выше причинами, так и рядом патологических состояний, среди которых следует выделить постназальный затек, атрофические изменения верхних дыхательных путей (хронический атрофический фарингит), экспираторный стеноз (трахеобронхиальная дискинезия), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

Чем старше пациент, тем труднее установить причину болезни, так как клинические проявления бывают стертыми в силу целого ряда особенностей, присущих лицам пожилого и преклонного возраста. Среди них следует выделить возрастные морфологические и функциональные изменения органов дыхания, множественность патологических синдромов, стертость и

неспецифичность проявлений болезней, трудности корректного выполнения функциональных исследований, в частности спирометрии, быстрое снижение адаптационных механизмов, в том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменение психического статуса.

Неминуемое старение человека сопровождается ограничением функциональных резервов всех органов и систем, в том числе и аппарата внешнего дыхания. Изменения касаются костно-мышечного скелета грудной клетки, воздухоносных путей, легочной паренхимы. Инволюционные процессы в эластических волокнах, атрофия реснитчатого эпителия, дистрофия клеток железистого эпителия со сгущением слизи и снижением секреции, ослабление перистальтики бронхов вследствие атрофии мышечного слоя, нередкое снижение кашлевого рефлекса приводят к нарушению физиологического дренажа и самоочищения бронхов. Все это в сочетании с изменением микроциркуляции создает предпосылки к хронизации воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Снижение вентиляционной способности легких и газообмена, а также дискоординация вентиляционно-перфузионных отношений с возрастанием объема вентилируемых, но не перфузируемых аль-

веол способствуют прогрессированию дыхательной недостаточности [4,14].

Течение большинства болезней в пожилом возрасте характеризуется быстрым ухудшением состояния при отсутствии своевременно начатого лечения, частыми осложнениями, вызванными как болезнью, так и нередко проводимым лечением. Выбор препаратов для лечения требует особого подхода.

В повседневной клинической практике врач сталкивается с двумя группами пожилых больных бронхиальной астмой: теми, у кого впервые предполагается это заболевание, и длительно болеющими. В первом случае необходимо решить, в частности, является ли клиническая картина (кашель, одышка, физикальные признаки бронхообструкции и т.д.) проявлением бронхиальной астмы или это так называемый псевдоастматический синдром.

При подтвержденном ранее диагнозе бронхиальной астмы речь может идти об обострении болезни после длительной ремиссии либо о плохо контролируемом течении заболевания. И в том, и другом случаях возобновление или коррекция терапии с учетом возрастных особенностей дает, как правило, быстрый клинический эффект.

Ухудшение состояния пожилого пациента с бронхиальной астмой может быть связано не с обострением длительно существующей болезни, а с ее осложнениями и последствиями ее терапии (глюкокортикоиды, теофиллины и др.), а также сопутствующими заболеваниями или проводимым по поводу них лечением. С учетом возрастных особенностей больные находятся под угрозой быстро наступающей декомпенсации всех органов и систем в случае даже нетяжелого обострения одной из болезней.

Впервые возникшую астму пожилых относят к вариантам бронхиальной астмы, наиболее трудным для диагностики [2], что связано с относительно редким началом заболевания в этом возрасте, стертой и неспецифичностью клинических проявлений (кашель, одышка, тяжесть в груди и т.д.), снижением остроты ощущений симптомов болезни и заниженными требованиями к качеству жизни пожилых. Наличие сопутствующих заболеваний (прежде всего сердечно-сосудистой системы), которые нередко

сопровождаются сходной клинической картиной (одышка, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке) также усложняет диагностику астмы. Трудным бывает и объективное подтверждение преходящей бронхообструкции у пожилых в связи со сложностью выполнения ими диагностических тестов при спирометрии и пикфлоуметрии.

Для установления диагноза астмы у пожилых пациентов наибольшее значение имеют жалобы (кашель, как правило, пароксизмальный, приступы удушья и/или свистящее дыхание). Врач должен активно расспрашивать больного, добываясь максимально полного описания характера этих проявлений, вероятных причин их возникновения и т.д. Часто астма пожилых дебютирует после перенесенной острой респираторной инфекции, пневмонии.

Атопия не является определяющей в возникновении астмы у пожилых. Вместе с тем следует уточнить сведения обо всех сопутствующих заболеваниях аллергического и неаллергического генеза, таких как атопический дерматит, отек Квинке, рецидивирующая крапивница, экзема, риносинусопатия, полипоз различной локализации, наличие астмы у родственников.

Для исключения медикаментозно индуцированной бронхообструкции необходимо уточнить наименования всех лекарственных препаратов, принимаемых больным в последнее время (см. далее).

Исключительно важное значение имеют физикальные признаки бронхообструкции и эффективность бронхоспазмолитиков. Последнее можно оценить непосредственно на приеме у врача при назначении  $\beta_2$ -агониста (беротек, сальбутамол) или его комбинации с антихолинэргическим препаратом (беродуал) в виде ингаляции через дозированный аэрозольный ингалятор или небулайзер. В дальнейшем наличие бронхиальной обструкции и степень ее вариабельности уточняются при исследовании функции внешнего дыхания (спирометрия или мониторинг пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметрии). Диагностически значимыми принято считать прирост объема форсированного выдоха за первую секунду на 12% и пиковой скорости выдоха на 15% от исходных показателей. Следует, однако, помнить, что по-

жилым пациентам далеко не всегда удается корректно выполнить подобные исследования с первого раза, а некоторые больные вообще не в состоянии выполнить рекомендуемые дыхательные маневры. В этих случаях целесообразно оценить эффективность краткосрочной симптоматической (бронхоспазмолитики) и продленной патогенетической (глюкокортикоиды) терапии. При этом глюкокортикоиды можно назначать внутрь (из расчета 0,5 мг преднизолона на 1 кг массы тела в день на 1–3 недели) или ингаляционно в средних дозах.

Данные кожного тестирования не имеют большой диагностической значимости, так как возникновение астмы у пожилых, как правило, не связано со специфической аллергической сенсibilизацией [2].

Ввиду высокого риска осложнений у пожилых больных следует избегать проведения провокационных медикаментозных проб (с обзиданом, метахолином).

Предполагая наличие бронхиальной астмы у лиц пожилого возраста, следует также помнить, что бронхообструктивный синдром может быть обусловлен разными причинами: механическим препятствием внутри бронха, сдавлением бронха извне, нарушением легочной гемодинамики вследствие левожелудочковой недостаточности, тромбоэмболии в системе легочной артерии, пневмонией и др. Перечень нозологических форм и синдромов, с которыми необходимо дифференцировать впервые возникшую астму у лиц пожилого возраста, достаточно велик.

К наиболее частым причинам бронхообструктивного (псевдоастматического) синдрома у этих больных относятся:

- хроническая обструктивная болезнь легких,
- сердечная (левожелудочковая) недостаточность,
- острое респираторное вирусное заболевание, пневмония,
- обструктивные заболевания внегрудных дыхательных путей (гортань и верхний отдел трахеи),
- опухоли средостения, нижнего отдела трахеи и бронхов,
- гипотоническая дискинезия (экспираторный стеноз) трахеи и бронхов,
- серотониновые кризы,

- эмболия ветвей легочной артерии,
- системный васкулит с легочным синдромом,
- осложнения лекарственной терапии ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нестероидные противовоспалительные препараты),
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

В пожилом возрасте в значительной степени стирается грань между бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Это становится актуальным при бронхообструктивном синдроме у курящих, а также у пациентов, имевших профессиональные вредности. В этом случае также проводится пробный курс лечения (1–3 недели) глюкокортикоидами. При астме отмечается значительное улучшение самочувствия и состояния больного, снижается потребность в бронхолитиках, улучшаются скоростные показатели спирометрии. В дальнейшем больному подбирается базисная терапия, в основе которой должны быть ингаляционные глюкокортикоиды. Следует иметь в виду, что примерно у 20% больных обструктивная болезнь легких сочетается с астмой.

Определенные трудности возникают в дифференциальной диагностике астмы со стенозом верхних дыхательных путей [7]. Для стеноза характерны: стридорозное дыхание, увеличение преимущественно аэродинамического сопротивления в фазу вдоха, специфические для внегрудной обструкции изменения петли «поток—объем» при отсутствии клинических и инструментальных признаков истинной бронхиальной обструкции. Своевременная консультация оториноларинголога в подобных случаях особенно важна.

Нередкой причиной приступообразного кашля и удушья у пожилых может стать трахеобронхиальная дискинезия (или функциональный экспираторный стеноз) трахеи — патологическая растяжимость и слабость мембранозной стенки трахеи с ее пролабированием в просвет трахеи и частичным или полным перекрытием (экспираторный коллапс) ее просвета. Характерен для трахеобронхиальной дискинезии пароксизмальный кашель, преимущественно сухой («лающий», «трубный», напоминающий бляние козы). Кашель провоцируется различными раздражителями — физической нагрузкой, форсированным дыханием, громкой речью, холодным воздухом, приемом твердой пищи, резким

наклоном туловища, положением на животе. В этих же ситуациях возникают одышка, приступы удушья, стенотическое дыхание. На высоте кашля возможны головокружение, потеря сознания.

Несоответствие жалоб и физикальных данных (отсутствие бронхообструкции), отсутствие эффекта пробной терапии бронхоспазмолитиками и глюкокортикоидами, патологическая подвижность мембранозной стенки трахеи при трахеоскопии позволяют уточнить диагноз.

Одним из обязательных признаков астмы признается гиперреактивность бронхов на специфические и неспецифические стимулы. В дифференциальном ряду как причину пароксизмального кашля и преходящей бронхообструкции у пожилых рассматривают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

При подозрении на связь кашля и бронхоспазма с рефлюкс-эзофагитом показано эндоскопическое исследование, а также суточная рН-метрия и манометрия в нижней трети пищевода параллельно с мониторингом бронхиальной проходимости методом пикфлоуметрии каждые 2 ч в дневное время и при пробуждении — в ночное время.

Для пожилых пациентов проблема фарингеального рефлюкс-индуцированного кашля также имеет важное значение, так как помимо осложнения ларингитом, фарингитом может оказывать негативное влияние и на течение астмы, усугубляя гиперреактивность бронхов. Рефлюксная болезнь при высоком забросе кислого и инфицированного содержимого желудка может приводить к бактериальному воспалению бронхов, усугубляя течение астмы. Лечение антибиотиками в этих случаях дает больший эффект, чем при обычном течении астмы.

Наконец, следует обратить внимание еще на одну проблему. Речь идет о лекарственных препаратах для лечения астмы: пероральных теофиллинах и симпатомиметиках, которые, расслабляя пищеводно-желудочный сфинктер, усугубляют выраженность гастроэзофагеального рефлюкса. Клиническая практика показывает, что только отказ от приема этих препаратов в вечерние часы уменьшает симптомы рефлюксной болезни, в том числе и внепищеводные.

Нам представляется, что использование термина «рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма» вряд ли оправдано. При наличии у пациента клинических проявлений рефлюксной болезни и бронхиальной астмы следует говорить об их сочетании. Гастроэзофагеальный рефлюкс является лишь одним из триггеров, провоцирующих или усугубляющих бронхообструкцию. В подобной ситуации сопутствующая рефлюксная болезнь утяжеляет течение бронхиальной астмы, и лечение рефлюксной болезни приобретает особенно важное значение.

Уменьшение симптомов астмы, т.е. положительный эффект антисекреторной терапии у ряда больных подтверждает патогенетическую роль гастроэзофагеального рефлюкса в усилении симптомов астмы. Патологический рефлюкс может провоцировать бронхообструкцию со снижением пиковой скорости вдоха, однако его устранение не разрывает сформировавшихся еще до возникновения рефлюксной болезни патогенетических механизмов астмы. Вероятнее всего, у таких пациентов антисекреторная терапия, необходимая для предупреждения рефлюкса, не может рассматриваться и как патогенетическая в отношении астмы.

При ведении больных астмой следует иметь в виду, что на функциональное состояние нижнего пищеводного сфинктера могут влиять некоторые лекарственные препараты. Так, одним из побочных эффектов теофиллина является расслабление этого сфинктера, что закономерно усугубляет его несостоятельность у лиц с рефлюксной болезнью. Применение этих препаратов пожилыми с астмой, особенно на ночь, может усилить ее ночью. Другие лекарственные препараты и продукты питания, вызывающие и/или усугубляющие гастроэзофагеальный рефлюкс:

- лекарственные препараты при приеме внутрь
- (теофиллины, агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, антихолинэргические препараты, опиоиды, бензодиазепины),
- алкоголь, никотин, газированные напитки,
- жирные (в том числе молочные) продукты,
- продукты, содержащие кофеин, шоколад, мяту,
- бисквит, суфле, взбитые сливки.

Рекомендуется не принимать горизонтальное положение раньше, чем через 3 ч после приема пищи, спать на кровати с приподнятым изголовьем.

В последние годы увеличивается число больных с сочетанием хронических заболеваний органов дыхания и ИБС [13,14]. При типичном течении ИБС анамнез, физикальное обследование в совокупности с инструментальными данными (ЭКГ, ЭхоКГ, мониторирование по Холтеру и др.) позволяют диагностировать ИБС более чем в 75% случаев [1]. Вместе с тем признается, что ИБС у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких чаще, чем в общей популяции (66,7 и 35–40% соответственно) протекает атипично, т.е. без стенокардии, что особенно актуально для пациентов с тяжелым течением этих болезней, когда симптомы бронхолегочного заболевания и их осложнения определяют клиническую картину, оставляя в «тени» коронарную болезнь. По данным наших исследований, у больных с подобной сочетанной патологией в 85,4% ИБС протекает без стенокардии [6,8].

Уместно предложить несколько правил, которыми следует руководствоваться при уточнении диагноза и лечении лиц пожилого возраста: больше сомневаться, тщательно обследовать пациента на ранней стадии болезни, отменять препараты с нежелательным побочным действием, оптимизировать питание при подозрении на рефлюкс-индуцированные кашель или бронхообструкцию. По показаниям рекомендуется пробная терапия диуретиками при застойной сердечной недостаточности, ингибиторами протонного насоса, антацидами, прокинетиками и другими средствами при рефлюксной болезни, бронхоспазмолитиками и кортикостероидами при вероятной астме.

Целью лечения бронхиальной астмы, независимо от возраста пациента, должно быть полное устранение или существенное уменьшение симптомов, достижение наилучших показателей функции внешнего дыхания, уменьшение количества и тяжести обострений, оптимизация терапии как самой болезни, так и ее осложнений, сопутствующих болезней, рациональное применение лекарственных средств.

Для достижения наилучшего контроля за течением астмы у лиц пожилого возраста важно обеспечить не только больного, но, что особенно важно, его родственников и близких, необходимой информацией о болезни, способах контроля в домашних условиях, правилах пользования лекарственными препаратами, особенно ингаляторами. Следует заметить, что эффективность образовательных программ в астма-школах у пожилых ниже, чем у лиц молодого и среднего возраста в силу психоэмоциональных, поведенческих особенностей. Могут возникать трудности и регулярного посещения больными занятий (если пациент не находится в стационаре) и др. Поэтому индивидуальные занятия, проводимые как врачом, так и средним медперсоналом, при необходимости – на дому, имеют приоритетное значение. Пожилой больной нуждается в систематическом и более тщательном наблюдении. Пожилым и престарелым необходимо предоставлять подробные памятки по режиму приема и дозированию лекарств, контролировать правильность выполнения технологии ингаляций, оценивать скоростные показатели вдоха. Для пожилых особенно актуально применение ингаляторов типа «Легкое дыхание», спейсера.

Иммунотерапия (специфическая гипосенсибилизация) у пожилых и престарелых практически не проводится.

Большинству пожилых больных астмой показана комплексная, индивидуально подобранная базисная медикаментозная терапия, включающая противовоспалительные и бронхоспазмолитические средства. Для долговременного контроля астмы предпочтение следует отдавать ингаляционным кортикостероидам. Ингаляционные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов пролонгированного действия можно добавить к базисной терапии в случае высокой, несмотря на оптимальные дозы ингаляционных кортикостероидов, потребности в бронхоспазмолитиках короткого действия.

Пролонгированные теофиллины, при учете известных побочных эффектов (аритмогенный, гастроинтестинальный и др.), имеют ограниченное применение у пожилых. Их назначение оправдано при недостаточной терапии, непереносимости  $\beta_2$ -агонистов, а также у пациентов,



предпочитающих прием препаратов внутрь (при отсутствии рефлюксной болезни).

Для купирования или предупреждения эпизодов затрудненного дыхания, удушья или пароксизмального кашля у пожилых применяются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия. При возникновении нежелательных эффектов (стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и др.) уменьшить их дозы возможно за счет комбинации с антихолинэргическими препаратами, которые признаются в качестве альтернативных бронхолитиков для купирования приступов удушья у пожилых. В период обострения бронхиальной астмы предпочтительно перевод на введение бронхоспазмолитиков через небулайзер.

Терапия астмы у пожилых должна быть рациональной (минимизация количества препаратов без снижения эффекта лечения) и максимально щадящей (исключение препаратов, которые могут оказать негативное влияние на ее течение), с учетом сопутствующих заболеваний, как правило, требующих дополнительных лекарственных средств. Общие принципы ведения лиц пожилого возраста с астмой:

- применение препаратов с оптимальным эффектом и наименьшей вероятностью побочных проявлений,
- преимущественно ингаляционный способ введения противовоспалительных и бронхорасширяющих средств,
- оптимизация способов доставки лекарств (спейсер, дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом, небулайзер),
- тщательное соблюдение правил профилактики возможных осложнений (туалет полости рта),
- обучение (преимущественно индивидуальное), постоянный контроль за соблюдением рекомендаций по лечению,
- адекватное лечение сопутствующей патологии при исключении препаратов, негативно влияющих на течение астмы,
- психологическая поддержка.

При назначении топической противовоспалительной терапии пожилым следует учитывать, что все известные и наиболее часто применяемые ингаляционные глюкокортикоиды имеют достаточную для клинического эффекта

противовоспалительную активность. Более значимым для успеха лечения является согласие и возможности больного следовать рекомендациям врача, использование оптимального устройства доставки лекарственного средства (ингалятора, спейсера) и технология выполнения ингаляции, которая должна быть удобной и необременительной для больного.

Процент больных, строго выполняющих рекомендации врача, колеблется в широких пределах (от 20 до 73%). При использовании обычных дозированных аэрозольных ингаляторов примерно 50% больных (среди пожилых эта величина еще больше) не могут синхронизировать вдох с активированием баллончика ингалятора, вследствие чего эффективность лечения снижается. Неэффективное использование ингалятора создает условия, при которых ингаляционные глюкокортикоиды используются в неконтролируемых, чаще в субоптимальных дозах. Вероятность системных побочных эффектов, связанных с увеличением преимущественно ротоглоточной фракции препарата, возрастает. Повышается и стоимость терапии.

Известно, что объем респираторной фракции имеет значение как в эффективности, так и в безопасности лечения; в свою очередь, распределение препарата в дыхательных путях в значительной степени зависит от устройства для ингаляции. Применение дозированных аэрозольных ингаляторов, активируемых вдохом, не требует синхронизации вдоха пациента и активации ингалятора. Скорость вдоха при этом может быть минимальной (10–25 л в минуту) и под силу большинству больных, в том числе пожилым, даже при тяжелом течении болезни и обеспечивает доставку лекарственного препарата в дыхательные пути, значительно повышая качество ингаляционной терапии.

Не вызывает сомнений, что наиболее эффективным, патогенетически обоснованным средством лечения астмы являются кортикостероиды, и большинству больных показано их многолетнее применение. Частота известных осложнений длительной терапии этими препаратами (гипергликемия, артериальная гипертензия, стероидная пурпура, миопатия, остеопороз, хроническая надпочечниковая недостаточность) в последние годы уменьшается в связи с преимущественно

ингаляционным способом их введения. Вместе с тем число пожилых больных астмой в нашей стране, длительно получающих кортикостероиды системно, еще достаточно велико. Особенно актуальной в этой связи становится проблема остеопороза — стероидиндуцированного в комбинации с сенильным. Своевременный перевод больных на терапию ингаляционными кортикостероидами, динамическое наблюдение за состоянием костной ткани (денситометрия), медикаментозная профилактика и лечение остеопороза в значительной степени улучшают качество жизни больных.

Наиболее частыми заболеваниями пожилых является патология сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ИБС и артериальная гипертензия. Врачи общей практики, кардиологи, пульмонологи довольно часто сталкиваются с необходимостью принятия решения по их лечению у больных астмой. Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности, обусловленные (в том числе) возрастающим риском ятрогенного воздействия. Актуальность проблемы и в том, что определенные препараты, применяемые при ИБС и артериальной гипертензии, нежелательны или противопоказаны больным астмой. И наоборот, определенные препараты для ее лечения могут оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. В литературе приводятся противоречивые данные о воздействии  $\beta_2$ -агонистов на миокард при изолированном хроническом обструктивном заболевании легких, а также при сочетании с ИБС [12,15]. В практической работе предпочтение отдается препаратам с наибольшей селективностью, в частности альбутеролу (сальбутамол, вентолин и др.).

По мнению большинства исследователей, селективность  $\beta_2$ -агонистов дозозависима. При увеличении дозы препарата стимулируются и  $\beta_1$ -рецепторы сердца. Это, в свою очередь, сопровождается увеличением силы и частоты сердечных сокращений, минутного и ударного объема. Вместе с тем  $\beta_2$ -агонисты признаются наиболее мощными бронхоспазмолитиками, важнейшими препаратами для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, и при правильном режиме дозирования не вызы-

вают аритмогенного эффекта и не усугубляют уже имеющиеся нарушения сердечного ритма.

Определенная группа лекарственных препаратов может индуцировать кашель у больных, не страдающих обструктивными болезнями легких, или вызвать обострение астмы, обструктивной болезни легких. Речь идет о препаратах, которые наиболее часто используются именно у лиц пожилого возраста, в лечении ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности —  $\beta$ -адреноблокаторах и ингибиторах АПФ.

$\beta$ -Адреноблокаторы в последние годы занимают лидирующее положение в лечении артериальной гипертензии. Однако ввиду блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов высока вероятность побочного эффекта в виде бронхоспазма, что может представлять непосредственную угрозу жизни, особенно у людей с уже имеющейся бронхообструкцией, в том числе при астме. При назначении кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, таких как метопролол, атенолол, бисопролол, карведилол, вероятность столь грозного побочного эффекта значительно меньше [5]. Однако и препараты этой подгруппы лучше не назначать при отсутствии специальных показаний (непереносимость или неэффективность других средств).

Одним из частых (до 30%) побочных эффектов при лечении ингибиторами АПФ является упорный сухой кашель, возникающий в разные периоды времени (!) от начала лечения [3,10,16]. Механизм развития кашля связывают с воздействием препаратов этой группы на синтез простагландинов, в результате чего повышается активность брадикининовой системы [11,16]. Как правило, после отмены ингибиторов АПФ кашель исчезает. Эти препараты не противопоказаны больным астмой, однако примерно у 4% больных они могут вызвать обострение болезни [9]. Необходимы тщательное наблюдение при приеме препаратов этой группы и их отмена в случае появления или усиления кашля. У некоторых больных кашель возникает не на все препараты этой группы, поэтому в ряде случаев возможна замена одного препарата другим. В последние годы появилось новое поколение антигипертензивных препаратов — антагонистов рецепторов ангиотензина II, кото-

рые не вызывают подобного побочного эффекта [5,9].

Следует иметь в виду, что непереносимость  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ может проявиться у лиц, длительно их принимавших, во время или вскоре после острого респираторного заболевания, пневмонии.

В настоящее время из 7 групп антигипертензивных средств ( $\beta$ -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II,  $\alpha$ -адреноблокаторы, центральные симпатолитики) для лечения артериальной гипертензии у пожилых больных астмой препаратами первого ряда признаны антагонисты кальция.

У большинства лиц пожилого и преклонного возраста имеются болезни опорно-двигательного аппарата, при которых главной является артралгия, а основным средством лечения — нестероидные противовоспалительные средства. У больных с аспириновой астмой применение этих препаратов может привести к тяжелейшему обострению болезни, вплоть до летального исхода. Во всех других случаях при применении этих препаратов больным необходимо тщательное наблюдение.

Индивидуальный подход к лечению АГ и ИБС у больных астмой предполагает:

1) исключение некоторых препаратов (нелегитимные  $\beta$ -адреноблокаторы),

2) тщательное наблюдение за переносимостью всех препаратов, особенно селективных  $\beta$ -блокаторов (в случае особых показаний к их назначению), ингибиторов АПФ, нестероидных противовоспалительных препаратов,

3) последовательное включение препаратов в схему лечения при показаниях к комбинированной терапии.

Таким образом, ведение лиц пожилого возраста с бронхиальной астмой предполагает знание врачом широкого круга дисциплин внутренней медицины, а лечение требует комплексного подхода с учетом всех сопутствующих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца. Кардиология 1996; 1: 4-11.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера; 2002. 160.
3. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Ивлева А.Я. Кашель при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Практикующий врач. 1997; 11(4): 12.
4. Матвеева С.А. Хронический бронхит и ИБС у лиц пожилого возраста. Материалы 4 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 1994; 1084.
5. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий. Русск. мед. журн. 2001; 9, 15 (134): 615-621.
6. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афоняева И.А., Федорова С.И. Ранняя диагностика ИБС у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52-56.
7. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. Дифференциальная диагностика обструкции внелегочных воздухоносных путей. Рос. мед. журнал. 1999; 5: 13-17.
8. Черейская Н.К., Афоняева И.А., Федорова С.И., Пронина В.П. Особенности клиники и диагностики ИБС у пожилых, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких. Сб. тезисов Московской региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии». 1999; 54-56.
9. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журнал. 2000; 8, 12(113): 482-486.
10. Coulter D.M., Edwards I.R. Cough associated with captopril and enalapril. Brit. Med. J. 1987; 294: 1521-1523.
11. Ferner R.E., Simpson J.M., Rawlins M.D. Effekt of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin-converting enzyme. Brit. Med.J. 1987; 294: 119-120.
12. Hall I.P., Woodhead M., Johnston D.A. Effekt of nebulised salbutamol on cardiac arrhythmias in subjects with sever chronicairflow obstruction - a controlled study. Amer. Rev. of Respir. Dis. 1990; 141(4): 752.
13. John O., Chang B.A., Maureen A. et ol. COPD in the elderly. A reversible cause of functional impairment. Chest. 1995; 108: 736-740.
14. Jousilanti P, Vartiainen E., Tuomilenhito J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348: 567-572.
15. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G., et all. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchifl asthma. Lancet 1990; 336: 1391-1396.
16. Yeo W.W., Ramsay L.E. Persistent dry cough with enalapril: incidence depends on method. J. Human Hypertens. 1990; 4: 517-520.

Поступила 01.06.07

## ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

В.С. Задионченко, А.М. Щикота, И.В. Погонченкова,  
О.И. Нестеренко, Н.Б. Холодкова, Ю.В. Игнатова,  
К.А. Алдушина, Н.В. Данилова, Т.Т. Анисина

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое легочное сердце, дисфункция эндотелия*  
*Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, chronic pulmonary heart, endothelium dysfunction*

Диагностика и лечение хронического легочного сердца представляет собой проблему, многие аспекты которой остаются нерешенными до настоящего момента. Прогресс современной медицины позволил увеличить продолжительность жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, а формирование легочного сердца резко снижает качество жизни больных и во многом предопределяет неблагоприятный исход заболевания. При присоединении правожелудочковой недостаточности 3-летняя выживаемость пациентов не превышает 40% (в странах ЕС 24% больничных смертей – это больные с хронической сердечной недостаточностью различного генеза [15,20,29]).

Лечение недостаточности кровообращения при хроническом легочном сердце зачастую бывает малоэффективно и затруднительно, в первую очередь из-за отсутствия до настоящего времени международных стандартов терапии, во-вторых, в связи с тем, что при ее назначении зачастую не учитываются патогенетические особенности легочного сердца [8].

Впервые изменения сердца при легочной патологии диагностированы в 1819 г. Лаэннеком. Термин «легочное сердце» введен в 1935 г. Марком Джинном и Уайтом. В настоящее же время общепринятым считается определение хронического легочного сердца, предложенное в 1991 г. В.П. Сильвестровым: «Под легочным сердцем

следует понимать весь комплекс нарушений гемодинамики (в первую очередь вторичную легочную гипертензию), развивающийся вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и проявляющийся на конечном этапе необратимыми морфологическими изменениями правого желудочка сердца с прогрессирующей недостаточностью кровообращения».

Как следует из этого определения, пусковым механизмом легочного сердца является гипоксическая легочная вазоконстрикция, приводящая к легочной гипертензии (выше 30 мм рт. ст. систолического и 9 мм рт. ст. диастолического АД) [21,27].

Принято различать в соответствии с классификацией Н.Р. Палеева 3 стадии легочной гипертензии: I стадия – транзиторная, при которой давление в легочной артерии повышается только при физической нагрузке и обострении бронхолегочного заболевания; II стадия – наличие легочной гипертензии в покое и вне обострения бронхолегочной патологии; III стадия – стойкая легочная гипертензия с клиническими проявлениями недостаточности кровообращения и ремоделированием сосудистого ложа легких (пролиферация интимы, гипертрофия средней оболочки, утолщение адвентиции, увеличение числа сосудов мышечного типа). При этом каждое обострение бронхолегочного заболевания вызывает резкое повышение давления в системе легочной артерии и прогрессирование механизмов

развития легочной гипертензии. В основе ее лежит ряд патогенетических факторов: альвеолярная гипоксия и гиперкапния с альвеолярно-капиллярным рефлексом, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменение реологии крови, метаболизма биологически активных веществ и легких [5].

Тканевая гипоксия и постепенно нарастающая дисфункция правых отделов сердца ведут к нейрогуморальным нарушениям, во многом схожим с изменениями при сердечной недостаточности ишемического генеза. Это, прежде всего, нарушение синтеза NO с дальнейшим прогрессированием эндотелиальной дисфункции, снижение концентрации натрийуретического фактора в плазме крови, препятствующее вазодилатации легочных сосудов, а также активация ренин-ангиотензиновой системы, усиление секреции альдостерона в ответ на хроническую гипоксию и ацидоз, в конечной стадии — генерация фактора некроза опухоли- $\alpha$ .

Гипоксия приводит к повышению уровня кининов с последующим истощением калликреин-кининовой системы. У больных с хроническим легочным сердцем отмечены повышение концентрации эндотелина в венозной крови, дисбаланс в системе лейкотриены/простагландины со снижением уровня вазодилатирующих агентов [11,28].

Одно из центральных мест в патогенезе сердечной недостаточности занимает хроническая гиперактивация симпатoadреналовой системы. Ведущая роль в ее реализации отводится норадреналину — независимому предиктору смерти больных с хронической сердечной недостаточностью. По данным J.N. Cohn (1984), при повышении уровня норадреналина в крови с 600 пг/мл до 900 пг/мл общая летальность при ХСН увеличивается в 2,3 раза. Чрезмерная активация симпатoadреналовой системы приводит к развитию ряда патологических эффектов, в числе которых увеличение возбудимости клеток миокарда с его электрической нестабильностью, разнообразным нарушением ритма и повышением частоты сердечных сокращений, вследствие чего снижается эффективность диастолы; провокация ишемии миокарда, прямое токсическое влияние катехоламинов на кардиомиоциты.

Увеличиваются оксидантный стресс, гипертрофия участков миокарда и активация апоптоза,

ухудшается гемодинамика в результате систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, происходит гипертрофия миокарда (норэпинефринопосредованный рост кардиомиоцитов), стимуляция вазоконстрикторных и антидиуретических нейрогуморальных систем, изменение чувствительности и количества активных  $\beta$ -адренорецепторов сердца, увеличение числа  $\beta$ -адренорецепторов [16]. Увеличивается и пул адреналина, который оказывает прямое стимулирующее действие на секрецию антидиуретического гормона, а он вызывает задержку жидкости в организме, гипонатриемию разведения, кроме того, обладает прямым вазопресорным свойством. Увеличение пред- и постнагрузки, обусловленное гиперволемией и периферической вазоконстрикцией, способствует прогрессированию недостаточности кровообращения.

С высокой активностью симпатoadреналовой системы связывают и так называемый воспалительный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью в поздней стадии, возникающей в результате активации системы цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Этот фактор обладает широким спектром активности: индукция генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов. Он вызывает прогрессирование недостаточности кровообращения как прямым повреждающим действием на кардиомиоциты и периферические ткани, так и изменением активности нейрогуморальной системы и системы оксида азота, индукции апоптоза. Ряд цитокинов воспаления (ИЛ-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерфероны) стимулируют синтез NO путем выработки индуцибельной NO-синтазы, которая, как известно, может оказывать прямое токсическое действие на миокард, активировать процессы интерстициального роста и фиброза [25].

В последнее десятилетие большое значение в патогенезе легочного сердца придается также изменениям на клеточном и субклеточном уровне, в частности, нарушениям функциональных свойств эндотелия и активизации процессов апоптоза, нарастающим по мере прогрессирования заболевания. Эндотелий представляет собой высокоспециализированный, метаболически ак-

тивный слой клеток, выстилающий все сосуды. Известно, что эндотелий реагирует на циркулирующие в крови биологически активные вещества (связывается с норадреналином и серотонином и не взаимодействует с адреналином, допамином, гистамином). Эндотелиоциты участвуют в метаболизме эйкозаноидов, модулируют иммунные воспалительные процессы, могут оказывать разнонаправленное влияние на коагуляцию [6,22,24].

Особенно следует подчеркнуть значение эндотелия легочных сосудов в процессах регуляции сосудистого тонуса (эксперимент *in vitro* с изолированными полосками легочной артерии, сокращающимися в условиях гипоксии и при отсутствии эйкозаноидов, катехоламинов и ацетилхолина). Клетки эндотелия являются источником вазоконстрикторных агентов, таких, как эндотелины, тромбоксан А<sub>2</sub>, фактор активации тромбоцитов, эндопероксиды и оксид азота. В настоящее время оксид азота (NO) рассматривается как основной вазоактивный агент, секретруемый эндотелием и осуществляющий местную регуляцию сосудистого тонуса. Он представляет собой свободный радикал, образующийся из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. В клетках млекопитающих различают 3 изоформы этого фермента: экспрессируемые генетически нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS) NO-синтазы и детерминируемая цитокинами индуцибельная (iNOS) NO-синтаза, которой и приписывают патологическое действие при легочном сердце. В легких человека изоформы NO-синтазы вырабатываются в легочных сосудах, дыхательных путях и паренхиме. Кардиомиоциты экспрессируют только 2 типа синтазы NO: индуцибельную и эндотелиальную. Результатом секреции данных ферментов является выработка оксида азота, который, в свою очередь, вызывает активацию гуанилатциклазы, увеличивая образование цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах. В результате этого происходит расслабление сосудов, ингибируется пролиферация и миграция гладкомышечных клеток и образование коллагена, стимулируется их апоптоз. Отмечается снижение адгезии, секреции и агрегации тромбоцитов; NO препятствует функциональным изменениям рецепторов тромбоцитов, экспрессии

P-селектина, снижает активность макрофагов [9,14].

У пациентов с хроническим легочным сердцем рядом авторов отмечены следующие закономерности: на раннем этапе его формирования происходит компенсаторная гиперпродукция NO как ответ на прогрессирующую гипоксию, в дальнейшем же избыток NO преобразуется в один из механизмов прогрессирования ХСН. В этом случае основное значение имеет стимулированный «лавинообразный» чрезмерный синтез NO индуцибельной формой NO-синтазы. Гиперпродукция NO оказывает повреждающее действие на клетку за счет различных механизмов, ведущим из которых считается взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом с образованием высокотоксичного пероксинитрита. Пероксинитриты ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению продукции АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза, угнетению антиоксидантных ферментов и повышенному образованию активных форм кислорода. Повышенные концентрации NO наряду с прямым токсическим действием на кардиомиоциты активируют процессы интерстициального роста и фиброза, что ведет к ремоделированию сердца [10].

И, наконец, только на поздней стадии сердечной недостаточности при хроническом легочном сердце может наблюдаться истощение механизмов синтеза NO и снижение его концентрации в организме.

Следствием патологического воздействия высокой концентрации NO и гиперактивированной симпатoadrenalовой системы у больных с легочным сердцем является стимуляция программируемой гибели клеток — апоптоза. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией и становится одним из звеньев патогенеза сердечной недостаточности, снижая сократительную функцию миокарда. Индукторы апоптоза (ФНО- $\alpha$ , активные формы кислорода, ассоциированные с фибробластами лиганды, оксид азота и др.) связываются с так называемыми рецепторами смерти на поверхности кардиомиоцита, запуская многоэтапный внутриклеточ-

ный процесс, реализуемый при помощи каспаз. Под воздействием каспаз происходит уменьшение объема клетки, перестройка мембранных структур, конденсация ядра, разрыв нитей ядерной ДНК с последующим распадом ядра. В завершающей фазе апоптоза небольшие остатки клеток в форме мембранных везикул с внутриклеточным содержимым («апоптозные тельца») подвергаются фагоцитозу, что предупреждает воспалительную реакцию [13].

В норме такие высокоспециализированные клетки, как кардиомиоциты, не подвержены апоптозу, однако при ряде патологических состояний с гипоксией и ишемией клеток апоптоз может активироваться и в миокарде, при этом его инициатором, как правило, является NO или продукты его связывания с активными формами кислорода, возникшие под действием индукцибельной NO-синтазы. По данным исследований, активность каспаз по мере прогрессирования хронического легочного сердца повышается [23,26].

Многообразный патогенез хронического легочного сердца обуславливает сложность подбора терапии и непрекращающийся поиск новых методов его лекарственной коррекции. В свете современных представлений терапия хронического легочного сердца предполагает раннее начало и комплексное воздействие на все звенья патогенеза.

Профилактические мероприятия включают нормализацию режима труда и отдыха, отказ от курения, профилактику переохлаждений и респираторных инфекций. Обязательным условием является адекватная терапия основного заболевания, в первую очередь использование бронхолитиков —  $\beta_2$ -агонистов, холинолитиков и в ряде случаев пролонгированных метилксантинов (осторожно из-за возможного кардиотоксического и проаритмогенного действия). Наиболее рациональным представляется использование комбинированных ингаляционных форм, сочетающих  $\beta_2$ -адреномиметик и холиноблокатор. При необходимости используются муколитики и антибактериальная терапия (при наличии инфекционного агента). Применение кортикостероидов дискутабельно, тем не менее, большинство авторов рекомендует применение системных кортикостероидов в период обострения бронхолегочной патологии [17].

Длительная малопоточная оксигенотерапия является методом лечения, воздействующим на одно из основных звеньев патогенеза легочного сердца — альвеолярную гипоксию. Отмечается уменьшение одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня гематокрита, улучшение функции дыхательных мышц. Большое количество исследований подтверждает эффективность длительной терапии кислородом у пациентов с выраженной гипоксемией.

Ингаляционное применение оксида азота, рекомендуемое некоторыми авторами [1], в свете последних представлений об уровне синтеза NO при легочном сердце выглядит достаточно спорным.

В ряде работ отмечено снижение легочной гипертензии и прекращение ремоделирования сосудов легких при использовании простагландинов (простагландина E<sub>1</sub> и простаглицлина). Кроме вазодилатирующего, простагландины обладают еще рядом других благоприятных свойств (антиагрегационное, антипролиферативное, цитопротекционное). Однако их применение ограничено необходимостью длительной внутривенной инфузии препарата, что обусловлено коротким периодом полувыведения.

Применение препаратов сердечных гликозидов в настоящее время представляется нецелесообразным. Сердечные гликозиды существенно не улучшают показатели гемодинамики при хроническом легочном сердце, при этом отмечается частая дигиталисная интоксикация с нарушением ритма сердца. Возможно их использование при острой левожелудочковой недостаточности.

Терапия диуретиками показана при наличии клинических проявлений недостаточности кровообращения. Они уменьшают диастолическое перенапряжение сердца, улучшают сократительную способность за счет снижения дилатации правого желудочка. Тем не менее, рекомендуется осторожное назначение мочегонных препаратов из-за ряда возможных нежелательных эффектов (резкое снижение давления в легочной артерии, электролитные расстройства, ухудшение мукоцилиарного клиренса).

Вопрос об использовании нитратов у больных с хроническим легочным сердцем до настоящего времени является спорным. Препараты

данной группы уменьшают гипоксемическую вазоконстрикцию, снижают давление в легочной артерии и преднагрузку, тем самым улучшая насосную функцию сердца. С другой стороны, уменьшение венозного возврата в ряде случаев сопровождается снижением парциального давления кислорода крови, снижением ударного объема и фракции выброса. Усугубляется систолическая гипотония, венозный застой на периферии может усилить отечный синдром. В свете вышеизложенного применение нитратов может быть обосновано у пациентов с гиперкинетическим типом гемодинамики и правожелудочковой недостаточностью.

Нарушение реологических свойств крови и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в виде гиперкоагуляции и повышения агрегации является одним из основных механизмов прогрессирования хронического легочного сердца, что служит основанием для применения дезагрегантов. Наиболее часто используются препараты салициловой кислоты и клопидогрель. Вопрос о целесообразности использования прямых антикоагулянтов (в частности, низкомолекулярных гепаринов) у данной категории больных остается открытым.

Широко используются в терапии хронического легочного сердца препараты антагонистов кальция. Являясь миотропными спазмолитиками, они вызывают системный вазодилатирующий эффект, снижают давление в малом круге кровообращения и общее легочное сосудистое сопротивление, положительно влияют на бронхиальную проходимость и мукоцилиарный клиренс. Среди их положительных эффектов улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшение высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток. Ограничивают их применение возможная системная артериальная гипотония, торможение легочной вазоконстрикторной реакции на гипоксию, усиление отечного синдрома, для препаратов дигидропиридинового ряда — увеличение частоты сердечных сокращений, проаритмогенное действие [19].

Ингибиторы АПФ в настоящее время являются «золотым стандартом» лечения хронического легочного сердца. Это обусловлено широким спектром их положительного действия: снижение давления в легочной артерии, уменьшение общего периферического сосудистого со-

противления через увеличение количества кининов и простагландинов, уменьшение активации предсердного-натрийуретического фактора с последующим снижением синтеза альдостерона, уменьшение венозного возврата к сердцу, антиаритмический эффект [7]. Ограничение чрезмерной активности РААС ингибиторами АПФ происходит и на тканевом уровне: увеличивается концентрация тканевого брадикинина, блокируется синтез ангиотензина II, уменьшается эндотелиальная дисфункция (ограничивается гиперпродукция оксида азота). Противопоказанием к назначению ингибиторов АПФ является сухой кашель, практически не возникающий при использовании современных препаратов этой группы [2].

В нескольких последних публикациях описан опыт успешного применения антагонистов к рецепторам ангиотензина II у больных с хроническим легочным сердцем как препаратов, обеспечивающих более полную и специфичную блокаду нежелательных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для них также характерна хорошая переносимость и благоприятное влияние на функцию эндотелия.

Несмотря на большой выбор лекарственных средств, в терапии сердечной недостаточности очевидна необходимость лекарственных препаратов, обладающих способностью препятствовать и противодействовать негативным последствиям гиперактивации симпатoadренальной системы [4]. Доказанный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов при недостаточности кровообращения у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ИБС позволил предположить благоприятное действие этой группы препаратов и при сердечной недостаточности на фоне хронического легочного сердца, а высокая кардиоселективность новых поколений  $\beta$ -адреноблокаторов максимально снизила риск бронхообструкции на фоне их приема. Среди механизмов действия  $\beta$ -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности различают: снижение сердечной активности, способствующее контракtilьному синхронизму, блокаду норэпинефринопосредованного роста миоцитов, профилактику прямого повреждающего воздействия катехоламинов на кардиомиоциты, увеличение миокардиального пула кардиомиоцитов, коррекцию соотношения и функции  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов,



уменьшение центрального симпатического выхода, антиаритмическое действие, повышение эффективности энергетических процессов в миокарде. Вследствие отрицательного хроно- и инотропного действия снижается потребление миокардом кислорода, что улучшает перфузию миокарда и способствует выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации. Влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов на кардиомиоциты и интерстициальный рост объясняют их способность останавливать ремоделирование левого желудочка и, по некоторым данным, вызывать обратное развитие ремоделирования [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма являются наиболее частым противопоказанием для применения  $\beta$ -адреноблокаторов. Однако по последним данным, ухудшение бронхиальной проходимости при этом на фоне терапии высокоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами отсутствует [12].

Данные исследования ССР (Cooperative Cardiovascular Project) свидетельствуют о том, что риск летального исхода в течение 2 лет у больных с обструктивной болезнью легких, перенесших инфаркт миокарда, без терапии  $\beta$ -адреноблокаторами равен 27,8%, а на фоне лечения — всего 16%. При этом снижение риска смерти составляет 40%. В США 17,7% больных бронхиальной астмой после инфаркта миокарда получают в составе комплексной терапии  $\beta$ -адреноблокаторы.

Нужно заметить, что негативный эффект в виде провокации бронхоспазма обычно пропорционален степени кардиоселективности препарата. В нескольких исследованиях достоверно доказано, что селективные  $\beta$ -адреноблокаторы не оказывают клинически значимого влияния на функцию внешнего дыхания. Именно кардиоселективность обуславливает низкий процент побочных эффектов данной группы препаратов. При назначении  $\beta$ -адреноблокаторов пациентам с бронхообструктивной патологией большинство авторов рекомендуют придерживаться следующих правил: использовать только высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы, титровать их дозы, начиная с минимальных, не назначать препараты в период обострения основного заболевания и контролировать показатели функции внешнего дыхания в начале лечения [18].

Таким образом, только комплексное воздействие на все звенья патогенеза хронического легочного сердца при лечении позволяет максимально эффективно уменьшить его клинические проявления, замедлить его прогрессирование и улучшить прогноз жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Сердечная недостаточность. 2003; 4:5: 251-255.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Consilium medicum. 2001; 6:3: 61-65.
3. Арутюнов Г.П. Сердечная недостаточность. 2002; 3: 1(11): 27-28.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.; 2000. 266.
5. Бородин М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В. и соавт. Пульмонология 2003; 3: 120-124.
6. Бувальцев В.И. Международный мед. журн. 2001; 3: 9-14.
7. Демидова О.В., Дегтярева С.А. Лечащий врач 2000; 7: 1-14.
8. Катюхин В.Н., Мурашова Н.В. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2000; 3: 85-88.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 87.
10. Кароли Н.А., Ребров А.П. Клин. мед. 2004; 82:8: 8-14.
11. Карпов Ю.А. Сердечная недостаточность 2002; 1: 22-24.
12. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Кардиология 2004; 3: 102-105.
13. Мальшев И.Ю., Монастырская Е.А. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск; 2000. 4-11.
14. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю., Архипенко Ю.В. Вестник РАМН. 2000; 4: 16-21.
15. Моисеев В.С. Врач 2001; 11: 20-22.
16. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2: 27-31.
17. Прибылова Н.Н., Толстых С.А. Пульмонология. 2002; Приложение: 148.
18. Терещенко С.Н. Сердечная недостаточность. 2003; 1 (17): 55-56.
19. Чазова И.Е. Русский мед. журн. 2001; 8:2: 83-86.
20. Яковлев В.А., Куренкова И. Хроническое легочное сердце. СПб.; 1996. 351.
21. Barbera J., Peinado V., Santos S. Eur. Respir. J. 2003; 21: 892-905.
22. Berkenboom G. Annales de cardiologie et d'angiologie. 1999; 48 (9-10): 643-646.
23. Budd R.C. J. Clin. Invest. 2002; 109 (4): 437-442.
24. Cooke J.P. Vase. Med. 2000; 5: 49-53.
25. Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J. Lancet. 1996; 347: 1151-1155.
26. Hengartner M.O. Nature 2000; 407: 770-776.
27. Hida W., Tun Y., Kiruchi Y. et al. Respiriology. 2002; 7: 3-13.
28. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. Int. J. Cardiol. 2000; 72: 175-186.
29. Weitzenblum E. Heart. 2003; 89: 225-230.

Поступила 10.05. 2007

УДК 616.24 – 008.47

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

М.С. Смирнова

ММА им. И.М. Сеченова

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, лечение*  
*Key words: Chronic Obstructive Lung Disease (COPD), exacerbation, treatment*

Хроническая обструктивная болезнь легких — это заболевание легких с ограничением воздушного потока, обратимым не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов [2]. В международных согласительных документах, посвященных проблеме, подчеркивается, что при хронической обструктивной болезни легких изменения развиваются параллельно в бронхах и паренхиме, а также сосудах легких, поэтому термины «хронический бронхит», «эмфизема легких» не отражают всего объема структурных изменений и не используются в определении [11,12,14,18]. Развитие хронической обструктивной болезни легких можно предупредить, и она поддается терапии [10,11,14].

Обострения являются этапом течения обструктивной болезни легких, важным фактором ее прогрессирования, ухудшающим прогноз, причиной летального исхода. Больничная летальность пациентов, поступивших в стационар с обострением заболевания, составляет около 10%. В течение года после обострения летальность достигает 40%, а у больных старше 65 лет — 59% [2,16,26]. Эти показатели варьируют в разных странах в зависимости от системы здравоохранения и организации интенсивной терапии. Приблизительно у 33% пациентов с обострением бо-

лезни, выписанных из отделения неотложной терапии, симптомы возникают повторно в течение ближайших 14 дней, у 17% рецидив обострения требует повторной госпитализации [12].

Согласно эпидемиологическим данным, обострения возникают от 1 до 4 раз в год и более. Под обострением понимают острое по сравнению со стабильным состоянием пациента, нарастание симптомов болезни, таких как одышка, кашель, увеличение мокроты и изменение ее характера, выходящее за рамки повседневной вариативности и требующее изменения терапии. Обострение обструктивной болезни легких может сопровождаться усилением свистящего дыхания, чувства сдавления грудной клетки, снижением переносимости физической нагрузки, повышением температуры тела, задержкой жидкости, усугублением слабости и спутанностью сознания. Появление боли в грудной клетке и лихорадки требует исключения такой патологии, как пневмония, плевральный выпот, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и др.

Общепринятой классификации обострений хронической обструктивной болезни легких не существует. В рекомендациях экспертов Американского торакального и Европейского респираторного обществ [12] для определения лечебной стратегии рекомендуется выделять следующие категории пациентов:

уровень I – легкое обострение заболевания, не требующее госпитализации пациента,

уровень II – обострение средней тяжести, требующее лечения в условиях стационара,

уровень III – тяжелое обострение, при котором необходима респираторная поддержка.

При определении тяжести возникшего обострения учитывают анамнестические данные и такие показатели, как тахипноэ, выраженность гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза и др. Клинические признаки и рекомендуемый объем диагностического обследования в зависимости от тяжести обострения приведены в табл. 1.

Тяжесть обострения обычно соответствует выраженности клинических проявлений заболевания в период стабильного течения. Обострение у пациентов с легким или среднетяжелым течением (I–II ст.) обычно позволяет вести их в амбулаторных условиях. Обострение у больных с тяжелым течением болезни (III–IV стадия) нередко сопровождается острой дыхательной недостаточностью, что требует интенсивной терапии в условиях стационара. Тяжесть хронической

обструктивной болезни легких оценивают по степени бронхиальной обструкции: легкая – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) > 80% должной величины, среднетяжелая – ОФВ<sub>1</sub> 50–80%, тяжелая – ОФВ<sub>1</sub> 30–50%, крайне тяжелая – ОФВ<sub>1</sub> < 30% [2,11].

В отечественном руководстве по хронической обструктивной болезни легких [4] выделяют ее простое и осложненное обострение (табл. 2). Осложненным считают обострение у пациентов старше 65 лет с выраженным нарушением вентилиционной функции легких (ОФВ<sub>1</sub> < 50%), наличием серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная, печеночная недостаточность), частым обострением (более 4 раз в год).

Критерии госпитализации в стационар обсуждаются, но, согласно общему правилу, все больные с обострением хронической обструктивной болезни легких, у которых через 12 ч от начала обострения улучшение не наступает, сохраняется дыхательная недостаточность, выра-

Таблица 1

Клинические признаки и рекомендуемый объем диагностического обследования в зависимости от тяжести обострения [12]

Клиническая характеристика	Уровень		
	I	II	III
Анамнез			
Сопутствующие заболевания#	+	+++	+++
Частые обострения в анамнезе	+	+++	+++
Тяжесть течения	Легкая/средней тяжести	Средней тяжести/тяжелая	Тяжелая/крайне тяжелая
Физикальные данные			
Гемодинамика	Стабильная	Стабильная	Стабильная/нестабильная
Участие вспомогательных мышц, тахипноэ	Отсутствует	++	+++
Персистенция симптомов после начала терапии	Отсутствует	++	+++
Диагностические исследования	Да	Да	Да
Насыщение крови кислородом	—	Да	Да
Исследование газов крови*	—	Да	Да
Рентгенография грудной клетки	—	Да	Да
Клинический и биохимический анализы крови**	—	Да	Да
Бактериоскопия мокроты по Граму и ее бактериологический анализ	—****	Да	Да
Электрокардиограмма	—	Да	Да
Исследование концентрации препаратов в сыворотке крови***	Если возможно	Если возможно	Если возможно

П р и м е ч а н и е. + маловероятно, ++ вероятно, +++ высокая вероятность; # болезни и синдромы, ассоциированные с плохим прогнозом при обострении ХОБЛ: застойная сердечная недостаточность, ИБС, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность; \* определение РаО<sub>2</sub>, РаСО<sub>2</sub> и рН; \*\* определение электролитов и показателей, характеризующих функцию печени и почек; \*\*\* если пациент получает теофиллин, варфарин, карбамазепин, дигоксин; \*\*\*\* назначение возможно, если больной недавно получал антибиотики; «—» — не проводится.

женная одышка, должны направляться в стационар [27].

**Показания для госпитализации** больных с обострением хронической обструктивной болезни легких [12]:

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (пневмония, аритмия, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность);
- недостаточная эффективность амбулаторного лечения;
- усиление одышки;
- нарушение сна из-за усиления симптомов;
- нарастание гипоксемии;
- нарастание гиперкапнии;
- нарушение сознания;
- невозможность обслуживать себя;
- неуточненный диагноз.

**Причины обострений.** Инфекция бронхиального дерева обычно рассматривается как ведущая причина обострений. Проблема установления микробиологической этиологии обострений состоит в том, что у большинства пациентов имеется бактериальная колонизация нижних дыхательных путей даже в стабильной фазе заболевания. В ряде исследований показано, что во время обострения примерно у 50% больных микробная обсемененность бронхиального дерева значительно увеличивается [19,22,23]. На основании полученных данных считается, что примерно в 40–50% случаев обострение вызывают бактериальные возбудители. При обследовании пациентов с легким обострением болезни, не нуждавшихся в госпитализации, среди микроорганизмов, выделенных из нижних отделов дыхательных путей, преобладали *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких (средний ОФВ<sub>1</sub> менее 30%), частыми обострениями, требующими лечения антибиотиками и глюкокортикоидами, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, чаще встречались грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [27].

Вирусная инфекция (*Rhinovirus* spp., RS-вирус, вирусы гриппа и др.) вызывает до 30% обострений [12,27]. Роль атипичных микроорганизмов в развитии обострений остается не до конца изученной, но в ряде исследований они (в первую очередь *C. pneumoniae*) обнаруживались в 5–10% случаев, реже *M. pneumoniae* [27].

До сих пор ведется дискуссия, являются ли обострения обструктивной болезни легких на самом деле эпизодами инфекции нижних отделов дыхательных путей. При микробиологическом исследовании мокроты возможна контаминация бронхиального секрета патогенами верхних дыхательных путей. Исследования защищенных браш-биоптатов нижних отделов дыхательных путей показали, что колонизация микроорганизмов без клинических проявлений имеется примерно у 30% пациентов [23]. Ряд исследователей полагают, что при обострении бактериальная нагрузка возрастает [19,23] и при этом у одного и того же пациента могут меняться штаммы микроорганизмов [22].

Роль бактерий в патогенезе обострений нашла отражение в гипотезе «порочного круга» [15], согласно которой структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, нарушение реологических свойств бронхиального секрета приводят к колонизации бактериальных агентов на поверхности эпителия дыхательных путей. Результатом колонизации воздухоносных путей и возрастающей микробной нагрузки во время обострений становится дальнейшее прогрессирование эндобронхиального воспаления, снижение бронхиальной проходимости, обусловленных высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным выбросом противовоспалительных медиаторов.

Недавно получена информация о связи гнойной мокроты у амбулаторных пациентов с обострением обструктивной болезни легких и присутствии в ней бактерий. Stockley соавт. [24] делили мокроту на слизистую и гнойную по активности в ней миелопероксидазы, что можно сделать и по цвету мокроты. В гнойной мокроте выделены бактериальные патогены в 84% случаев, в слизистой – в 38%. Зеленая мокрота была на 94% чувствительна и на 77% специфична для высокой обсемененности бактериями, что указывает при этом на высокую вероятность эффекта антибиотиков.

Резистентность основных респираторных патогенов в России в 1999–2005 гг. изучалась в ходе многоцентровых исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II [3]. Согласно полученным данным, частота пневмококков, резистентных к пенициллину, в нашей стране не превышает 10%. Остается невысокой резистентность пневмококков к 14–15-членным макролидам (эритроми-

цин, олеандомицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) — 6–9%, к 16-членным (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) — менее 4,5%. Лишь 4,7% штаммов *H. influenzae* были устойчивы к аминопенициллинам.

Следует отметить, что даже при тщательном обследовании пациента в 30% случаев причина обострения остается неустановленной. В качестве возможных причин обострений рассматриваются неинфекционные факторы, такие, как контакт с аэрополлютантами. Обострению могут способствовать также ятрогенные факторы (неэффективная терапия в стабильную фазу болезни, неадекватная длительная кислородотерапия). Сопутствующая патология (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная, печеночная недостаточность), низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> до начала терапии, предшествующие обострения (более 3 в последние 2 года) являются факторами риска рецидивирующих обострений [12].

**Лечение обострений** включает использование медикаментов (бронхолитики, системные глюкокортикоиды, по показаниям антибиотики), оксигенотерапию, вентиляционное пособие.

**Бронхолитики.** Одним из основных принципов лечения обострения хронической обструктивной болезни легких является интенсификация бронхолитической терапии: повышают дозы и кратность назначения бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонисты, холинолитики короткого действия, их комбинация), модифицируют способы доставки ингаляционных форм. Ингаляции проводят посредством **дозированных ингаляторов**, желательно **со спейсером** большого объема, или небулайзеров. В ряде исследований показана эквивалентная эффективность этих систем доставки [2]. В то же время при обструктивной болезни легких средней тяжести и тяжелом обострении, глубоком нарушении бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> < 50%), при отсутствии необходимого сотрудничества пациента и врача, у пожилых больных и больных с ментальными нарушениями имеет преимущество небулайзерная терапия [9,17].

**Небулайзер** («nebula» — туман) — тип ингалятора, который преобразует лекарственные вещества из жидкой формы в аэрозольное облако. Генерирует особо мелкодисперсные частицы менее 5 мкм в диаметре. Частицы величиной 5–10 мкм осаждаются в ротоглотке, трахее, а меньшие

(<0,5 мкм) остаются взвешенными и выходят с выдохом. Задача небулайзерной терапии — доставить лекарственное средство в периферические зоны легких за короткое время (10–15 мин.) в количестве, вызывающем эффект.

Если пациент не получал бронходилататор длительного действия (холинолитик — тиотропия бромид;  $\beta_2$ -агонисты — сальметерол, формотерол;), рекомендуется его добавить [5,12,25]. Их применение при обострении может создавать хороший фон и потенцировать эффект короткодействующих средств.

**Антихолинергические препараты** (препарат короткого действия — ипратропия бромид, длительного действия — тиотропия бромид) — это препараты I ряда в лечении обструктивной болезни легких [4,10,13], так как единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при заболевании является холинергический тонус. Представители данного класса служат препаратами выбора у пожилых вследствие того, что м-рецепторы сохраняют чувствительность с возрастом. Особенно велика роль холинолитиков при лечении тяжелых пациентов с гипоксемией, полиорганной патологией. Преимущество данного класса перед другими бронхолитиками в гериатрической практике обусловлено отсутствием у них системного нежелательного действия, что позволяет широко применять их у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Липофильность затрудняет абсорбцию препаратов через слизистую оболочку, поэтому побочный эффект ограничен их поверхностью (из наиболее частых — сухость и металлический вкус во рту). Возможно длительное применение без заметного снижения эффекта в связи с отсутствием тахифилаксии. Современные антихолинергические препараты не вызывают задержки мочи и повышения внутриглазного давления. При закрытоугольной глаукоме небулайзерную терапию проводят не через лицевую маску, а через мундштук для исключения попадания препарата на конъюнктиву [1].

Роль  **$\beta$ -агонистов** в терапии хронической обструктивной болезни легких менее значима [10]. Следует учитывать, что чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов дыхательных путей к  $\beta$ -агонистам снижается с возрастом. Применение у пожилых сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений. В Кохрейновском об-

зоре [7,21] отмечено, что наблюдения за побочным действием ингаляционных  $\beta$ -агонистов достаточной длительности и объема отсутствуют. В мета-анализе было подтверждено повышение летальности при лечении обструктивной болезни легких высокими дозами  $\beta$ -агонистов [13]. Тахикардия и повышение артериального давления у лиц старших возрастных групп с сопутствующей кардиальной патологией могут усилить коронарную недостаточность. Метаболические нарушения на фоне гипоксии, описанные при высокодозной терапии, требуют обязательной кислородотерапии. Гипокалиемия у пожилых может приводить к нарушениям ритма сердца. Удлинение интервала QT на фоне применения  $\beta$ -агонистов, связанное в большей степени со стимуляцией симпатической нервной системы, чем с гипокалиемией, создает условия для возникновения пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes». У пожилых лиц с паркинсонизмом отмечено усиление тремора рук.

Улучшить переносимость  $\beta$ -агонистов позволяет их применение в комбинации с холинолитиком. Комбинированная терапия позволяет уменьшить дозу каждого из компонентов и снижает риск побочных действий, что особенно актуально у пожилых больных с сопутствующей кардиальной патологией [2,4]. Комбинации бронходилатирующих препаратов более эффективны, чем монотерапия [13]. Удобно и экономично применение препарата с фиксированной комбинацией — беродуал (фенотерол/ипратропия бромид).

Через дозированные ингаляторы со спейсером назначают салбутамол или фенотерол (беротек Н), ипратропия бромид (атровент Н) как монотерапию или дополнительно к ингаляциям  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, комбинацию бронхолитиков фенотерол/ипратропия бромид (беродуал Н).

Ингалируют 2–4 дозы по требованию (возможны ингаляции каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч, для поддерживающей терапии каждые 4–6 ч).

Через небулайзер вводят растворы салбутамола в дозе 2,5–5 мг или фенотерол (беротек) 0,5–1 мг; ипратропия бромид (атровент 250–500 мкг); комбинацию бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонистов 0,5–10 мг и ипратропия бромид 250–500 мкг, фиксированная комбинация — бероду-

ал 2–4 мл) по требованию (возможны ингаляции каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч, для поддерживающей терапии ингаляции каждые 6 ч).

Некоторые из небулайзеров, доступные в нашей стране. Ультразвуковые: Омрон NE-U12, NE-U07, NE-U1 (Hutchings), Ультра Неб 2000 (De Vilbiss). Струйные: Медикс Ол, Систем (Medix), Пари ЛЛ, ЛЦ Плюс, ЛЦ Стар, ЛЦ Плюс Юниор с компрессорами Пари Бой, Мастер, Универсал и др. (PARI), Пульмо-Айд (De Vilbiss), Бореал, Дельфин, Трэвелнеб, Elisir, Nebulaflaem super (Flaem Nuova), Омрон NE – C1, NE – CX, NE – CX2 (Hutchings) и др.

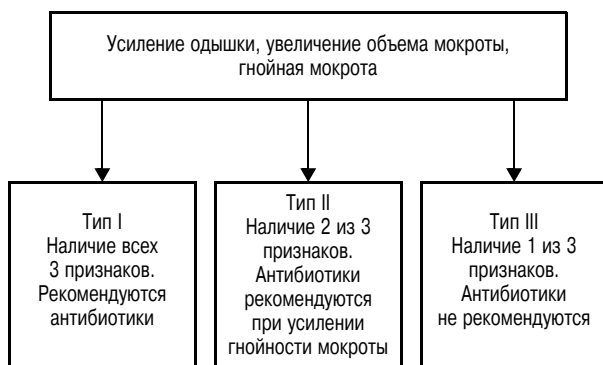
Значение теофиллина при обострении обструктивной болезни легких остается неуточненным [8], что связано с трудностью дозирования и большим числом потенциальных побочных эффектов. Эффективность недостаточно высока, но допускается использование в качестве препарата II ряда при более тяжелых обострениях, если затруднено или недостаточно эффективно применение ингаляционных бронхолитиков. Допустимо лишь внутривенное капельное введение. При отсутствии возможности определения сывороточной концентрации, что особенно опасно у больных, получавших до этого пролонгированные теофиллины, суточная доза не должна превышать 10 мг/кг [1,20].

**Глюкокортикостероиды.** Рекомендуются при тяжелом и среднетяжелом обострении (ОФВ<sub>1</sub> < 50%) использовать 30–40 мг преднизолона перорально (в среднем 10 дней) или эквивалентную дозу внутривенно. Доза препарата может варьировать [12]. Должен быть рассмотрен вопрос о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов.

Несмотря на ряд исследований, показавших сравнимую с системными глюкокортикоидами эффективность высокодозного режима ингаляционных глюкокортикоидов, их место в лечении обострений окончательно не определено [6].

**Антибиотики.** Антибиотики используются при изменении характеристики мокроты [12,27]. При назначении антибактериальной терапии обычно используют критерии, разработанные в исследовании Anthonisen и соавт. (1987), выделяющем 3 типа обострения: I тип — усиление одышки, увеличение мокроты и появление гнойной мокроты; II тип — наличие двух из этих симптомов, III тип — наличие одного симптома.

Установлено, что антибиотики эффективны при обострении I и II типа. Недавно получены данные [24], дополнившие данные Anthonisen и соавт.: среди больных, имеющих 2 из 3 основных признаков, должны лечиться антибиотиками те, у кого усилена гнойность мокроты (зеленый цвет) и высока ее бактериальная обсемененность (схема).



Антибиотик выбирают эмпирически с учетом данных о течении заболевания и локальной резистентности микроорганизмов, которая варьирует в разных странах и регионах, что снижает ценность конкретных рекомендаций по выбору препаратов.

У больных, не нуждающихся в госпитализации (легкая обструктивная болезнь легких), международные согласительные документы [12,27] рекомендуют назначение аминопенициллинов (амоксциллин, ампициллин), макролидов (азитромицин, рокситромицин, кла-

ритромицин), доксицилина, цефалоспоринов II–III поколения (из числа рекомендованных ERS/ATS в нашей стране имеется цефуроксим аксетил). У этих пациентов наиболее вероятными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам. При отсутствии ответа на первоначальную терапию переходят на амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Эти же препараты (амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны) рекомендуют использовать у госпитализированных пациентов и пациентов в отделениях интенсивной респираторной терапии, у которых высок риск резистентности микроорганизмов к  $\beta$ -лактамам и макролидам. У этих пациентов вероятны те же возбудители, но возможны *Enterobacteriaceae* spp. (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), резистентные микроорганизмы (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы).

Отечественные рекомендации [4] по антибактериальной терапии, в которых пациентов делят на переносящих простое и осложненное обострение, приведены в табл. 2. Вероятные возбудители и рекомендуемые антибиотики близки описанным выше.

В случаях неэффективности первоначальной антибактериальной терапии после исключения неинфекционных причин (неадекватный режим терапии, тромбоэмболия ветвей легочной арте-

Таблица 2

Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких

Показания	Основные возбудители	Антибиотики	
		препараты выбора	альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты, ОФВ <sub>1</sub> > 50% Менее 4 обострений в год Отсутствие сопутствующих заболеваний	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), или "новые" макролиды (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил
Осложненное обострение			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты Частые обострения > 4 в год Возраст > 65 лет ОФВ <sub>1</sub> < 50% Сопутствующие заболевания	Как в предыдущей группе + <i>Enterobacteriaceae</i> spp. Вероятна резистентность к $\beta$ -лактамам	Амоксициллин/клавуланат Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	

рии, сердечная недостаточность и др.) проводится микробиологический анализ мокроты [27]. Неэффективность лечения может быть связана с особенностями возбудителя (*Pseudomonas aeruginosa*, *St. aureus*, *Acinetobacter*, присоединение госпитальной инфекции). Чаще всего это больные, находящиеся на искусственной вентиляции легких. Антибиотики меняют на препараты с высокой эффективностью против этих возбудителей в соответствии с данными микробиологического исследования.

В руководстве по ведению больных с инфекцией нижних дыхательных путей (Европейское респираторное общество, Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям ESCMID, 2005) [27] среди госпитализированных пациентов особо выделяют лиц с факторами риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*. Вероятность инфицирования высока при наличии по меньшей мере двух из следующих факторов: 1) недавняя госпитализация, 2) частые курсы антибиотиков (4 курса за последний год), 3) тяжелая обструктивная болезнь легких ( $ОФВ_1 < 30\%$ ), 4) выделение *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или его носительство в стабильной фазе заболевания. При подозрении на наличие *P. aeruginosa* в ранние сроки следует назначать фторхинолоны (ципрофлоксацин),  $\beta$ -лактамы с антипсевдомонадной активностью (цефтазидим, цефепим и др.), можно добавить аминогликозиды. В противном случае состояние больных прогрессивно ухудшается. Следует думать об инфицировании *P. aeruginosa* при наличии хронической бронхальной инфекции (постоянная гнойная мокрота в течение года — так называемый бронхогенный сепсис).

В большинстве случаев антибиотики назначают перорально, что предпочтительно у пациентов, которые могут принимать пищу. В противном случае антибиотики вводят внутривенно, а после стабилизации клинического состояния через 3–5 дней стационарного лечения назначают их внутрь. У большинства тяжелых пациентов (контингента отделений интенсивной респираторной терапии) антибиотики назначают внутривенно, длительностью в среднем 7–10 дней.

**Контролируемая кислородотерапия** является одним из основных направлений лечения больных в стационаре. Ее цель — достижение

значений  $PaO_2 > 60$  мм рт. ст. или  $SaO_2 > 90\%$ . Проводится через назальные катетеры (обычно поток  $O_2$  1–2 л/мин; у тяжелых больных до 4–5 л/мин) или маску Вентури (содержание  $O_2$  24–28%). Длительность не менее 15 ч в сутки, максимальный перерыв между сеансами не более 2 ч подряд. Рекомендуется контроль газов крови каждые 30–45 мин. для определения адекватности оксигенации. Точный контроль потока или фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ), введенный в практику Е.Ж.М. Campbell, позволил уменьшить риск кислород-индуцированной гиперкапнии. Ранее тяжелая гиперкапния после назначения кислорода развивалась у 90% больных хронической обструктивной болезнью легких с острой дыхательной недостаточностью, причем в 30% случаев она сопровождалась нарушением сознания [1]. При кислородиндуцированной гиперкапнии важно проведение мероприятий, улучшающих механику дыхания (бронходилататоры, мобилизация и удаление мокроты), а также инициация респираторной поддержки.

**Респираторная поддержка.** Необходимость неинвазивной вентиляции легких [12] — вентиляционное пособие при помощи носовой или лицевой маски без наложения искусственных дыхательных путей — возникает при тяжелой одышке с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры, парадоксальным движением передней брюшной стенки, частоте дыхания более 25 в минуту, ацидозе ( $pH < 7,35$ ) и гиперкапнии ( $PaCO_2 > 45$  мм рт. ст.).

При неэффективности неинвазивной вентиляции легких или отказе от нее больного проводится искусственная вентиляция легких.

Показания для **искусственной вентиляции легких** [12]: остановка дыхания, нарушение сознания; частота дыхания более 35 в минуту; гипоксемия ( $PaO_2 < 40$  мм рт. ст.), ацидоз ( $pH < 7,25$ ); нестабильная гемодинамика (систолическое АД  $< 70$  мм рт. ст., ЧСС  $< 50$  в минуту или ЧСС  $> 160$ ); наличие осложнений (тяжелая пневмония, обширный пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии).

**Другие мероприятия** [2]: введение жидкости; низкомолекулярный гепарин п/к при полицитемии, обездвиженности, дегидратации; дополнительное питание, если одышка затрудняет прием пищи; дренаж бронхального дерева.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина — М.: Атмосфера; 2003. 168.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Доклад рабочей группы Национального института сердца, легких, крови США и ВОЗ, 2003. М.: Атмосфера; 2003. 96.
3. Карпов О.И. Макролиды при обострении хронического обструктивного бронхита: есть ли перспективы? *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): 281-284.
4. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 61.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких. Протокол ведения больных. Проблемы стандартизации 2007; 1: 5-119.
6. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Amer. J. Med.* 2002; 113 (1): 56-65.
7. Appleton S., Poole P., Smith B. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. *Cochrane Review- abstract CD001104*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK.
8. Barr R.G., Rowe B.H., Camargo C.A. et al. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Review — abstract CD002168*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK.
9. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228-242.
10. Celli B.R. From unjustified nihilism to evidence-based optimism. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: 58-65.
11. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6 suppl): 932-946.
12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2005. [www.thoracic.org/COPD](http://www.thoracic.org/COPD).
13. Donohue J.F. Combination therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical aspects. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2: 227-281.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. National Heart, and Blood Institute, update 2005. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
15. Murphy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1992; 146: 1067-1083.
16. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. *Mortal. Wkly Rep.* 2002; 51: 1-16.
17. Newman S.P. Inhaler treatment options in COPD. *Eur. Respir. Review* 2005; 14: 102-108.
18. NICE guideline N 12. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinic guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Thorax* 2004; 59 (Suppl.1): 1-232.
19. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C. et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch, Chest Dis.* 1998; 53: 262-267.
20. Ram F.S.F., Jones P.W., Castro A.A. et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Review-abstract CD003902*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK.
21. Sestini P., Renzoni E., Robinson S. et al. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Review- abstract CD001495*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester, UK.
22. Sethi S., Evans N., Grant B J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. J. Med.* 2002; 347: 465-471.
23. Soler N., Torres A., Ewig S et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498-1505.
24. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD *Chest* 2000; 117: 1638-1645.
25. van Noord J.A., Aumann J., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once-daily, formoterol twice-daily and both combined once-daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 214-222.
26. Vestbol J., Hogg J.C. Convergence of epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006; 61: 86-88.
27. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138-1180.

Поступила 10.05.2007

## СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова

*Военно-медицинский институт,  
МЛПУ Детская городская больница № 27 «Айболит», г. Нижний Новгород*

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, диагностика, лечение*  
*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, diagnosis, treatment*

Хроническая обструктивная болезнь легких — глобальная проблема человечества, занимающая главное место среди основных причин смерти во всем мире [43]. Это экологически опосредованная патология, при которой хроническое воспаление развивается преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей и легочной паренхиме и характеризуется увеличением числа нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов и частично обратимой бронхиальной обструкцией [65]. Новые данные о патогенезе обструктивной болезни легких позволили экспертам Американского торакального общества и Европейского респираторного общества внести дополнения в определение данного заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких — заболевание, которое можно предупредить и лечить; она имеет системные проявления [12].

В последние годы внимание ученых обращено к концепции, в которой заболевание рассматривается не только как респираторная патология, но и как системное расстройство [41] с аутоиммунным компонентом [9], дисфункцией скелетной мускулатуры, снижением массы тела [47], остеопорозом [57], развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых нарушений [56]. Системные клинические проявления, как правило, возникают при тяжелой и крайне тяжелой обструктивной болезни легких у больных стар-

ше 75 лет на фоне высокой никотиновой зависимости и выраженных нарушениях легочной функции [43].

На ранней стадии болезни системное воспаление в ответ на внешние факторы клинически не проявляется, а респираторные симптомы слабо выражены и/или их появление связано с обострением заболевания. До сих пор механизмы, инициирующие системное воспаление при обструктивной болезни легких, до конца не изучены. В то же время приводятся убедительные данные об участии в системном воспалении таких механизмов, как системный оксидантный стресс [35], провоспалительные цитокины крови [68], клетки гранулоцитарно-макрофагального звена [20,25].

Системное воспаление можно рассматривать как мультисиндромный патологический процесс с тотальной воспалительной реактивностью микрососудов, молекулярных и клеточных факторов крови, микроциркуляторным расстройством в жизненно важных органах вследствие системного характера альтерации [5].

В настоящем обзоре мы постарались представить обобщающие сведения о роли системного воспаления в развитии и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких [7]. Многие из представленных положений активно обсуждаются и требуют дальнейших исследова-

ний, что ставит изучение системного воспаления при обструктивной болезни легких в ранг актуальных и перспективных.

**Компоненты системного воспаления.** Многочисленные исследования показали, что воспаление в бронхолегочной ткани сопряжено с повышенным числом тканевых нейтрофилов, альвеолярных макрофагов, Т-лимфоцитов (преимущественно CD8<sup>+</sup>), избыточным высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), оксидантным стрессом. В меньшей мере при обструктивной болезни легких определена роль компонентов системного воспаления, которые, как предполагают, выполняют ключевую роль в запуске системных эффектов [24].

*Системный оксидантный стресс* — это дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты с чрезмерным высвобождением активных форм кислорода, усиленным образованием продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности антиоксидантов. Оксидантный стресс определяют степенью повреждения оксидантами различных биомолекул — липидов, белков, ДНК. По данным Rahman и соавт., продукты липопероксидации повышены как у «здоровых» курильщиков, так и у больных обструктивной болезнью легких, а общая антиоксидантная активность плазмы снижена только у вторых. Наиболее значимые сдвиги были зарегистрированы при обострении заболевания на фоне бактериальной инфекции [52]. По нашим данным, у «здоровых» курильщиков и больных с обострением легкой и среднетяжелой обструктивной болезни легких усиливается хемиллюминесценция стимулированных гранулоцитов, отражающая повышенную продукцию активных форм кислорода активированными клетками [2]. При этом свободнорадикальное окисление на системном уровне достоверно повышалось только при легкой и среднетяжелой болезни при одновременном увеличении общей антиоксидантной активности. В то же время у пациентов старше 60 лет с обострением тяжелой обструктивной болезни легких наблюдались противоположные изменения: снижение хемиллюминесцентного ответа нейтрофилов крови, угнетение свободнорадикального окисления и уменьшение антиоксидантной активности плазмы.

Pratico и соавт. оценивали оксидантный стресс по уровню изопростана F<sub>2 $\alpha$</sub> -III в моче и отметили его значительное повышение у «здоровых» курильщиков и больных обструктивной болезнью легких [49], а Calikoglu и соавт. в аналогичных группах зафиксировали избыточный уровень малонового диальдегида в плазме крови [16].

О роли оксидантного стресса в развитии системных проявлений при тяжелой обструктивной болезни легких (кахексия, потеря жировой массы, дисфункция скелетной мускулатуры и др.) свидетельствуют данные MacNee и соавт. [37] о связи между увеличением генераций активных форм кислорода в клетках скелетной мускулатуры и активацией митохондриальной транспортной цепи. Другим источником активных форм кислорода в мышечной ткани у больных обструктивной болезнью легких служат лейкоциты, инфильтрирующие скелетную мускулатуру [6]. Кроме того, у больных с дисфункцией скелетной мускулатуры обнаружено снижение содержания глутатиона в мышечной ткани [51]. Системный оксидантный стресс при обструктивной болезни легких индуцирует повреждение и апоптоз миоцитов, снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и усиление индуцибельной NO-синтазы в гладкомышечных клетках, уменьшает количество капилляров в скелетных мышцах, что сочетается с такими системными эффектами, как потеря мышечной массы, дисфункция скелетной мускулатуры [34]. Последняя складывается из 2 этапов — атрофии мышц (митохондриальные нарушения, потеря сократительных белков), нарушения функции «оставшейся» мускулатуры.

Таким образом, к настоящему времени получены убедительные данные, подтверждающие участие маркеров системного оксидантного стресса в прогрессировании системного воспалительного ответа и индукции системных клинических проявлений у больных с тяжелым течением обструктивной болезни легких. Кроме того, показано, что комплексная оценка компонентов системного оксидантного стресса на различных стадиях болезни может определить целесообразность антиоксидантной терапии, необходимость нутритивной поддержки и приме-

нения анаболических средств для активации энергетического потенциала.

*Клетки воспаления.* Исследования последнего десятилетия показали, что ключевая роль в развитии системного воспаления при обструктивной болезни легких принадлежит клеткам воспаления (нейтрофилы, моноциты и лимфоциты) [46,65]. По данным больших популяционных исследований, при длительном курении и воздействии мелкодисперсных частиц в крови повышается количество лейкоцитов, что может служить предиктором общей заболеваемости и развития хронической обструктивной болезни легких [27,55]. В ответ на токсические составляющие сигаретного дыма, кроме повышения числа лейкоцитов, усиливается их активность, в избытке секретирующих миелопероксидазу, протеазы, активные формы кислорода [45,64], что ассоциируется со стимуляцией костного мозга [62].

Ранее в исследованиях показано, что на циркулирующих нейтрофилах у больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких повышается экспрессия поверхностных молекул адгезии (CD11b) [44], при обострении заболевания значительно увеличивается плотность CD11b. В более поздних публикациях авторы сделали заключение, что повышение экспрессии молекул адгезии при обострении заболевания стимулирует апоптоз гранулоцитов и может служить одним из маркеров его активации [48]. Роль нейтрофилов в патогенезе обструктивной болезни легких до конца не изучена, хотя и очевидна, что подтверждается наличием негативной связи между числом системных нейтрофилов и объемом форсированного выдоха в 1-ю секунду [15].

Наряду с нейтрофилами в системный воспалительный ответ при обструктивной болезни легких вовлекаются и Т-лимфоциты. Исследования, посвященные изучению роли Т-клеток крови при этом заболевании, немногочисленны. Из 145 первоисточников, опубликованных с 1990 по 2006 гг., сравнительная оценка Т-лимфоцитов крови у больных обструктивной болезнью легких представлена только в 56 публикациях. Зачастую полученные данные имеют противоречивый характер.

В одной из работ представлены сведения о повышении активности цитохромоксидазы в лимфоцитах у больных обструктивной болезнью легких, конечного фермента митохондриальной дыхательной цепи [54]. Авторы установили достоверную связь данного показателя со степенью ограничения скорости воздушного потока. В то же время схожие изменения активности циркулирующих лимфоцитов ранее были обнаружены у больных бронхиальной астмой, артритом, что свидетельствует о неспецифичности исследуемого параметра при обструктивной болезни легких [60].

В ряде публикаций указывается на повышение числа циркулирующих CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-клеток (в основном Th1 типа) у больных обструктивной болезнью легких, как курящих, так и некурящих [32,39]. Leckie и соавт. выявили взаимосвязи между увеличением экспрессии активационных маркеров CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в бронхиальном содержимом и количеством общих Т-клеток в циркуляции при обструктивной болезни легких. Однако причины различий в содержании эндобронхиальных и системных Т-лимфоцитов у больных и здоровых некурящих лиц полностью не ясны [36].

По нашим данным, у здоровых курильщиков и больных с легкой обструктивной болезнью легких количество CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в крови не отличается от таковых у некурящих лиц, а при среднетяжелой и тяжелой определяется снижение этих субпопуляций Т-клеток, особенно у пациентов старше 60 лет [17].

L.D. Miller и соавт. не обнаружили достоверных различий общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) у некурящих и курящих лиц, но зафиксировали повышение CD8<sup>+</sup>- и снижение CD4<sup>+</sup>-Т-клеток у здоровых курильщиков по сравнению с некурящими лицами. Интересным оказалось, что этот сдвиг исчез через 6 недель после прекращения курения [42]. О высоком содержании CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в крови у здоровых курильщиков свидетельствуют публикации De Jong и соавт. [19], показавшие различия CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (иммунорегулирующего индекса) между здоровыми некурящими лицами, асимптомными курильщиками и больными обструктивной болезнью легких. По мнению A. Amadori и соавт. [11], CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> — это генетически

контролируемая константа, которая позволяет рассматривать ее снижение у здоровых курильщиков в качестве критерия высокого риска обструктивной болезни легких. Мы также обнаружили подобные изменения  $CD4^+/CD8^+$  у здоровых курильщиков, сочетающиеся с нормальным числом Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, высоким содержанием натуральных киллеров,  $CD25^+$ -Т-лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 [2].

В последние годы внимание ученых акцентируется на изучении популяции натуральных киллеров при обструктивной болезни легких. Главным их признаком является отсутствие на их поверхности  $CD3^+$ -антигенрецепторного комплекса, что отличает их от цитотоксических Т-лимфоцитов и позволяет относить к компонентам неспецифического иммунитета. В диагностике ряда заболеваний информация о содержании натуральных киллеров в крови крайне важна, так как эти клетки организуют «первую линию защиты» против вирусных и других инфекционных агентов, препятствуют развитию злокачественных образований до вступления в «борьбу» антигенспецифического иммунитета [1]. Определение количества и активности натуральных киллеров может служить прогностическим свидетельством состояния здоровья, скрининговым показателем при формировании групп риска людей, склонных к хроническим и/или онкологическим заболеваниям [38].

А. Prieto и соавт. установили снижение процентного числа и активности натуральных киллеров крови у больных обструктивной болезнью легких [50]. А. Мајо и соавт. отметили у этих больных практически одинаковое содержание натуральных киллеров в крови и легочной паренхиме [38]. По нашим данным, напротив, установлено достоверное повышение количества  $CD16^+$ -клеток крови у здоровых курильщиков и больных с обострением легкой и среднетяжелой обструктивной болезни легких. Тяжелое течение болезни сопровождалось снижением числа натуральных киллеров [2].

Существенную роль в возникновении и прогрессировании обструктивной болезни легких играют клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Способность этих клеток высвобождать провоспалительные молекулы является одним

из патогенетических факторов в развитии локального и системного воспалительного ответа при этой патологии. Известно, что в ответ на агрессивные агенты внешней среды усиливается миграция моноцитов в бронхолегочную ткань, увеличивается количество активированных альвеолярных макрофагов, которые, как дирижер оркестра, настраивают и регулируют секрецию многих провоспалительных протеинов (цитокины, хемокины, протеолитические ферменты). Повышение числа моноцитарных клеток в циркуляции в ответ на сигаретный дым связывают с усилением их пролиферации и повышении жизнеспособности на фоне избыточного образования моноцитарных хемокинов и лимфоцитарно-хемотаксических факторов [15]. В исследованиях R. Aldonute и соавт. показано, что при стимуляции моноцитов у больных обструктивной болезнью легких происходит значительное высвобождение этими клетками матриксной металлопротеиназы-9, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 в отличие от здоровых пациентов [10]. Как известно, именно эти медиаторы являются патогенетически значимыми в развитии обструктивной болезни легких. Кроме того, авторы обнаружили при этом стойкую активацию ядерного фактора-kB в изолированных моноцитах, что подтверждает роль этого фактора транскрипции в стимуляции циркулирующих моноцитов.

Важная защитная функция моноцитов — фагоцитоз бактерий. Фагоцитарная активность мононуклеарных клеток может быть инициирована увеличением бактериальных агентов. Ряд публикаций свидетельствуют, что макрофаги могут распознавать и фагоцитировать апоптотические клетки благодаря наличию специфических к фосфатидилсерину рецепторов на их поверхности [23]. Захватывая апоптотические гранулоциты, макрофаги усиливают секрецию трансформирующего фактора роста [31]. В свою очередь, эластаза, высвобождаемая из поврежденных при апоптозе нейтрофилов, может взаимодействовать с фосфатидилсериновыми рецепторами и ослаблять свойство макрофагов захватывать апоптотические гранулоциты [66].

*Провоспалительные цитокины.* Все цитокины — индуцибельные белки, высвобождающиеся из клеток после их активации антигеном. Цитокины, являясь своеобразным межклеточ-

ным языком, позволяют клеткам взаимодействовать, объединяя свои усилия в борьбе с различными агентами. Они индуцируют выработку друг друга, подготавливают поверхностные рецепторы к связи с другими медиаторами. К общим свойствам всех цитокинов, объединяющим их в самостоятельную систему регуляции, относятся плейотропизм и взаимозаменяемость биологического действия [4].

В исследованиях, посвященных системному воспалению при обструктивной болезни легких, подчеркивается роль циркулирующих *белков острой фазы (С-реактивный белок)*, провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-9, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-11, антагонист рецепторов к ИЛ-1, трансформирующий фактор роста) [15,22]. По данным ряда работ, у больных обструктивной болезнью легких в крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, их рецепторов и С-реактивного белка [17,21,29,30,61,67]. Эти сдвиги имели место у больных в стабильной фазе болезни, но были наиболее выражены при ее обострении.

Степень избыточной продукции провоспалительных цитокинов циркулирующими иммунокомпетентными клетками напрямую связана с тяжестью обструктивной болезни легких и определяет выраженность *системных клинических проявлений*. Одним из значимых цитокинов, играющих ключевую роль в развитии болезни является фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Установлено, что его повышенная продукция моноцитами крови сочетается со *снижением массы тела и скелетной мускулатуры* у больных старше 60 лет с тяжелым течением обструктивной болезни легких, особенно с бронхитической формой [8,17], индукцией апоптоза иммуноцитов [29], угнетением противомикробной защиты организма, ограничением функциональной состоятельности мукозоассоциированной лимфоидной ткани. Абсолютно доказано, что снижение массы тела больных — это важный прогностический признак, независимый от других маркеров тяжести — ОФВ<sub>1</sub> или РаО<sub>2</sub>. К тому же похудание у больных с тяжелой обструктивной болезнью легких линейно

связано с качеством их жизни, толерантностью к физической нагрузке, частотой обострений.

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  в циркуляции координирует воспалительный процесс за счет стимуляции экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, регуляции секреции других цитокинов и ангиогенеза. В последнее время особый интерес представляет изучение растворимых форм этого фактора (sTNF- $\alpha$ ), так как обнаружить биологически активный фактор в циркуляции трудно из-за короткой его жизни (6–7 мин) и быстрого образования растворимой его формы. Verpooy и соавт. выявили существенное повышение уровня sTNF-R55 и sTNF-R75 в крови у больных обструктивной болезнью легких [67]. Предполагается, что такие изменения могут быть обусловлены индукцией шеддинга (слущивания) мембраносвязанных TNF-R75 при высокой активности ФНО- $\alpha$  в ответ на стимул [61].

Интересны работы, в которых показана тесная связь между системной гипоксемией и продукцией циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) у больных обструктивной болезнью легких, ассоциация между содержанием ФНО- $\alpha$  в крови и концентрацией циркулирующего лептина — белка, регулирующего энергетический обмен, развитие анорексии и кахексии [63].

Значимым молекулярным биомаркером в развитии хронического воспаления при обструктивной болезни легких является ИЛ-1 $\beta$ . Известно, что синтез ИЛ-1 $\beta$  начинается в ответ на внедрение микроорганизмов или повреждение тканей и необходим для развития воспаления и защитных реакций. Все известное биологическое действие ИЛ-1 $\beta$  происходит посредством его связывания со специфическими мембранными рецепторами, экспрессированными на различных типах клеток-мишеней. Несмотря на минимальное число экспрессируемых рецепторов и пиколярные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , запускается клеточный ответ, ведущий к экспрессии генов около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов и других биологически активных веществ. Поэтому все многочисленные эффекты ИЛ-1 $\beta$  в организме определяются уже на субклеточном уровне, а их направленность зависит от тканевой и клеточной специ-

фичности [3]. Все биологические эффекты ИЛ-1 $\beta$  условно разделяют на иммунные, воспалительные, кроветворные и межсистемные [53]. ИЛ-1 вызывает пролиферацию В-клеток, их дифференцировку в плазматические клетки, активировывает и повышает подвижность нейтрофилов, усиливает высвобождение ИЛ-2 [14] и секрецию ИЛ-8 [40], генерацию свободных радикалов, влияет на ионный обмен. Однако, по мнению P.J. Barnes, до сих пор нет исследований, раскрывающих роль эндобронхиального и системного ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе ХОБЛ.

В своих работах мы показали, что содержание ИЛ-1 $\beta$  в крови повышается уже у здоровых курильщиков и прогрессивно нарастает у больных в зависимости от стадии и фазы воспаления. Мы обнаружили также отрицательную связь между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  в крови и объемом форсированного выдоха в 1-ю секунду у больных, что подтверждает участие данного цитокина в прогрессировании бронхиальной обструкции.

Ключевым биомаркером риска *кардиоваскулярных* изменений, ассоциированных с воспалением и курением, является ИЛ-6 [40]. По наблюдению ряда авторов, содержание ИЛ-6 в крови у больных обструктивной болезнью легких повышено, особенно при ее обострении [18,26,28], что подтверждает роль цитокинов в реализации системного воспаления и системных проявлений.

Итак, представленные данные свидетельствуют о многоуровневой системе воспаления при хронической обструктивной болезни легких, в которой принимают участие топические биомаркеры и иммунные компоненты крови. Каждый из уровней взаимосвязан друг с другом, а выраженность их изменений зависит от различных регуляторных механизмов. Для полного понимания природы системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких требуются дальнейшие исследования механизмов взаимодействия молекулярных компонентов с рецепторами клеток и экспрессии их генов.

Учитывая, что патогенез системных проявлений при обструктивной болезни легких изучен недостаточно, нельзя не отметить и отсутствие лечения, направленного на системные воспалительные реакции. Однако уже накопленные зна-

ния позволяют дать определенные рекомендации. Число противовоспалительных препаратов при обструктивной болезни легких ограничено и представлено ингаляционными глюкокортикостероидами. Уже сегодня подтверждено, что они способны уменьшить системное воспаление при этом заболевании. В рандомизированном исследовании DD. Sin и соавт. у больных обструктивной болезнью легких изучено влияние кортикостероидов (ингаляционных и для приема внутрь) на системные маркеры воспаления [26]. Авторы показали, что через 2 недели после приема флутиказона уровень С-реактивного белка в крови снизился на 50%, концентрация ИЛ-6 — на 26%. У больных, принимавших преднизолон, С-реактивный белок уменьшился на 63%, а плацебо не повлиял на его содержание.

Роль специфических противовоспалительных препаратов нуждается в уточнении. Была показана эффективность антител против ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб) при ряде хронических воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Крона). Однако данных, позволяющих судить о противовоспалительном действии этих препаратов у больных обструктивной болезнью легких, пока нет. Появились клинические данные о возможном применении у больных с тяжелой обструктивной болезнью легких моноклональных антител против ИЛ-8.

Определенные надежды у больных с тяжелым течением обструктивной болезни легких связывают с применением статинов на фоне базисной терапии. При длительном приеме статины оказывают противовоспалительное действие, снижают частоту обострений болезни, уменьшают уровень респираторной смерти на 19%, коронарной — на 18% и общую летальность — на 12% [13,24,59].

Таким образом, системные проявления — важная составная часть хронической обструктивной болезни легких, особенно у лиц пожилого возраста с тяжелым течением болезни, и они связаны с системным воспалением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2003. 272.
2. Постникова Л.Б. Иммунобиохимические механизмы системного воспаления в патогенезе хронической об-

- структивной болезни легких. Дис. ... д-ра. мед. наук. Н. Новгород; 2005. 245.
3. Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. 2002; 1: 4-11.
  4. Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. 2002; 2 (1): 38-39.
  5. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Цитокины и воспаление. 2002; 1 (2): 12.
  6. Adams V., Nehrhoff B., Spate U., Linke A., Schulze P.C., Baur A., Gielen S., Hambrecht R., Schuler G. Cardiovasc Res. 2002; 54: 95-104.
  7. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J., Sala E. Europ. Respir. J. 2003; 21:347-360.
  8. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. Eur Respir Mon. 2003; 24: 46-55.
  9. Agusti A.G.N., MacNee W., Donaldson K., Cosio M. Hypothesis: Thorax. 2003; 58(10): 832-834.
  10. Aldonyte R., Jansson L., Piitulainen E. Respir. Res. 2003; 4(1): - 11-12.
  11. Amadori A., Zamarchi R., De Silvestro G. Nat Med. 1995; 1: 1279-1283.
  12. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Europ. Respir. J. 2004; 23: 932-946.
  13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. Lancet 2005; 366: 1267-1278.
  14. Barnes P.J. Eur Respir J. 2001; 18(34): 67-77.
  15. Barnes P.J. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 515-548.
  16. Calikoglu M., Unlu A., Tamer L., Ercan B., Bugdayci R., Atik U. Clin. Chem. Lab. Med. 2002; 40(10): 1028-1031.
  17. Clark C.J., Cochrane L.M., Mackey E. Europ. Respir. J. 2000; 15: 92-97.
  18. Debigare R., Marcuis K., Cote C.H., Trembley R.R. Chest. 2003; 124(1): 1-4.
  19. De Jong J.W., Belt-Gritter B., Koeter G.H., Postma D.S. Respir. Med. 1997; 91: 67-76.
  20. Denburg J.A., van Eeden S.F. Europ. Respir. J. 2006; 27(3): 441-445.
  21. Dentener M.A., Creutzberg E.C., Schols A.M., Mantovani A., van't Veer C., Buurman W.A., Wouters E.F. Thorax. 2001; 56: 721-726.
  22. Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L. Amer J Resp Crit Care Med. 2001; 164: 1414-1418.
  23. Fadok V.A., Cathelineau A., Daleke D.L., Henson P.M. Loss J. Biol. Chem. 2001; 276(2): 1071-1077.
  24. Gan W. Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Thorax. 2004; 59: 574-580.
  25. Glader P., von Wachenfeldt K., Lofdahl C. Respir. Med. 2005; 21: 594-598.
  26. Godoy I., Campana A., Geraldo R., Padovani C.R. Eur Respir. 2003; 22: 920-925.
  27. Grimm R.H., Neaton J.D., Ludwig W. JAMA. 1985; 254: 1932-1937.
  28. Hageman G.J., Larik I., Pennings H.J., Haenen G.R. Europ. Respir. J. 2003; 46: 25-31.
  29. Hempel S.L., Monick M.M. Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996; 14: 170-176.
  30. Hodge S.J., Hodge G.L., Reynolds P.N., Scicchitano R., Holmes M. Amer. J. Physiol. Lung. Cells. Physiol. 2003; 285: 492-499
  31. Huynh M.L., Fadok V.A., Henson P.M. J. Clin. Invest. 2002; 109(1): 41-50.
  32. Kim W.D., Kim W.S., Koh Y., Lee D., Lim C.M. Chest. 2002; 122: 437-444.
  33. Koechlin C., Couillard A., Critol J.P., Chanez P. Eur Respir J. 2004; 23: 538-544.
  34. Langen R. Eur Respir Mon. 2003; 24: 68-85.
  35. Langen R.C., Korn S.H., Wouters E.F. Free Radic. Biol. Med 2003; 35: 226-235.
  36. Leckie M.J., Jenkins G.R., Khan J., Smith A.J., Barnes P.J. Thorax. 2003; 58: 23-29.
  37. MacNee W. The proc. of the Am. Thoracic Soc. 2005; 2: 50-60.
  38. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Europ. Respir. J. 2001; 17: 946-953.
  39. Majori M., Corradi M., Caminati A., Cacciani J., Bertacco S., Pesci A. J Allergy Clin. Immunol. 1999; 103(3): 458-462.
  40. McCarty M.F. Med Hypotheses. 1999; 52: 465-477.
  41. Man S.F., Sin D.D. The proc of the Amer. Thoracic Soc 2005; 2: 78-82.
  42. Miller L.G., Goldstein G., Murhpy M., Ginns L.C. Chest. 1982; 82: 526-529.
  43. Monnino D.M., Watt G., Hole D., Gillis C., Hart C., McConnachie A. et al. Europ. Respir J 2006; 27(3): 347-360.
  44. Noguera A., Busquets X., Sauleda J., Villaverde J.M., MacNee W., Agusti A.G.N. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1664-1668.
  45. Noguera A., Batle S., Miralles C., Agusti A.N. Thorax. 2001; 56: 432-437.
  46. Noguera A., Sala E., Batle S., Iqkesias J., Pons X. Europ. Respir. J. 2001; 16: 74s.
  47. Noguera A., Sauleda J., Busquet X. Europ. Respir. Mon. 24 2003: 46-55.
  48. Noguera A., Sala E., Pons A.R., Iglesias J. Chest. 2004; 125(5): 1837-1842.
  49. Pratico D., Basili S., Vieri M., Cordova C., Violi F., Fitzgerald G.A. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1055-1060.
  50. Prieto A., Reyes E., Bernstein E.D., Martinez B., Monserrat J. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163(7): 1578-1583.
  51. Rabinovich R.A., Ardite E., Troosters T., Carbo N. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1114-1118.
  52. Rahman I., Morrison D., Donaldson K., Macnee W. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1055-1060.
  53. Rosenwasser L.J. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102: 344-350.
  54. Sauleda J., Garsia-Palmer F.J., Wiesner R., Agusti A.G.N. Amer. J Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1413-1417.
  55. Seaton A., MacNee W., Donald K. Lancet. 1995; 345: 176-178.
  56. Sin D.D., Man S.F. Circulation 2003; 107: 1514-1519.
  57. Sin D.D., Man J.P., Man S.F. Amer. J. Med. 2003; 114: 10-14.
  58. Sin D. D., Lacy P., Ernest York E., Man S. F. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 760-765.
  59. Soyseth V., Brekke P.H., Smith P., Omland T. Europ. Respir J. 2007; 29(2): 279-283.
  60. Sparrow D., Glynn R.F., Cohen M., Weiss S.T. Chest. 1984; 86: 383-386.
  61. Takabatake N., Nakamura H. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1179-1184.
  62. Terashima T., Wiggs B. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1021-1026.
  63. Tschop M., Strasburger C.J., Hartmann G. Lancet 1998; 352: 1119-1420.
  64. Van Eeden S.F., Hogg J.C. Europ. Respir. J. 2000; 15: 915-921.
  65. Van Eeden S.F., Yeung A. The proc. of the Amer. Thor. Soc. 2005; 2: 61-67.
  66. Vandivier R.V., Fadok V.A., Hoffmann P.R., Bratton D.L., Penvari C., Brown K.K. J. Clin. Invest. 2002; 109(5): 661-670.
  67. Vernooy J.H., Kucukaycan M., Jacobs J.A., Chavannes N.H., Buurman W.A. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166(9): 1218-1224.
  68. Wouters E.F. Thorax 2002; 57: 1067-1070.

Поступила 10.05.2007



В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.24 – 008.811.1:614.2

**ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ  
СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ**

**Р.В. Бузунов, В.А. Ерошина, Е.В. Ерошина**

*ФГУ «Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ*

*Ключевые слова: легочная реабилитация, хроническая обструктивная болезнь легких, санаторий «Барвиха»*

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation of the patient with pulmonary disease*

Хроническая обструктивная болезнь легких относится к частым заболеваниям. По данным Минздрава, в России насчитывается около 1 млн этих больных, но в действительности их количество может превышать 11 млн человек [2]. В США заболеваемость обструктивной болезнью легких приближается к 15 млн человек и является единственным из наиболее распространенных заболеваний, при котором смертность продолжает увеличиваться [13].

Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости обструктивной болезнью легких у лиц старше 40 лет: только за период с 1990 по 1999 г. этот показатель увеличился на 25% у мужчин и на 69% у женщин. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [4]. Таким образом, эта болезнь занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляя старческую полиморбидность и приводя к нарушению качества жизни и летальности. По некоторым данным, симптоматика хронического бронхита наблюдается у 40% мужчин и 20% женщин старческого возраста [1]. Обструктивная болезнь легких находится на 6-м месте среди ведущих причин смерти в мире, на 5-м – в развитых странах Европы, на 4-м – в США [2].

Обструктивная болезнь легких имеет неуклонно прогрессирующее течение с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и ле-

гочное сердце, поэтому ее лечение представляет трудную задачу. К сожалению, медикаментозное лечение существенно не изменяет ее прогноз. Оно лишь облегчает симптомы и позволяет предупреждать обострение заболевания. Улучшается прогноз только в случае прекращения курения, устранения производственных вредностей и атмосферных поллютантов, применения длительной кислородотерапии, хирургических вмешательств (буллэктомия, коррекция легочного объема, трансплантация легких), а также при легочной реабилитации.

Легочная реабилитация – основанная на принципах доказательной медицины мультидисциплинарная и всесторонняя программа лечения больных с хронической патологией легких, у которых имеется соответствующая симптоматика и снижение обычной дневной активности. Интегрированная в индивидуализированное лечение пациентов легочная реабилитация направлена на уменьшение симптомов, оптимизацию функционального статуса, увеличение вовлеченности пациента в лечебный процесс, уменьшение затрат на лечение посредством стабилизации или ослабления симптомов болезни [3].

Легочная реабилитация, таким образом, представляет собой комплексную программу, включающую целый ряд медицинских мероприятий. Показанием к ее проведению являются нарушения легочной функции, которые сохраняют-

ся, несмотря на стандартное лечение. К ним относятся:

1. Одышка в покое или при незначительной физической нагрузке.

2. Снижение переносимости физической нагрузки или ограничение возможности выполнять повседневные функции.

3. Хроническая дыхательная недостаточность и необходимость длительной кислородотерапии или вспомогательной вентиляции легких.

4. Хроническая гипоксия (недостаток кислорода в крови) и гиперкапния (избыток углекислоты).

5. Зависимость от кислородотерапии или вспомогательной вентиляции легких.

6. Увеличение потребности в медицинской помощи (частые вызовы врачей, повторные госпитализации).

Следует отметить, что указанные выше нарушения не всегда четко коррелируют с величиной снижения легочной функции по данным исследования функции внешнего дыхания, поэтому определенные пороговые значения этих параметров, которые были бы критерием включения в программу легочной реабилитации, не установлены.

Противопоказаниями к легочной реабилитации являются:

1. Наличие сопутствующих заболеваний, которые могут препятствовать проведению реабилитации (тяжелый артрит; нарушения зрения, слуха и речи; тяжелые неврологические, когнитивные или психические расстройства).

2. Наличие сопутствующих заболеваний, которые значительно увеличивают риск осложнений при физической тренировке (нестабильная стенокардия или недавно перенесенный инфаркт миокарда (<1 мес), тяжелая легочная гипертензия, рефрактерное к лечению легочное сердце, обморочный синдром при физической нагрузке, рефрактерная к лечению застойная сердечная недостаточность, терминальная почечная и печеночная недостаточность, опухоль с метастазами).

3. Значительная зависимость от наркотиков, алкоголя или других веществ и нежелание прекратить их использование.

Следует отметить, что пожилой или старческий возраст как таковой не является противопоказанием для легочной реабилитации.

Осложнения при проведении реабилитации связаны главным образом с программой физической тренировки. Сердечно-сосудистая и ле-

гочная система могут неадекватно реагировать на возрастающие требования к ним. Лечебная гимнастика может приводить к травмам мышц или связок.

В Клиническом санатории «Барвиха» реализуется следующая программа легочной реабилитации, рассчитанная на 18–24 дня:

**Обследование пациента для уточнения диагноза и степени тяжести дыхательных расстройств (3–4 дня):**

Анализ крови (клинический, биохимический, иммунологический)

Анализ газового состава крови

Пульсоксиметрия

Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких)

Анализ мокроты

Рентгенография органов грудной клетки

Электрокардиография

Эхокардиография

Нагрузочные тесты (велоэргометрия, тредмил-тест) с пульсоксиметрией

Тест 6-минутной ходьбы с пульсоксиметрией [11]

Полисомнография (исследование ночного сна с целью исключения синдрома обструктивного апноэ во сне и хронической ночной гипоксемии)

Определение степени усталости и одышки по шкале MMRC [12].

Расчет индекса BODE – интегральная оценка прогноза у больных с легочной патологией [6].

Проводятся консультации терапевта, пульмонолога, невролога, психотерапевта, сомнолога (специалиста по расстройствам дыхания во сне).

На основании данных обследования составляется индивидуальная программа реабилитации.

**Собственно легочная реабилитация по индивидуальной программе (12–18 дней):**

Физическая тренировка (динамическая и силовая нагрузка)

Тренировка дыхательной мускулатуры

Медикаментозное лечение

Программа прекращения курения

Физиотерапевтическое лечение, направленное на улучшение дренажной функции легких

Применение в случае необходимости кислородотерапии (при физической тренировке, во время ночного сна или регулярно)

Проведение неинвазивной вспомогательной вентиляции постоянным положительным давлением (СИПАП-терапия) или двухуровневым положительным давлением (БИПАП-терапия) во

время ночного сна при сопутствующем синдроме обструктивного апноэ во сне и/или хронической ночной альвеолярной гиповентиляции.

Обучение пациента (физиология дыхания, информация о болезни, самоконтроль за функцией дыхания, протокол контроля обострений, методика облегчения одышки, улучшение дренажной функции легких, питание, обучение применению кислородного концентратора или систем неинвазивной вентиляции легких)

### **Оценка эффективности лечения (2–3 дня):**

Контрольное обследование по оценке динамики состояния, повторный расчет индекса *BODE*, определение дальнейшей тактики лечения и рекомендации по амбулаторному лечению.

Остановимся на наиболее важных, с нашей точки зрения, аспектах проведения легочной реабилитации.

Основными целями этапа обследования являются оценка исходной толерантности пациента к физической нагрузке и выбор вида, частоты, продолжительности и интенсивности нагрузки. Последние годы широкое распространение получил 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [11]. Ходьба — это физическая активность, выполняемая ежедневно большинством пациентов. В данном тесте определяется дистанция, которую пациент может быстро пройти по ровной поверхности в течение 6 мин. Тест оценивает глобальный и интегральный ответ всех систем, вовлеченных в данный вид физической нагрузки, включая легочную и сердечно-сосудистую систему, системную и периферическую циркуляцию, костно-мышечную систему и мышечный метаболизм. В отличие от велоэргометрии или тредмил-теста, 6-минутный тест ходьбы не дает точной информации о функционировании отдельных органов и систем, вовлеченных в нагрузку, или о причинах, лимитирующих ее. Так как при 6-минутной ходьбе темп контролирует сам пациент, то при этом оценивается, как правило, субмаксимальный уровень физической активности. Большинство пациентов не достигают максимального уровня физической нагрузки при этой ходьбе, так как они выбирают собственный ее ритм и им разрешено останавливаться во время теста. Следует, однако, отметить, что большинство видов ежедневной физической активности выполняются на субмаксимальном уровне усталости, таким образом, 6-минутная ходьба может лучше отра-

жать переносимость пациентом обычной физической нагрузки.

У здоровых лиц старших возрастных групп пройденная дистанция в среднем составляет более 600 м. Для пациентов, прошедших менее 150 м, а также имеющих выраженный дефицит массы тела, кахексию, общепринятая физическая нагрузка не показана. Для пациентов, прошедших хотя бы 350 м, показана динамическая нагрузка, прежде всего в виде ходьбы. Для пациентов, прошедших 500 м и более, показана динамическая нагрузка в виде ходьбы с прогрессирующим повышением нагрузки до скорости 6 км/ч и продолжительностью до 40 мин в день.

При стабильной болезни легких минимальное различие в результатах 6-минутной ходьбы, которое сопровождалось видимой разницей в ощущении пациентом переносимости физической нагрузки, составило 54 м (95% доверительный интервал 37–71 м) [15]. Таким образом, у индивидуального пациента увеличение дистанции при 6-минутной ходьбе должно составлять не менее 70 м, чтобы с 95% вероятностью утверждать, что улучшение клинически значимо.

Важной задачей является обследование пациентов на предмет необходимости кислородотерапии. В настоящее время приняты следующие показания к кислородотерапии [16]:

1. Длительная кислородотерапия в дневное время в состоянии бодрствования показана при парциальном давлении кислорода ( $P_{aO_2}$ )  $\leq 55$  мм рт. ст. (7,3 кПа) или при  $P_{aO_2}$  56–59 мм рт. ст. (7,3–7,8 кПа) в сочетании с легочным сердцем и(или) полицитемией (эритроцитоз с гематокритом  $>55$ ).

2. У некоторых пациентов нет необходимости кислородотерапии в покое в состоянии бодрствования, но может потребоваться кислород во время физической нагрузки или сна. Для определения гипоксемии при физической нагрузке применяются велоэргометрия, тредмил-тест или 6-минутная ходьба; во сне — длительная пульсоксиметрия или полисомнография. Кислородотерапия показана в случае снижения  $SaO_2$  ниже 88% при нагрузочных тестах или во сне.

Применение низкопоточковой кислородотерапии (2–3 л в минуту) во время физической тренировки позволяет улучшить толерантность к физической нагрузке, уменьшить одышку и предотвратить нежелательный подъем давления в легочной артерии [5,10]. У пациентов с объемом форсированного выдоха в 1-ю секунду  $<30\%$  должного значения кислородотерапия во время

физической нагрузки показана в любом случае, даже без снижения насыщения крови кислородом <88%. У данной группы пациентов кислородотерапия позволяет достичь большей интенсивности тренировки и лучших итоговых результатов физической реабилитации [9].

Если у пациента имеется дневная гиперкапния или кислородотерапия во сне не дает должного эффекта, то ему требуется БИПАП-терапия периодически в дневное время и во время ночного сна. Показаниями к БИПАП-терапии являются [7]:

а) наличие клинических симптомов (усталость, нарушение сна, диспноэ, одышка, утренняя головная боль и др.) и

б) физиологические нарушения (один критерий или более):

– PaCO<sub>2</sub> ≤ 55 мм рт. ст. в дневное время

– PaCO<sub>2</sub> от 50 до 54 мм рт. ст. в дневное время и снижение насыщения крови кислородом в ночное время (сатурация по данным пульсоксиметрии ≤88% в течение любых 5 последовательных минут при проведении кислородотерапии с объемом ≥2 л/мин)

– PaCO<sub>2</sub> от 50 до 54 мм рт. ст. в дневное время и повторная госпитализация (2 или более в течение 12-месячного периода), связанная с эпизодами острой гиперкапнической дыхательной недостаточности.

Важным аспектом интегральной оценки состояния пациента является расчет индекса BODE, который представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента, позволяющую предсказывать риск летального исхода [6]. Индекс BODE имеет большую предсказательную точность, чем объем форсированного выдоха в 1-ю секунду.

Индекс BODE включает оценку следующих четырех параметров (табл. 1):

1. Объем форсированного выдоха в 1-ю секунду.

2. Пройденная дистанция при 6-минутной ходьбе.

3. Степень одышки по шкале MMRC.

4. Индекс массы тела.

Расчет индекса производится следующим образом. Определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл. Далее все баллы суммируются. Итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10 (табл. 2).

Улучшение индекса BODE после легочной реабилитации является хорошим прогностичес-

ким признаком улучшения выживаемости пациента [8].

Основу легочной реабилитации составляет система дозированной физической тренировки, включающая динамическую (аэробную) и силовую нагрузку. Под динамической нагрузкой понимается ходьба, в том числе по лестнице, бег, плавание и др. Данный вид нагрузки тренирует выносливость и улучшает способность переносить определенную нагрузку в течение определенного периода времени. В условиях санатория тренировка проводится с использованием велотренажера или тредмила. Для достижения оптимального тренирующего режима физическая нагрузка при проведении легочной реабилитации должна соответствовать следующим параметрам:

1. Частота занятий 3–5 раз в неделю.

2. Продолжительность занятия 20–30 мин.

3. Интенсивность занятия должна быть такой, чтобы частота сердечных сокращений со-

Таблица 1

Значения различных параметров и соответствующие им баллы, используемые для расчета индекса BODE\*

Показатель	Баллы индекса BODE			
	0	1	2	3
ОФВ <sub>1</sub> , %	≥65	50-64	36-49	≤35
Дистанция, пройденная за 6 мин, м	≥350	250-349	150-249	≤149
Шкала одышки MMRC <sup>&amp;</sup>	0–1	2	3	4
Индекс массы тела <sup>#</sup>	>21	<21	—	—

Примечания: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха в 1-ю секунду. \* — Для каждого параметра приведены пограничные значения и соответствующие им баллы. \*\* — Пограничные значения ОФВ<sub>1</sub> приведены в соответствии со стадиями нарушения легочной функции Американского торакального общества.

& — Значения модифицированной шкалы одышки MMRC находятся в диапазоне от 0 до 4, где значение 4 означает, что у пациента настолько выражена одышка, что он не покидает свое жилище или у него развивается одышка при одевании или раздевании.

# — Для индекса массы тела имеется два значения 0 или 1. Это обусловлено наличием критической точки в обратной связи между выживаемостью и индексом массы тела — 21.

Таблица 2

Вероятность 4-летней выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от значения индекса BODE

Индекс BODE, баллы	4-летняя выживаемость, %
0–2	80%
3–4	70%
5–6	60%
7–10	20%

ставляла 50–80% от достигнутой максимальной частоты при нагрузочном тесте или 50–70% достигнутого максимального уровня нагрузки. Общий объем работы за период тренировки также должен составлять 50–70% объема работы, выполненного при нагрузочном тестировании.

4. Возможно также использовать шкалу оценки степени одышки Борга. Пациент может продолжать нагрузку до появления субъективно средней тяжести или тяжелой одышки (4–5 значение шкалы Борга). Применяется также простой «разговорный тест». Пациент может продолжать нагрузку до тех пор, пока он может произнести без существенных затруднений полное предложение из 5–6 слов, например: «Все нормально, я могу продолжать нагрузку».

У менее тяжелых пациентов длительность нагрузки сразу может составлять 20 мин, а ее интенсивность корректируется таким образом, чтобы пациент смог выдержать тренировку в течение 20 минут. У тяжелых больных нагрузка может начинаться всего с 5 мин за одно занятие. Необходимо добавлять по 2–3 мин еженедельно до достижения целевого значения 20–30 мин. Возможно применение интервальной тренировки: 5 мин физической нагрузки, 3–5 мин отдыха.

Достижение максимальных показателей переносимости нагрузки обычно происходит через 2–3 мес регулярной тренировки. Таким образом, программа физической реабилитации должна начинаться в санатории, но ее следует продолжать в последующем в домашних условиях. После прекращения регулярной тренировки ее положительное влияние сохраняется до 6–12 мес. В связи с этим целесообразно продолжать тренировку в домашних условиях постоянно. При этом желательны 1–2 раза в год контролировать состояние пациента и проводить коррекцию программы физической реабилитации в условиях санатория.

Силовая нагрузка улучшает переносимость взрывных задач (таких, как поднятие тяжести) в течение короткого времени. При легочной реабилитации основное внимание уделяется силовой тренировке мышц верхних конечностей (ручные велоэргометры, тренировка с утяжелением). Применяются протоколы с небольшой нагрузкой и частым повторением [14]. Утяжеления должны быть такими, чтобы пациент мог выдержать тренировку в течение 20–30 мин (4–5 подходов по 10–12 повторений с 2–3-минутным отдыхом). У пациентов с тяжелой об-

структивной болезнью легких упражнения можно начинать без утяжеления. По мере увеличения толерантности к нагрузке масса утяжеления может возрастать, начиная с 200 г до 2 кг.

В заключение еще раз хотелось бы сказать, что легочная реабилитация позволяет улучшить качество жизни и продлить саму жизнь пациентам. Санаторно-курортные учреждения вполне могут и должны внедрять современные методы реабилитации пульмонологических больных, основанные на принципах доказательной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. М.: Литтерра; 2005. 27.
2. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390-1413.
4. Barnes P.J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Science Press. 1999. 3.
5. Carter R., Nicotra B. Newer insights into the management and rehabilitation of the patient with pulmonary disease. *Semin. Respir. Med.* 1986; 8: 113-23.
6. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., Casanova C., de Oca M.M., Mendez R.A., Plata V.P., Cabral H.J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005-1012.
7. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation-A Consensus Conference Report. *Chest*, 1999; 116: 521-534.
8. Cote C.G., Celli B.R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Europ. Respir. J.* 2005; 26: 630-636.
9. Emtner M, Porszasz J., Burns M., Somfay A., Casaburi R. Benefits of Supplemental Oxygen in Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1034-1042.
10. Lilker E.S., Karnick A., Lerner L. Portable oxygen in chronic obstructive lung disease with hypoxemia and cor pulmonale. *Chest* 1975; 68: 236-41.
11. Lipkin D.P., Scrivin A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ.* 1986; 292: 653–655.
12. Mahler D., Eells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988; 93: 580-586.
13. National Center for Health Statistics. National hospital interview survey. *Vital and Health Statistics, series 10* (issues from 1974 to 1995).
14. O'Hara WJ, Lasachuk K.E, Matheson P, et al. Weight training and backpacking in COPD. *Respir. Care* 1984; 29: 1202-10.
15. Redelmeier D.A., Bayoumi A.M., Goldstein R.S., Guyatt G.H. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1278-1282.
16. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Europ. Respir. J.* 2004; 23: 932-946.

Поступила 01.06.2007

---

## ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ, ДЕОНТОЛОГИИ И ПРАВА

---

### ИСКУССТВО СТАРЕТЬ: РИМСКИЙ ОПЫТ

Благословенны живущие в XXI веке! И пользующиеся всеми достижениями современной медицины. Ибо, переместившись на пару тысячелетий назад, и даже не в сторону африканских племен, а в пределы процветающей Римской империи, мы увидим нечто для нас весьма неприятное. Речь идет о возрасте. У древних римлян рамки в этом вопросе были жесткими и «обжалованию» не подлежали: отрочество считалось до 17 лет, молодость, правда, простиралась аж до 46 (кстати, время увольнения с военной службы), затем ненадолго наступал преклонный возраст, а вот 60 лет было временем старости. В этом месте молодежь согласно закивает головой, но те, кому — вот-вот и даже более, возмутятся, и будут правы. Конечно, 60 — не рассвет, но солнце над горизонтом видно еще отчетливо.

О жизни Древнего Рима мы знаем из истории: войны, кровь, страсти. Бытие рядовых граждан литераторов и историков мало интересовало, но за деяниями «номенклатуры» они следили пристально. Во всяком случае, жизнеописания своих правителей хранили тщательно. Правда, мало кто из императоров доживал до отмеренного срока: из классических, по Светонию, 12 цезарей, только трое умерли естественной смертью, двоих принудили к самоубийству, остальные — убиты.

А ведь большинство римских императоров были людьми здоровыми: недаром древние следили за собой, ставя гимнастические упражнения во главу любого угла. Заметим, что сердечно-сосудистые заболевания во времена стародавние не были слишком агрессивны, во всяком случае, из «истории болезни» элиты этого не видно, зато диагноз «лихорадка» далекие от медицины историки ставили часто.

Первый император, божественный Юлий, отличался отменным здоровьем, лишь под конец жизни его стали мучить внезапные обмороки и

ночные страхи, но это отнюдь не мешало ему проявлять свои многочисленные таланты и пороки: ведь не напрасно язвительные современники называли его «мужем всех жен и женой всех мужей». Хотя, по справедливости, единственным зафиксированным пятном на репутации Цезаря была лишь его связь с царем Вифинии Никомедом — союзником римлян и владельцем ярко выраженного фармакологического имени. В еде божественный Юлий был неприятелен, вина (хотя бы и разбавленного) пил мало, что было для Рима довольно большой диковиной, и даже шутили, что Цезарь был единственный, кто совершил государственный переворот трезвым. Но при всех этих замечательных качествах божественный Юлий не протянул и четырех лет на троне — был убит.

А вот божественный Август, один из самых старых в могучей дюжине, к тому ж, счастливец, умерший естественной смертью, чуть не дожил до 76 лет — рекорд для римских императоров. В юности он был слаб здоровьем: камни в мочевом пузыре, больная печень, с трудом переносил и холод, и жару. Однако за собой следил исправно: купался, правда, редко, зато растирался маслами; парился не в бане, как все римляне, а у открытого огня, окатываясь затем водой комнатной температуры; любил пешие и конные прогулки, рыбалку и — очень! — азартные игры. И хотя римские императоры не слишком жаловали медицину, но врачу Антонию Музе, исцелившему Августа от опасной болезни, сенаторы НА СВОИ ДЕНЬГИ поставили статую возле изваяния Эскулапа. Пример редчайший в истории, но любил Августа не зря: до последних дней своей некороткой жизни он держал империю в руках, при нем кончились войны, воцарилось согласие сословий, укрепились семейные устои (несмотря на пылкую любовь самого императора к чужим женам). Собственно, 16 лет после официально установленной старости Ав-

густ провел еще и за счет умеренного образа жизни: ел мало и непривлекательно и только, когда чувствовал голод, вина пил мало (см. Цезаря), но если вдруг давал себе волю, всегда принимал рвотное, а уж натошак не употреблял никогда.

Ужасный Калигула страдал падучей, временами от слабости не мог ни стоять, ни сидеть, но при этом был отменно вынослив. Помраченность рассудка неистовый император замечал сам, к тому же его мучила бессонница: спал редко больше трех часов кряду. Ему бы грамотного невропатолога, глядишь, подданные, сложившись, такому врачу тоже памятник бы поставили... По склонности к педофилии Калигуле сегодня грозила бы химическая кастрация, но по тем суровым временам его просто убили в 29 лет.

Отличным здоровьем обладал Нерон, несмотря на всем известные безмерные излишества. Ну оно ему не помогло: покончил самоубийством в 31 год.

Император Веспасиан, первым заметивший, что «деньги не пахнут», также пользовался прекрасным здоровьем, о котором совершенно не заботился, лишь один день в месяц ничего не ел. Умер в 69 лет редкой для столь высокого положения естественной смертью, по римским понятиям вполне насладившись старостью. Он тоже, в параллель Августу, был воздержан в быту, исключая любовь к женщинам. А так, вполне размеренная жизнь: ранний подъем, прогулки, баня, вкусный стол. Два качества были развиты у Веспасиана чрезвычайно — скупость и остроумие: последнее, по всеобщему, и, видимо, небезосновательному мнению способствует долголетию. Его многочисленные остроты вошли в труды историков: так, однажды, когда верно-подданные просили дозволения установить императору статую немалой цены, тот, протянув ладонь, ответил: «Ставьте немедленно, вот постамент!». Наш Церетели при таком правителе не развернулся бы...

Император Тиберий, снискавший ненависть народа кровожадностью и развратом, не покидавшими его и в весьма преклонном возрасте, был так здоров, что протыкал свежее яблоко пальцем. Однако в 78 лет был задушен, несмотря на «чемпионский» возраст и железный перст.

Любопытно, что двух из трех умерших естественной смертью императоров перед кончиной, по словам историков, «прослабило» — Августа и Веспасиана: даже такие подробности вошли в

анналы для размышлений над анамнезом последующих поколений эскулапов.

Занятно еще, что у этих небожителей были общие маленькие слабости. Такие разные люди и правители как Цезарь, Калигула, Домициан и Отон откровенно переживали из-за раннего облысения. Юлий Цезарь выходил из положения, прикрываясь лавровым венком; Калигула, такого экологичного головного убора не имевший, просто запрещал смотреть на него сверху; Домициан издал книгу по уходу за волосами (похвальный альтруизм!); Отон носил накладные волосы так ловко, что никто не догадывался о несчастье императора, который и правил-то 95 дней.

Итак, римские цезари нечасто доживали до 60 официально означенных для старости лет. Однако ничто не мешало выдающимся мыслителям древности размышлять о старости и без участия императоров. Насколько благосклонно относились к своим старикам римляне, видно хотя бы из названия их верховного органа власти — сенат: собрание стариков. Впрочем, жили и творили долго не только в Риме, но и в Древней Греции. Демокрит умер в 107 лет, стоик Зенон дожил до 98, а Софокл, греческий драматург, один из трех великих представителей античной трагедии (популярной и сегодня, через две с половиной тысячи лет), умер в 90. Кстати, из-за всепоглощающего труда он небрежно относился к своему имуществу, попросту, не умножал его, что расстраивало взрослых детей, давно мечтавших о наследстве. И они привлекли своего уже очень старого отца к суду, прося признать его слабоумным (прием, практикующийся и поныне). Софокл же прочел перед судьями только что написанную трагедию «Эдип в Колоне», и те, рукоплеская, отпустили старца домой. Справедливость восторжествовала, но каковы дети!

Две тысячи лет назад оратор и писатель Марк Туллий Цицерон составил трактат «О старости», в котором размышлял об искусстве проживать каждый отпущенный природой возраст так, чтобы не было мучительно больно от упущенных возможностей.

Жизнь самого римского философа была прервана вскоре после наступления роковых 60 лет. Причиной его насильственной смерти была политическая деятельность, которая во все времена к долголетию не приводила. А ведь своею

жизнью Цицерон распоряжался, в остальном, разумно: будучи не самого сильного здоровья, укреплял себя гимнастикой, ел мало, растирался, прогуливался точно установленное число раз, и мог бы прожить гораздо долее обусловленного срока. Но политика — вещь пагубная и в прямом смысле слова: его выдал недругам ученик Филолог (как тут не вспомнить Иуду!). Ученик этот не только своим бесчестьем остался в истории, но и невероятной казнью, придуманной для него родственницей Цицерона: после того, как предатель был передан в ее руки (изменников презирали во все времена), неистовая дама заставляла несчастного вырезать, жарить и есть куски собственного тела, наглядно демонстрируя библейский тезис «и живые позавидуют мертвым».

Размышления Цицерона о старости, несмотря на удаленность времени и места, и сегодня имеют несомненный интерес для любознательного читателя, даже для того, кто не приблизился к опасному рубежу. Хотя старость наступает всегда быстрее, чем мы думаем... Но, по справедливости, разве она подкрадывается к молодости быстрее, чем молодость к отрочеству? Ведь и на 800-м году она не будет легче, чем на 80-м, ибо все, что имеет конец, не кажется долгим. Впрочем, Цицерон абсолютно прав, обращая наше внимание на то, что природа не могла, сделав жизнь такой прекрасной, пренебречь ее последним действием, словно неискусный поэт: ведь весь смысл в развязке.

Так зачем же ею пренебрегать, или ее бояться? Повторим вслед за философом, что люди воистину неразумны: каждый мечтает дожить до старости, а, достигнув, ее же и бранит. И чего они только ни ставят ей в вину: бедность, болезни, потерю памяти, невнимание юности, утрату привлекательности... Но ведь каждый из этих пунктов можно оспорить. Что и делает Цицерон.

Итак, что же предпринять человечеству, чтобы избежать тягот и тревог в последнем действии своей многоактной пьесы-жизни? Ведь не стоит забывать, что два бремена считаются у людей тяжелейшими: бедность и старость.

Цицерон соглашается, что бедная старость даже для мудреца не может быть легкой, но замечает при этом, что лишнему мудрости она и при богатстве тяжела. Поэтому старость должна защищать себя самым подходящим ей оружи-

ем — науками и умножением добродетелей, плоды которых не покидают человека до конца.

Большим подспорьем в сражении со временем Цицерон считает добрый нрав: у людей сдержанных старость проходит терпимо, а неуживчивый нрав тяжок и в молодости. И только неразумные люди относят свои недостатки и неблагоприятные поступки на счет старости: не всякое вино, как и не всякий характер портятся с возрастом.

Да и почему старость встречают с недоверием и тревогой, ведь не трепещет же зрелость, расставаясь с молодостью? Каждому возрасту дано его время.

Неуместными кажутся римскому философу и сетования на потерю памяти: ты ее потеряешь, если не будешь упражнять, а еще — если от природы не был особенно сообразителен. Вот афинский законодатель Солон, проживший до 80 лет, был счастлив стариться, потому что он каждый день узнавал что-то новое.

По поводу весьма болезненного вопроса о наслаждениях (вернее, их отсутствии) Цицерон имеет тоже особенное мнение. Например, о чревоугодии, свойственном молодости, он замечает, что есть и пить нужно столько, сколько требуется для восстановления сил, а не для их угнетения; потому старость более разумна, отказываясь от лишнего в пользу необходимого... К тому же — и это правда — с возрастом усиливается жадность к беседе, а к не застолюю.

И, конечно, поддерживать следует не столько тело, сколько дух, и здесь отсутствие плотских наслаждений — истинное благо, избавление от порока. Ибо эти наслаждения особенно враждебны разуму, самому прекрасному дару природы, ведь именно от любопытства идут преступления, войны, измены отечеству. Хвала старости: она не ищет наслаждений, которые, по Платону, «приманка бедствий», ведь отсутствием того, чего не желаешь, не тяготишься.

Русская классическая литература, надо сказать, в отношении к наслаждениям, особенно в летах преклонных, поддерживает древних авторов. Чего стоят строчки Федора Гютчева: «И старческой любви позорней сварливый старческий задор».

В безусловный плюс старости Цицерон относит и уважение, которое оказывают старикам народ и молодежь, добавляя, правда, при этом, что старики должны свои права отстаивать.



Как, например, упомянутый нами Софокл в имущественном споре со своими детьми. И всегда это было актуально, недаром наш замечательный педагог Василий Сухомлинский говорил, что старость может быть или покоем, или бедой. Покоем она становится, когда ее уважают, бедой же ее делают забвение и одиночество.

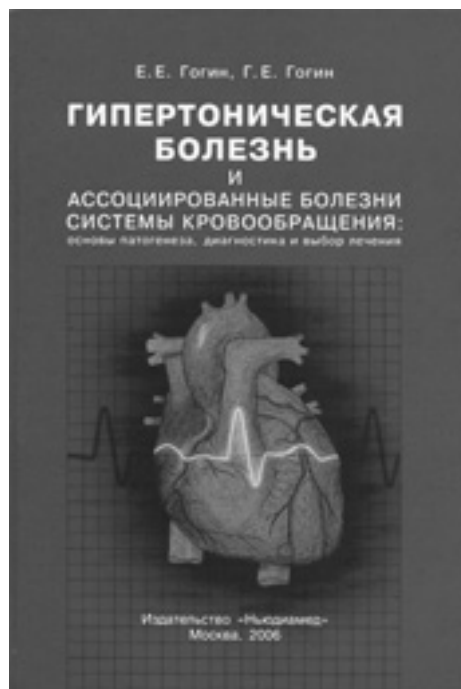
Не замолчал Цицерон и такой «старческий» недостаток, как скупость, ехидно заметив, что скаредность в старости непростительна и смешна: ведь это так же нелепо, как просить на путевые расходы тем больше, чем меньше остается пути. Однако не только старики замечены в этом грехе, и кто осмелится бросить в них камень?

Чем же заменить все желанные буйства молодости в последнем нашем действии? Цицерон предлагает замечательный вид деятельного наслаждения, а именно — земледелие, считая его вполне соответствующим образу жизни мудреца. Немаловажно, что такому наслаждению никакой возраст не препятствует. Как возрадовался бы римский мыслитель, увидя скромные советские дачные участки в шесть соток — прощальный дар народу от народной власти — и их трудолюбивых, хотя не всегда старых, хозяев.

Ну, и, конечно, говоря о старости, нельзя обойти молчанием ее «альтернативу» — смерть. Сенека называл смерть неизлечимой болезнью, Цицерон подошел к теме более развернуто. Его позиция такова: смерть нужно или презирать, или желать. И ведь редко кто, даже в юности, столь неразумен, чтобы иногда не задуматься: а сколько мне еще осталось? Цицерон успокаивает потенциальных стариков еще и тем, что молодые болеют чаще и тяжелее, к тому же смерть — удел любого возраста. Однако старик уже получил все, на что юноша еще только надеется. Да ведь и актер, чтобы иметь успех, не обязательно должен играть во всей драме: достаточно лишь нескольких ее действий.

Есть и еще резоны: у юности жизнь отнимается насильем, у старости — увяданием, и, согласимся, этот процесс гораздо предпочтительнее. Только старость тоже должна быть разумна: ей не нужно ни хвататься за жизнь, ни покидать ее самовольно. И напоследок, согласимся с Цицероном, что, все-таки, жизнь довольно утомительна, и редко кто захочет вернуться на старт, с такими усилиями почти уже добравшись до финиша.

Елена Казеннова



## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И АССОЦИИРОВАННЫЕ БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКА И выбор лечения

Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин

Издательство «НьюДиамед», 2006 г.

В книге на основе многолетнего клинического опыта рассмотрены особенности течения гипертонической болезни — «эссенциальной» гипертонии, варибельной и изменчивой, но нозологически единой и патогенетически обособленной, освещен вклад отечественных терапевтических школ в изучение гипертонической болезни, проанализированы мировые достижения в разработке стандартов диагностики и лечения, успехи популяционной стратегии, обеспечившей ограничение пандемии артериальной гипертонии, развитие активных методов помощи при сопутствующей ей ишемической болезни и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в социально стабильных странах. Рассмотрены возможности эхокардиографии в объективизации изменений сердца и задачи раннего установления симптоматических (монопатогенетических) гипертоний. Большое место в книге отведено лечению гипертонической болезни — стандартному гипотензивному и индивидуально оптимизированному в соответствии со стадией и проявлениями болезни, сочетающему базисную патогенетическую терапию с курсовой симптоматической, которые обеспечивают вторичную профилактику осложнений.

Книга предназначена терапевтам, кардиологам, студентам и преподавателям медицинских вузов и биологических факультетов университетов

---

**SUMMARY**

---

A.V. Suvorov, I.V. Konukhova, M.A. Suvorov

**HEART PACE AND CONDUCTIVITY  
DISTURBANCE IN CHRONIC PULMONARY  
HEART SYNDROME PATIENTS**

*State Medical Academy of Nizhny Novgorod*

We have studied the peculiarities of heart pace disturbances in chronic pulmonary heart patients (125 chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma patients), depending on its clinical-functional stage we have defined its main risk factors.

The combination of chronic pulmonary heart with IHD increases the probability of arrhythmias

A.A. Nekrasov, A.N. Kuznetsov

**THE INFLUENCE OF OBESITY  
ON HEAMODYNAMICS AND VENTILATION  
IN ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) AGED  
PATIENTS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE**

*State Medical Academy of Nizhny Novgorod,  
Nizhny Novgorod*

Herein we present the results of observation of 52 aged IHD patients (elder than 60 years old), stable stenocardy II-III and chronic obstructive pulmonary disease.

We have divided all of the patients in 3 groups, depending on a body mass index. Thus, 36 patients were observed during 48 months, to determine a survival rate and the frequency of cardio-vascular complications. The increase of body mass index have influences the haemodynamics shifts, especially the progression of arterial hypertension. We detect the worsening of heart structure data, first of all the left auricle dilatation.

High body mass index we trace a trend to more frequent cradio-vascular complications.

N.I. Kubysheva, L.B. Postnikova, A.V. Zhogota,  
V.A. Kostrov, O.S. Ishanova

**SUBPOPULATION COMPOSITION  
OF T-CELLS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE AGED PATIENTS  
IN ACUTE PHASE**

*Military Medical Institute, Nizhny Novgorod*

We have carried out the comparative analysis of different populations of blood T-cells ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD38^+$ ,  $CD50^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD95^+$ ) of 47 chronic obstructive pulmonary disease elder then 60 years old. Hard bronco-obstructive and system disturbances were accompanied with sufficient decrease of circulating T-helpers numbers, cytotoxic T-cells and adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3) and also with the sufficient increase of apoptosis marker expression –  $CD95^+$ -antigenes, this is the evidence of different changes in T-cells immunophenotype and can be used as a marker of the stage of the disease and as a relevant diagnostic tool and therapy efficiency index.

S.A. Semenuk, A.S. Belevsky, N.N. Mesherekova

**EDUCATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE AGED PATIENTS  
AND ITS EFFICIENCY**

*SRI of Pulmonology, Moscow*

We investigated the influence of education of chronic obstructive pulmonary disease aged patients in different stages on its currency and quality of life.

The most effective measure was in case of individual (private) education combined with the physical rehabilitation. Education influences the currency of the disease, decreasing the rate of complications and their weight, thus, increasing the quality of life of patients.

## ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**АНТИБИОТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ  
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.Е. Ноников, С.А. Евдокимова, В.Е. Маликов . . . . . 3

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ  
СЕРДЦЕМ

А.В. Суворов, И.В. Конохова, М.А. Суворов. . . . . 9

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ГЕМОДИНАМИКУ  
И ВЕНТИЛЯЦИЮ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ  
С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ

А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов . . . . . 13

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ЛИМФОЦИТОВ  
КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХН.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, А.В. Жогота,  
В.А. Костров, О.С. Ишанова . . . . . 17ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ  
И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ

С.А. Семенов, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова . . . . 22

**ЛЕКЦИИ**БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ПОЖИЛЫХ:  
ПРИЧИНЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ

Н.К. Черейская . . . . . 28

ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦАВ.С. Задюниченко, А.М. Шикота, И.В. Погонченкова,  
О.И. Нестеренко, Н.Б. Холодкова, Ю.В. Игнатова,  
К.А. Алдушина, Н.В. Данилова, Т.Т. Анисина . . . . . 36**EDITORIAL**ANTIBIOTICS IN PULMONARY AGED  
PATIENTS TREATMENT

V.E. Nonikov . . . . . 3

**ORIGINAL ARTICLES**HEART PACE AND CONDUCTIVITY DISTURBANCE  
IN CHRONIC PULMONARY HEART SYNDROME  
PATIENTS

A.V. Suvorov, I.V. Konukhova, M.A. Suvorov. . . . . 9

THE INFLUENCE OF OBESITY  
ON HEAMODYNAMICS AND VENTILATION  
IN ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD) AGED  
PATIENTS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE

A.A. Nekrasov, A.N. Kuznetsov . . . . . 13

SUBPOPULATION COMPOSITION  
OF T-CELLS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE AGED PATIENTS  
IN ACUTE PHASEN.I. Kubysheva, L.B. Postnikova, A.V. Zhogota,  
V.A. Kostrov, O.S. Ishanova . . . . . 17EDUCATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE AGED PATIENTS  
AND ITS EFFICIENCY

S.A. Semenuk, A.S. Belevsky, N.N. Mesherekhova. . . . 22

**LECTURES**BRONCO-OBSTRUCTIVE SYNDROME  
OF AGED: DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS,  
TREATMENT

N.K. Chereyskaya. . . . . 28

PATHOGENESIS AND THERAPY OF CHRONIC  
PULMONARY HEARTV.S. Zodionichenko, A.M. Shikota, I.V. Pogonchenkova,  
O.I. Nesterenko, N.B. Kholodkova, U.V. Ignatova,  
K.A. Aldushina, N.V. Danilova, T.T. Anisina . . . . . 36

<b>ОБЗОРЫ</b>	<b>REVIEWS</b>
<p>ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ</p> <p>М.С. Смирнова . . . . . 42</p>	<p>CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: DIAGNOSTICS, TREATMENT, ACUTE PERIODS</p> <p>M.S. Smirnova . . . . . 42</p>
<p>СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВА ИССЛЕДОВАНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ</p> <p>Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова . . . . . 50</p>	<p>SYSTEM INFLAMMATION: PERSECTIVES OF RESEARCH, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE</p> <p>N.I. Kubysheva, L.B. Postnikova . . . . . 50</p>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	<b>PRACTITIONERS ASSISTANCE</b>
<p>ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ</p> <p>Р.В. Бузунов, В.А. Ерошина, Е.В. Ерошина . . . . . 57</p>	<p>PULMONARY RAHABILITATION OF AGED AND SENILE PATIENTS COPD IN SANATORIUM</p> <p>R.V. Buzunov, V.A. Eroshina, E.V. Eroshina . . . . . 57</p>
<b>ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ, ДЕОНТОЛОГИИ И ПРАВА</b>	<b>PROBLEMS OF MEDICAL ETHICS, DEONTOLOGY AND LAW</b>
<p>ИСКУССТВО СТАРЕТЬ: РИМСКИЙ ОПЫТ</p> <p>Е. Казеннова . . . . . 62</p>	<p>ART AGEING</p> <p>E. Kazennova . . . . . 62</p>
<b>SUMMARY</b>	<b>SUMMARY</b>
<p>SUMMARY . . . . . 66</p>	<p>SUMMARY . . . . . 66</p>



**XII Международная  
научно-практическая  
конференция**

**«ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ.  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»**

**1–3 октября 2007 года**

**Центральный дом ученых РАН, Москва**

**Web-сайт: [www.zdrav.net](http://www.zdrav.net), [www.zdravkniga.net](http://www.zdravkniga.net)**

**E-mail: [mtpndm@dol.ru](mailto:mtpndm@dol.ru)**

*Уважаемые коллеги!*

Приглашаем Вас принять участие в XII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», которая традиционно состоится в Москве, в Центральном доме ученых РАН

**1–3 октября 2007г.**

**(Приказ Минздравсоцразвития России № 466 от 5 июля 2007г.)**

Среди организаторов: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Московский государственный медико-стоматологический университет, Научное медицинское общество геронтологов и гериатров, Геронтологическое общество РАН, ООО «МТП Ньюдиамед».

**Основные научные направления конференции:**

- Геронтологические аспекты терапии (кардиология, ревматология, гематология, и т.д.), хирургии, офтальмологии, стоматологии, неврологии и психиатрии.
- Организация медицинской и социальной помощи пожилым. Современные геронотехнологии. Сестринский процесс.
- Теоретические основы геронтологии, старение, геропротекторы.
- Стандартизация, медицина, основанная на доказательствах, и клиничко-экономический анализ в гериатрии
- Геронтофармакология

Регистрационный взнос с учетом действующих налогов составляет 2000 руб. и обеспечивает аккредитацию участника конференции, публикацию тезисов, получение опубликованных тезисов, папки с материалами конференции, ежедневный обед. Для членов Научного медицинского общества геронтологов и гериатров – оплата в размере 50%. Регистрационный взнос следует перечислять на расчетный счет ООО «МТП Ньюдиамед» с указанием фамилии участника конференции.

К/с 301 018 100 000 000 005 05

Р/с 407 028 105 000 000 004 85

в АКБ «СТРАТЕГИЯ» (ОАО)

БИК 044 579 505

Код по ОКОНХ: 91514

Код по ОКПО: 189 440 19

ИНН 770 224 522 0

КПП 770201001

**Адрес Оргкомитета:** Москва, 115446,  
Коломенский проезд д. 4, ГКБ № 7, Ка-  
федра гематологии и гериатрии ФПШОВ  
ММА им. И.М. Сеченова, Оргкомитет  
Конференции: «ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ.  
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

Председатель Оргкомитета профессор  
Научный секретарь  
Ответственный секретарь

Воробьев Павел Андреевич  
Некрасова Наталья Игоревна  
Рихард Галина Семеновна