

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

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

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция апрель 2008 года)

*Издательство НЬЮДИАМЕД*

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

*Адрес редакции:*

*П5446, Москва,  
Коломенский пр., 4,  
МТП Ньюдиамед, а/я 2  
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.  
Компьютерная верстка:  
ООО «Авансед Солошино»  
Установочный тираж 7000 экз.

*Индекс журнала 72767*

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 15  
6-7-2009  
(Июнь-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**,  
**В.М. Васильчиков**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**В.Е. Ноников**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

## *Редакционный совет:*

**Б.А. Айнабекова** (Казахстан),  
**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гаеинин** (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, 2009**

## ДОГОВОР

1. Автор ... направляет для публикации в журнале «Клиническая геронтология» статью, освещающую 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.
2. Статья построена по традиционному для мировой научной периодики плану. Описание оригинальных исследований структурировано по разделам: материал и методы, результаты, обсуждение, выводы.
3. Статья представлена в редакцию в распечатанном виде с подписью авторов и на электронном носителе (дискете или CD). Статьи, направленные по электронной почте, должны быть продублированы письмом.
4. Текст набран в текстовом редакторе Word в системе Windows. Переноса слов нет.
5. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не превышает 10 страниц, набранных шрифтом Times New Roman, 14 кеглем через полтора интервала.
6. В статье на русском и английском языке указаны следующие данные:
  - фамилия, имя, отчество авторов (полностью),
  - место работы каждого автора в именительном падеже, должность автора, звание,
  - контактная информация для публикации (почтовый адрес, телефон, e-mail).
  - название статьи,
  - аннотация,
  - ключевые слова.
7. Автор указывает на наличие (отсутствие) конфликта интересов (наличие или отсутствие личных интересов, которые могут повлиять на объективность публикации). Декларация конфликта интересов авторов в кратком виде публикуется после статьи.
8. Автор предоставляет информацию об источниках финансирования работ, описанных в статье.
9. Материал статьи тщательно выверен автором, редакция корректуру не высылает.
10. Статистическая обработка проведена со ссылкой на рассчитываемые параметры.
11. Математические и химические формулы написаны с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.
12. Рисунки представлены в электронном виде в графическом редакторе и в распечатанном виде, доступны для редактирования. К статье приложено минимальное количество рисунков. В связи с тем, что журнал публикуется в черно-белом варианте, диаграммы и графики оформлены так, чтобы различия между столбиками, секторами, линиями и пр. были ясны при печати без использования дополнительных цветов. Рисунки не содержат текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте есть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть хорошего качества.
13. К статье приложен (не приложен) список цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте даны в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы выполнен согласно требованиям ГОСТа Р 7.0.5 — 2008. Например: Иванов И.И. Лечение артериальной гипертонии [Электронный ресурс] // Клиническая геронтология. 1995. № 6. С. 56—59 или Петров А.А. Актуальная пульмонология. М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. С. 241-246. Возможны ссылки на электронные ресурсы. Например: Вардосанидзе С.Л., Шикина И.Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи — основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях [Электронный ресурс] // Пробл. стандарт. в здравоохран. 2006. № 6. С. 3—18. URL.: <http://www.zdrav.net/publisher/magazine/prinzdrav/archive/2006/12/>
14. Направленная в редакцию работа не послана в другие редакции и не напечатана.
15. Все статьи редакцией направляются на рецензию. Отрицательные рецензии и отзывы, содержащие замечания, требующие коренной или частичной переработки рукописи, пересылаются автору. Исправленная рукопись пересылается в редакцию с комментариями авторов о выполнении рекомендованных исправлений и (или) аргументированными возражениями по поводу замечаний рецензента.
16. Редакция журнала вносит стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения, сокращает статьи, а также осуществляет литературное редактирование текста.
17. Публикация статей в журнале бесплатная.
18. Высылая в адрес редакции журнала статью, автор подтверждает свое согласие с настоящими правилами, тем, что статья будет опубликована в журнале «Клиническая геронтология» и ее полнотекстовый вариант будет размещен в сети Интернет.
19. Статьи следует направлять по адресу: 115446, Москва, Коломенский проезд, а/я 2, МТП Ньюдиамед, редакция журн. «Клиническая геронтология». E-mail: [mtpndm@dol.ru](mailto:mtpndm@dol.ru)

---

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

---



УДК 616.24 – 008.811.1

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

**В.Е. Ноников<sup>1</sup>**

*Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента России,  
Москва*

Представлены диагностика, патогенез и лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). У лиц пожилого и старческого возраста она, как правило, сочетается с ИБС, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, новообразованиями, циррозом печени, хронической почечной недостаточностью. ХОБЛ является результатом хронического бронхита, длительного бронхоспастического синдрома и (или) эмфиземы легких и других паренхиматозных деструкций, связанных с уменьшением эластических свойств легких. Диагностика ХОБЛ основана на анализе анамнестических данных, клинических проявлениях и результатах исследования вентиляционной функции легких. По характеру течения рассмотрены четыре стадии болезни: легкая, средней тяжести, тяжелая и крайне тяжелая. Рассмотрены программы лечения ХОБЛ, которые определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений, сопутствующими заболеваниями.

---

<sup>1</sup> Ноников Владимир Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий пульмонологическим отделением ЦКБ УД Президента России, тел.: 651-35-13.

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

*Key words: chronic obstructive lung diseases, aged*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — серьезная проблема для человека из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни. По данным ВОЗ, в течение ближайшего десятилетия предполагается значительное увеличение частоты заболевания и летальности от него.

ХОБЛ характеризуется частично необратимой бронхиальной обструкцией. Обструктивные нарушения вентиляции, как правило, прогрессируют и связаны с необычным воспалительным ответом легких на воздействие патогенных газов или частиц [1]. Развитие заболевания чаще обусловлено активным или пассивным курением, загрязнением воздушной среды, длительным воздействием профессиональных факторов (пыль, пары, химические раздражители), неблагоприятной атмосферой жилища (кухонный чад, бытовая химия). Причины ХОБЛ и хронического бронхита одинаковы.

У лиц пожилого и старческого возраста ХОБЛ обычно не является единственной болезнью и, как правило, сочетается с ИБС, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, новообразованиями, циррозом печени, хронической почечной недостаточностью. Существенное значение имеют и возрастные изменения органов дыхания, которые в первую очередь затрагивают соединительнотканый каркас легкого, затем эпителиальные его структуры. Происходят частичное обызвествление и очаговое окостенение хрящевой основы бронхов. Эластическая основа ветвей легочной артерии с возрастом в значительной мере коллагируется. Базальные мембраны капилляров утолщаются, создавая препятствия газообмену. Емкость капиллярной сети постепенно сокращается. Межалвеолярные перегородки редуцируются и исчезают. Обызвествляются грудинореберные сочленения, что уменьшает возможность дыхательных экскурсий. Происходящая параллельно атрофия мышц, участвующих в дыхании, и понижение их тонуса еще более способствуют развитию дыхательной недостаточности.

Вентиляционная функция легких у пожилых и стариков нарушается. Снижается жизненная емкость легких, уменьшаются показатели, характеризующие бронхиальную проходимость. Нарушения бронхиальной проходимости нередко усугубляются застойной сердечной недостаточностью.

Патогенетическую основу ХОБЛ составляет хронический воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов. Дальнейшее течение заболевания определяется развитием и степенью тяжести обструктивных нарушений вентиляции. Для обеспечения должной вентиляции при бронхиальной обструкции необходимо увеличить давление в альвеолах. Из-за снижения скорости выдоха повышенное давление в альвеолах сохраняется большую часть суток. Альвеолы постепенно увеличиваются в объеме, и формируется обструктивная эмфизема легких.

Увеличение альвеол приводит к сдавлению легочных капилляров и соседних бронхиол. Это приводит к усилению обструкции и редукации капиллярного русла. Необходимый кровоток в редуцированном русле обеспечивается повышением давления в малом круге кровообращения. Развивается легочное сердце. ХОБЛ развивается поэтапно: начинается с гиперсекреции слизи с последующим нарушением функции мерцательного эпителия, бронхиальной обструкцией, которая приводит к формированию эмфиземы легких, нарушению газообмена, дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и легочного сердца.

Приведенные данные по причинам, патогенезу, морфологии показывают, что ХОБЛ является результатом хронического бронхита, длительного бронхоспастического синдрома и (или) эмфиземы легких и других паренхиматозных деструкций (в том числе врожденных), связанных с уменьшением эластических свойств легких [6].

Диагностика ХОБЛ основана на анализе анамнестических данных, клинических проявлениях и результатах исследования вентиляци-

онной функции легких [1]. Современная классификация ХОБЛ выделяет стадию «0», которая фактически соответствует хроническому бронхиту, и 4 стадии ХОБЛ по характеру течения: легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую. Как видно из табл. 1, стадии различаются нарастанием тяжести клинических проявлений и прогрессирующим ухудшением вентиляционной функции легких. При ХОБЛ легкого или средней тяжести течения в симптоматике доминируют кашель и отделение мокроты, при ХОБЛ тяжелого течения появляется одышка, а при крайне тяжелом течении заболевания фиксируются тяжелые нарушения вентиляционной функции легких, гипоксемия и гиперкапния.

Таблица 1

**Лечение ХОБЛ вне обострений (GOLD, 2006)**

Стадия	Клинические признаки
I	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ от должного Бронходилататоры короткого действия по потребности
II	$FEV_1 < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ от должного Бронходилататоры короткого действия по потребности Пролонгированные бронходилататоры: $\beta_2$ -агонисты, холинолитики, теофиллины
III	$FEV_1/FVC < 0,70$ $\leq 30\% FEV_1 < 50\%$ от должного Бронходилататоры короткого действия по потребности Пролонгированные бронходилататоры: $\beta_2$ -агонисты, холинолитики, теофиллины Ингаляционные стероиды при повторных обострениях
IV	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ $FEV_1 < 50\% + ДН$ Бронходилататоры короткого действия по потребности Пролонгированные бронходилататоры: $\beta_2$ -агонисты, холинолитики, теофиллины Ингаляционные стероиды при повторных обострениях

Примечание.  $FEV_1$  – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду; FVC – форсированная жизненная емкость легких.

Основными клиническими проявлениями являются кашель с мокротой и в последующем одышка [1,3]. Обычно кашель и отделение скудной мокроты могут отмечаться только в утренние часы, иногда кашель может быть на протяжении всего дня, реже – только в ночное время. Количество мокроты чаще всего небольшое, вне обострений она слизистая, нередко отделение мокроты происходит после продолжительного кашля. Одышка со временем прогрессирует. Она усиливается при физической нагрузке, во влажную погоду, при обострениях.

При осмотре пациента выслушиваются рассеянные сухие хрипы различного тембра. Иногда аускультативные феномены в легких не определяются и для их выявления необходимо предложить пациенту сделать форсированный выдох. В поздних стадиях ХОБЛ в наличии клинические признаки эмфиземы легких. При развитии хронической дыхательной недостаточности и легочной гипертензии отмечаются «теплый» акроцианоз, набухшие шейные вены.

Необходимым диагностическим стандартом является наличие частично необратимой бронхиальной обструкции при исследовании вентиляционной функции легких [1]. Объем форсированного выдоха в 1-ю секунду ( $FEV_1$ ) снижен и уменьшается по мере прогрессирования заболевания. Для оценки обратимости обструктивных нарушений вентиляции проводят фармакологическую пробу. Исходное значение  $FEV_1$  сравнивается с тем же параметром через 30–45 мин после ингаляции симпатомиметика (400 мкг) или холинолитика (80 мкг), или комбинации бронхолитиков разного механизма действия. Прирост  $FEV_1$  более чем на 15–12%, или на 200 мл и более свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции. При бронхиальной астме обычны высокие приросты воздушных объемов, а при ХОБЛ они минимальные. Эта проба входит в критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ.

Программы лечения ХОБЛ определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений, сопутствующими заболеваниями. Во всех стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключе-

нию факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным мероприятиям.

Основные принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ следующие [1]:

- Ступенчатое увеличение объема терапии в зависимости от тяжести течения.
- Обучение пациентов, исключение факторов риска.
- Использование фармакотерапии для улучшения симптоматики и (или) уменьшения осложнений.
- Применение бронходилататоров – основных препаратов в терапии ХОБЛ.
- Назначение ингаляционных глюкокортикоидов только пациентам с доказанным клиническим или спирометрическим ответом или при  $FEV_1 < 50\%$  от должной величины или при повторяющихся обострениях.
- Не рекомендуется применение системных кортикостероидов.
- Необходимость физических тренировок.
- Применение вакцинотерапии для предотвращения инфекционных обострений.
- Применение длительной кислородотерапии при тяжелой дыхательной недостаточности.

Бронходилататоры являются основой симптоматической терапии при стабильном течении ХОБЛ. Выбор между симпатомиметиками, холинолитиками, теофиллинами или комбинированной терапией зависит от доступности, индивидуальной эффективности и побочного действия.

Фармакологические пробы при ХОБЛ демонстрируют малую обратимость бронхиальной обструкции, но доказано, что систематическое применение бронходилататоров улучшает состояние больных. Предпочтительно ингаляционное применение бронхорасширяющих средств. Действие  $\beta_2$ -агонистов короткого (сальбутамол, фенотерол) и пролонгированного (формотерол, сальметерол) действия наступает быстро, однако для них характерен ряд системных побочных эффектов в результате воздействия на сердечно-сосудистую систему. С возрастом чувствительность рецепторов к симпатомиметикам снижается. У лиц пожилого и старческого возраста необходим мониторинг побочных эффектов, включающий анализ симптоматики, контроль

за АД, частотой сердечных сокращений, электролитами (возможно развитие гипокалиемии).

Традиционно базовыми бронходилататорами для лечения ХОБЛ считаются [1–5] холинолитики. Они представлены ипратропия бромидом, комбинированным (ипратропия бромид + фенотерол) бронходилататором – беродуалом и тиотропия бромидом 24-часового действия. Эффект после ингаляции холинолитиков наступает позднее, чем при использовании симпатомиметиков, но продолжается дольше. У этих препаратов обычно отсутствуют системные эффекты. Немаловажно, что по мере старения чувствительность рецепторов к холинолитикам сохраняется. Определенные преимущества у беродуала. Его эффект наступает быстрее, чем при монотерапии ипратропия бромидом. Комбинация двух бронходилататоров различного действия в одном препарате потенцирует бронходилатирующий эффект и увеличивает его продолжительность. Частота побочных эффектов беродуала ниже, чем при использовании симпатомиметиков, и он может применяться при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях и у лиц пожилого и старческого возраста.

В ряде международных исследований последних лет было доказано, что пролонгированные симпатомиметики и тиотропий при лечении ХОБЛ практически так же эффективны, как и ингаляционные стероиды.

В табл. 2 приводятся современные рекомендации по применению ингаляционных бронхолитиков в зависимости от стадии ХОБЛ. При легком течении (стадия I) используются симпатомиметики короткого (4–6 ч) действия: фенотерол, сальбутамол, ипратропий и/или их комбинации.

При ХОБЛ средней тяжести (стадия II) может применяться тиотропиум в сочетании с симпатомиметиками короткого действия. Альтернативная схема лечения заключается в назначении сальметерола или формотерола в сочетании с ипратропиумом или беродуалом.

При лечении ХОБЛ тяжелого течения (стадия III) объем терапии увеличивается: используется тиотропий в сочетании с сальметеролом или формотеролом, а при недостаточном эффекте дополнительно применяются малые дозы метилксантинов. Другая программа терапии

Таблица 2

**Ингаляционная терапия ХОБЛ  
(По D.Tashkin, Chest, 2004, №1)**

Стадия ХОБЛ	Тактика ингаляционной терапии
I	Бронходилататоры короткого действия по потребности (ипратропиум, фенотерол, салбутамол и (или) их комбинации)
II	Тиотропий + фенотерол или салбутамол по потребности      Сальметерол или формотерол + ипратропиум, фенотерол или их комбинация
III	Тиотропий + сальметерол или формотерол + малые дозы метилксантинов (при недостаточном эффекте)      Сальметерол или формотерол (если эффект недостаточен + тиотропиум и (или) салбутамол или фенотерол, и (или) малые дозы метилксантинов)
IV	Тиотропий + сальметерол или формотерол + ингаляционные стероиды (по потребности салбутамол или фенотерол)

заключается в назначении сальметерола или формотерола в сочетании с ипратропией или беродуалом и (или) малыми дозами метилксантинов.

Крайне тяжелая (стадия IV) ХОБЛ требует наиболее массивной терапии. Рекомендуется сочетание тиотропия с сальметеролом или формотеролом с присоединением ингаляционных глюкокортикостероидов и симпатомиметиками короткого действия по потребности.

Бронходилататоры в дозируемых аэрозольных упаковках могут применяться с помощью спейсера, который облегчает координацию вдоха и ингаляции препарата, предупреждает орофарингеальное отложение аэрозоля, предотвращает холодовое раздражение и возможный кашлевой ответ на ингаляцию.

Большое распространение приобретает применение ингаляционных бронходилататоров через небулайзер. При этой методике не требуется координации вдоха и ингаляции, ингаляция легко выполнима для тяжелых больных и пожилых лиц, не используются фреон и другие пропелленты, создаются аэрозоли с оптимальным размером частиц, можно использовать препарат в широком диапазоне доз — вплоть до высоких.

Теофиллины пролонгированного (12–24 ч) действия эффективны при лечении ХОБЛ и в настоящее время используются достаточно ши-

роко как в виде монотерапии, так и в дополнение к симпатомиметикам. Тем не менее, в связи с их потенциальной токсичностью предпочтение отдается [1] ингаляционным бронходилататорам. У лиц пожилого возраста их применение также ограничивается из-за возможных аритмогенных эффектов.

Кортикостероиды, столь эффективные при лечении бронхиальной астмы, используются в терапии ХОБЛ только при доказанном клиническом или спирометрическом эффекте. Сформулирован тест обратимости, позволяющий спрогнозировать целесообразность назначения кортикостероидов: после исходного определения FEV<sub>1</sub> кортикостероиды назначаются перорально (на 1–2 недели) или ингаляционно (на период 6–12 недель). Увеличение FEV<sub>1</sub> на 15% (или 200 мл) после пробного применения стероидов рассматривается как положительный результат и дает основание для продолжительной терапии ингаляционными кортикостероидами. Этот тест может проводиться и с помощью пикфлоуметрии (положительным считается увеличение мощности выдоха на 20%).

Все обострения ХОБЛ способствуют прогрессированию болезни. Причинами обострений могут быть инфекции нижних дыхательных путей, загрязнение окружающей среды, тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, травма грудной клетки, а у лиц старческого возраста еще и побочные эффекты лекарств (седативные средства, снотворные, наркотики, β-адреноблокаторы), застойная сердечная недостаточность. При обострении ХОБЛ увеличивают объем медикаментозной терапии:

- показанием для назначения антибактериальной терапии являются увеличение объема отделяемой мокроты, появление гнойной мокроты, усиление одышки и (или) повышение температуры тела;
- ингаляционные бронходилататоры (особенно β<sub>2</sub>-агонисты и/или антихолинергические средства) теофиллин или глюкокортикостероиды при системном, преимущественно пероральном приеме, эффективны в лечении обострений ХОБЛ;
- контролируемая оксигенотерапия является краеугольным камнем лечения обострений ХОБЛ.

Если обострение является следствием трахеобронхиальной инфекции, то первым шагом в терапии являются выбор и назначение антибактериального препарата [3]. Наиболее частыми агентами, вызывающими обострение ХОБЛ, являются (в порядке убывающей частоты): пневмококки, гемофильные палочки, моракселла, микоплазма, хламидии, вирусы. Перорально могут применяться ампициллин и амоксициллин, а также аминопенициллины, усиленные ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (амоксиклав, аугментин, флемоклав солютаб). Из цефалоспоринов в амбулаторной практике может парентерально использоваться цефтриаксон, который вводится один раз в сутки. Все эти препараты общеизвестны, хорошо подавляют грамположительную и грамотрицательную флору.

Недостатком этих антибиотиков является то, что они не подавляют внутриклеточные агенты (микоплазма, хламидия). При аллергии к пенициллину не следует назначать любые  $\beta$ -лактамы препараты.

Антибиотики-макролиды (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, вильпрафен солютаб, эритромицин) подавляют грамположительную флору и внутриклеточные агенты. Препараты общеизвестны, создают высокие тканевые концентрации в легочной паренхиме. Токсические и аллергические побочные эффекты редки. Некоторые макролиды дают доказанный длительный постантибиотический эффект. Стоимость препаратов различается, «старые» макролиды более доступны по цене. К недостаткам можно отнести их малую активность в отношении гемофильных палочек и моракселлы (более активны кларитромицин и азитромицин) и возможность развития резистентных штаммов.

Традиционные фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин) подавляют грамотрицательную флору, стафилококки, микоплазму, хламидии. Эти препараты малоэффективны в отношении пневмококков и стрептококков. Преимуществом фторхинолонов является создание высоких концентраций в легочной паренхиме. Аллергические реакции редки, но возможны токсические побочные эффекты. Так называемые респираторные фторхинолоны — это препараты 3–4 генераций: левофлоксацин и мок-

сифлоксацин. Спектр действия этих антибактериальных средств представляется оптимальным, они эффективно подавляют грамположительную и грамотрицательную флору и внутриклеточные агенты. К преимуществам можно отнести и ритм применения препаратов — один раз каждые 24 ч в течение 5 сут. С позиций фармакоэкономики респираторные фторхинолоны пока уступают «старым» препаратам. Доксциклин обладает широким спектром действия и должен подавлять грамположительную и грамотрицательную флору, а также внутриклеточные агенты. Основным недостатком доксициклина является то, что многолетнее и широкое его использование в амбулаторной практике привело к формированию резистентных к этому антибиотику штаммов микроорганизмов (кроме внутриклеточных агентов).

Длительность антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ не менее 5–7 дней.

При обострении ХОБЛ объем бронходилатирующей терапии увеличивается. Могут быть назначены комбинированные препараты (беродуал) или пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты (сальметерол, формотерол) [4]. Эффективным является внутривенное введение эуфиллина 2,4% (10,0 мл). Внутривенное введение эуфиллина обеспечивает бронхорасширяющий эффект лишь на протяжении 4–6 ч. Высокоэффективным бронходилатирующим средством при лечении ХОБЛ [5] зарекомендовал себя холинолитик 24-часового действия тиотропия бромид. Таким образом, при лечении обострения ХОБЛ бронходилатирующая терапия должна быть усилена за счет регулярного применения эффективных бронхолитиков или назначения сочетаний препаратов разного механизма действия. При этом следует обращать внимание на дозировки препаратов, потому что свойственные бронходилататорам побочные эффекты (тахикардия, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия) могут в большей степени проявиться при увеличении доз или использовании сочетаний препаратов. Применение пероральных теофиллинов требует также осторожности в отношении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и возможного судорожного синдрома при передозировках.



В последние годы можно отметить скептическое отношение к назначению отхаркивающих и муколитических средств [1]. Тем не менее, при наличии вязкой, трудноотделяемой мокроты целесообразно использование достаточных доз муколитиков (амброксол) на непродолжительный период времени. Если отсутствуют признаки застойной сердечной недостаточности, показано обильное теплое питье.

Глюкокортикостероиды при системном применении высокоэффективны в лечении обострений ХОБЛ, способствуют более быстрому купированию обострения и нормализации вентиляционной функции легких. Лечение проводится параллельно с бронхолитической терапией. Зарубежные исследователи [1,6] рекомендуют пероральное применение эквивалента 40 мг/сут преднизолона в течение 10 дней. Эти дозы представляются несколько завышенными. Мы при тяжелых обострениях ХОБЛ обычно применяем системную глюкокортикоидную терапию в дозах, эквивалентных 15–20 мг/сут преднизолона. Если пациент ранее не получал длительные курсы глюкокортикоидов, то кратковременное их использование в течение 7–10 дней допускает их быструю отмену, без ступенчатого снижения доз.

Если от амбулаторного применения антибиотиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов эффекта не получено, больной подлежит госпитализации.

В условиях стационара осуществляется контроль тяжести симптомов, проводятся рентгенография легких, лабораторный мониторинг, включая исследование газов крови, оксигенотерапия (контроль ее эффективности после 30-минутной ингаляции). При необходимости используется неинвазивная искусственная вентиляция легких, а в тяжелых случаях больные переводятся на ИВЛ. Применяется антибактериальная терапия (внутривенно или перорально) с учетом лечения на догоспитальном этапе.

Бронходилатирующая терапия в стационаре предусматривает увеличение доз и частоты вве-

дения бронхолитиков. Применяются комбинации симпатомиметиков и холинолитиков с использованием спейсеров и небулайзеров. Используются внутривенные инфузии эуфиллина. Больным назначаются глюкокортикостероиды системно (внутривенно или перорально в исходной дозе 30–40 мг/сут эквивалента преднизолона).

В стационаре проводят инфузионную терапию с контролем баланса жидкостей. При малейших признаках угрозы ДВС-синдрома принимается решение о гепаринотерапии. Осуществляют диагностику и лечение сопутствующих ситуаций: застойной сердечной недостаточности, аритмии, сахарного диабета и т. д. Для лиц пожилого и старческого возраста крайне важно обеспечивать эффективную терапию фоновых заболеваний, которые нередко декомпенсируются на фоне бронхолегочной инфекции и дыхательной недостаточности.

Успешное лечение обострений ХОБЛ уменьшает риск фатального исхода. Прогноз дальнейшего течения заболевания улучшается, если проводится систематическая медикаментозная терапия, используются методы профилактики обострений и реабилитационные мероприятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (NHLB/WHO Workshop Report), National Institutes of Health, 2006. 100 p.
2. Ноников В.Е., Ноников Д.В. Лечение хронической обструктивной болезни легких // *Клин. фармакол. и тер.* 2002. № 5. С. 12–15.
3. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн. Основы клинической гериатрии (Практическое руководство. Под ред. С.П. Миронова и А.Т. Арутюнова). М.: Принт-Ателье, 2008. 512 с.
4. Dahl R., Greefhorst L., Novak D., Nonikov V. et al. Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol 164. P. 778–784.
5. Casaburi R., Mahler D., Jones P. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in Chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Respir. Journ.* 2002. Vol 19. № 2. P. 212–224.

Поступила 23.06.2009

УДК 616.2 – 008.47:615.22

## ИНГИБИТОРЫ АПФ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

И.В. Погонченкова<sup>1</sup>, К.А. Ларичева, А.М. Щикота, В.С. Задионченко<sup>2</sup>,  
З.О. Гринева

ГКБ № 11, Москва,

Московский государственный медико-стоматологический университет

Исследован эффект ингибиторов АПФ у 50 больных пожилого возраста (62–75 лет) с декомпенсированным хроническим легочным сердцем и их влияние на дисфункцию эндотелия, оксидантный стресс и системное воспаление. Ингибиторы АПФ в комплексной терапии пациентов улучшают течение болезни, положительно влияют на центральную гемодинамику и микроциркуляцию. Зофеноприл, по сравнению с периндоприлом, позволяет более эффективно уменьшать неспецифическое воспаление, интенсивность оксидантного стресса и улучшать функцию эндотелия. Определение их параметров может служить дополнительным критерием диагностики болезни и объективировать результат лечения.

*Ключевые слова:* хроническое легочное сердце, ингибиторы АПФ, дисфункция эндотелия, оксидантный стресс, системное воспаление

*Key words:* chronic cor pulmonal, dysfunction endothelium, endothelial function and atherosclerosis

Медико-социальная значимость проблемы хронической обструктивной болезни легких в последние годы неуклонно растет. Число больных хронической обструктивной болезнью легких составляет от 5 до 20% взрослого населения. Формирование хронического легочного

сердца является наиболее тяжелым ее осложнением, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания [3, 6]. Диагностика легочного сердца на ранних этапах, когда оно сохраняет потенциальную обратимость, является весьма трудной задачей. В связи с этим разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения хронического легочного сердца представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

За последние годы накапливается все больше информации о том, что оценка состояния эндотелия имеет важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза многих забо-

<sup>1</sup> Погонченкова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГКБ № 11. Тел.: (095) 689-23-37.

<sup>2</sup> Задионченко Владимир Семенович, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ. Тел.: 689-63-24.

леваний человека и прогнозирования развития осложнений. Убедительно доказано, что в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, наряду с нейрогуморальными факторами, важное значение имеет дисфункция эндотелия, а также неспецифическое воспаление и оксидантный стресс – ведущие звенья патогенеза хронической обструктивной болезни легких [4,11,13,15,17]. При этом именно изменению функции эндотелия легочных сосудов отводится основная роль в формировании легочной гипертензии и сердечной недостаточности у больных с хроническим легочным сердцем [1]. Особое внимание уделяется роли оксидантного стресса и системного воспаления. Легкие, являясь источником синтеза большинства антиоксидантов, наиболее уязвимы, так как в них повышен риск усиления свободнорадикальных процессов [11]. Курение является триггером, запускающим эндотелиальную дисфункцию, что приводит к стимуляции перекисного и свободнорадикального окисления, которое поддерживает дальнейшее повреждение внутренней стенки сосудов, способствуя микроциркуляторным нарушениям, активации провоспалительных медиаторов и усилению дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем. Таким образом, воспаление, оксидантный стресс, дисфункция эндотелия не только являются звеньями одной цепи развития хронического легочного сердца, но и служат взаимотягощающими факторами, способствуя формированию сердечной недостаточности.

Ингибиторы АПФ являются патогенетически обоснованным средством в лечении больных хроническим легочным сердцем [2,7,9,10,12,16,18]. Особый интерес представляет ингибитор АПФ зифеноприл (зокардис), который имеет SH – группу, положительно влияющую на оксидантный стресс. По данным многоцентровых исследований, таких как SMILE, препарат положительно влияет на эндотелиальную дисфункцию. Доказано, что зифеноприл обладает высокой антиоксидантной активностью, тканевой аффинностью, кардио- и вазопротекторными свойствами у пациентов с ИБС. Все это позволило предположить высокую эффективность зифеноприла в лечении и профилактике сердечной недостаточности у пациентов с хроническим ле-

гочным сердцем, тем более что ранее подобных исследований у них не проводилось.

Цель настоящего исследования – изучить состояние микроциркуляторного русла, показателей воспаления, активности прооксидантной и антиоксидантной систем у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем и их динамику в процессе лечения ингибиторами АПФ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной формированием хронического легочного сердца в стадии декомпенсации, 43 мужчины и 7 женщин в возрасте 62–75 лет. 49 больных (98%) курили, из них стаж курения более 40 лет имели 32 человека (64%). Диагноз «хроническое легочное сердце» был верифицирован по данным клинико-функционального обследования.

Лечение больных проводилось в соответствии с медико-экономическими стандартами. Все пациенты наряду со стандартной терапией получали ингибитор АПФ. В зависимости от того, какой ингибитор АПФ использовался, пациенты были разделены на статистически сравнимые по полу и возрасту группы (табл. 1).

В I группу вошли 24 пациента, получавшие 2–8 мг периндоприла однократно в сутки, II группу составили 26 пациентов, получавшие 7,5–30 мг зифеноприла в сутки. В качестве базисной терапии хронической обструктивной болезни легких ипратропия бромид получали 18 пациентов, тиотропия бромид – 6 пациентов, беродуал – 26 пациентов. Во время обострения основного заболевания у 2 пациентов потребовались курсы системных глюкокор-

Таблица 1

### Группы больных в зависимости от терапии

Показатели	Периндоприл (I группа) (n = 24)	Зифеноприл (II группа) (n = 26)
Мужчины	21	22
Женщины	3	4
Средний возраст, годы	70,1 ± 4,9	69,7 ± 5,4
Длительность ХОБЛ, годы	21,1 ± 7,4	24,6 ± 6,4
Длительность курения, годы	42,9 ± 7,7	45,94 ± 8,5

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

тикостероидов, у 9 — ингаляционных глюкокортикоидов в среднесуточной дозе 700–1000 мкг. Всем пациентам проводилась терапия диуретиками и дезагрегантами. При необходимости подключались муколитики и отхаркивающие препараты. Длительность наблюдения пациентов составила 6 мес.

После подписания информированного согласия и через 14 дней «отмывочного периода» начинали терапию ингибиторами АПФ в минимальной терапевтической дозе (во избежание эффекта первой дозы) под контролем показателей гемодинамики, с возможным последующим ее увеличением до среднетерапевтической. Титрование дозы препаратов проводилось при контрольных визитах ( $4 \pm 1$  день,  $7 \pm 2$  дней,  $14 \pm 2$  дня,  $30 \pm 3$  дня,  $90 \pm 4$  дня) и при необходимости в последующий период наблюдения. При отсутствии побочных явлений доза препаратов увеличивалась: до 8 мг периндоприла и до 30 мг зофеноприла. Контрольные исследования выполнялись в ходе наблюдения и на последнем визите. Для оценки переносимости лечения использовали свободный опрос больных при каждом визите. Базисная терапия хронической обструктивной болезни легких корректировалась в зависимости от состояния и самочувствия пациентов во время наблюдения.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование: исследование функции внешнего дыхания, газового состава крови, доплер-ЭхоКГ. Оценивалась эндотелиальная дисфункция по степени изменений в микроциркуляторном русле, особенности оксидантного стресса и антиоксидантной защиты, а также выраженность системного воспаления.

Микроциркуляцию изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Оценивали ее статистические параметры, выполняли окклюзионную пробу, на основании которой определялся гемодинамический тип микроциркуляции.

Выраженность хронического системного воспаления низкой градации оценивалась по уровню С-реактивного белка в сыворотке крови методом иммунометрического анализа с использованием Nycocard READER II.

Повышение экспрессии адгезивных молекул, в частности молекулы межклеточной адгезии сосудистого типа 1 — VCAM-1, на поверхности стимулированной эндотелиальной клетки приводит к запуску эндотелиальной дисфункции и хроническому системному воспалению. Поэтому уровень активности VCAM-1 можно считать маркером как воспаления, так и эндотелиальной дисфункции. Мы определяли уровень экспрессии sVCAM-1 в сыворотке крови

при помощи иммуноферментного набора «BMS 232 sVCAM-1» фирмы BenderMedSystems (Австрия) на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 фирмы Awareness Technology (США).

Состояние оксидантной системы оценивали по уровню в сыворотке крови первичных продуктов перекисного окисления липидов — ацилгидроперекисей липидов, а антиоксидантной системы — по активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [5,8], определяемых в эритроцитах периферической крови спектрофотометрическим методом.

Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на аппарате Vivid 3 Expert. Исследование вентиляционной способности легких проводилось на бодиплетизмографе волнометрического типа «Master Lab» с регистрацией петли поток-объем, с компьютерным расчетом основных показателей функции внешнего дыхания.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel 2000, SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Для оценки динамики показателей на фоне терапии использовался параметрический метод анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер отмеченных нами изменений показателей функции внешнего дыхания и центральной гемодинамики у больных во многом соответствовал данным литературы. У больных наблюдалось повышенное давление в легочной артерии, ухудшение систолической и диастолической функции обоих желудочков сердца, т. е. имели место структурно-функциональные нарушения. Выявленное снижение парциального давления кислорода и повышение парциального давления углекислого газа у больных хронической обструктивной болезнью легких являются определяющими факторами гипоксической вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения с развитием стабильной легочной гипертензии, гипертрофии и последующей дилатации правого желудочка, т. е. формированием хронического легочного сердца [14]. Данный факт подтверждает наличие тесной отрицательной корреляции  $r = -0,52$  ( $p < 0,05$ ) между парциальным давлением кислорода крови и давлением в легочной артерии, выявленной в ходе нашей работы.

Одним из пусковых механизмов формирования хронического легочного сердца у больных является тканевая гипоксия, ведущая к органотканевому повреждению, нарушению гомеостаза, глубокому расстройству микроциркуляции. Показатель микроциркуляции, отражающий уровень перфузии в тканях, прогрессивно снижался при нарастании сердечной недостаточности, что свидетельствует о нарастании патологических процессов в микроциркуляторном русле с замедлением скорости капиллярного кровотока и застойными явлениями у большинства больных. Это подтверждает и наличие у всех пациентов сниженной миогенной активности микрососудов (АЛФ/ЗСКО) – активного механизма периферического кровотока и связано с прогрессирующим ухудшением микроциркуляции. В качестве компенсаторной реакции возрастает нейрогенный компонент в регуляции микрососудов и повышается их тонус. Для разгрузки последнего происходит подавление механизмов активной регуляции тканевого кровотока и компенсаторное возрастание роли пассивной регуляции. Как следствие нарастания декомпенсации хронического легочного сердца увеличивается (на 40,8%) внутрисосудистое сопротивление – показатель стаза (застоя) в микроциркуляторном русле. Это подтверждается снижением индекса эффективности микроциркуляции, отражающего соотношение активных и пассивных механизмов регуляции кровотока по микрососудам по мере прогрессирования заболевания.

До начала терапии преобладающим был спастико-застойный (56%) вариант микроциркуляции, при котором наряду со спазмом приносящих артериол отмечались явления застоя крови в капиллярном звене микроциркуляторного русла. В 14% случаев наблюдался застойный тип микроциркуляции с застоем крови на уровне венул и посткапилляров (табл. 2).

Таким образом, нами выявлено у больных ремоделирование сосудов и повышение внутрисосудистого сопротивления, что приводит к увеличению застойных явлений в микроциркуляторном русле и прогрессированию хронической сердечной недостаточности. На фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалась регрессия тяжелого нарушения микроциркуляции и его трансформация в менее тяжелые формы. Так, число

Таблица 2

**Динамика гемодинамических типов микроциркуляции (%) на фоне лечения ингибиторами АПФ**

Гемодинамические типы	Периндоприл		Зофеноприл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спастический	8,4	4,2	11,5	3,9
Спастико-гиперемический	20,8	25	19,2	23
Спастико-застойный	58,3	45,8	53,9	34,6
Застойный	12,5	4,2	15,4	3,9
Гиперемический	0	20,8	0	30,7
Нормоциркуляторный	0	0	0	3,9

пациентов с неблагоприятным застойным типом микроциркуляции на фоне лечения периндоприлом уменьшилось на 8,3%, а при лечении зофеноприлом – на 11,5%. Число пациентов с преобладающим спастико-стазическим типом микроциркуляции уменьшилось как в первой, так и во второй группе до 45,8 и 34,6% соответственно. У пациентов отмечен гиперемический тип микроциркуляции. Их число в обеих подгруппах составило 20,8 и 30,7% соответственно. Кроме того, на фоне лечения зофеноприлом у одного пациента наблюдался физиологический нормоциркуляторный тип микроциркуляции.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что терапия ингибиторами АПФ положительно влияет на состояние микроциркуляторного русла, вызывая регрессию тяжелых нарушений микроциркуляции и их трансформацию в менее тяжелые. Периндоприл и зофеноприл оказывают корригирующее действие на микроциркуляцию, что связано с увеличением перфузии и уменьшением ишемии тканей, регрессией застойных явлений и в результате улучшением сердечной деятельности. На коррекцию нарушенной функции эндотелия большее влияние оказывал зофеноприл за счет улучшения нейроэндокринной функции эндотелия и уменьшения патологического влияния продуктов воспаления.

Одним из основных факторов васкулярного повреждения при хроническом легочном сердце

является персистирующее системное воспаление низкой градации. Активация системы провоспалительных цитокинов тесно связана с эндотелиальным повреждением. Наблюдается выраженное повышение маркеров системного воспаления и нарушения функции эндотелия – СРБ и VCAM-1 – у пациентов (табл. 3).

На фоне терапии существенно снижается активность VCAM-1 и уровня СРБ, более выраженное при лечении зофеноприлом. Уменьшение уровня СРБ и VCAM-1 позволяет контролировать эффективность терапии и оценить ее роль в подавлении эндотелийповреждающих стимулов. Ингибиторы АПФ в комплексной терапии пациентов с хроническим легочным сердцем показали свои противовоспалительные свойства, которые замедляют прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Одно из основных мест в развитии дисфункции эндотелия при хроническом легочном сердце принадлежит оксидантному стрессу.

В ходе работы установлено, что у всех больных содержание ацилгидроперекисей липидов в плазме крови было значительно повышенным (см. табл. 3).

У троих больных, скончавшихся в ходе наблюдения, изначально в плазме крови был отмечен крайне высокий уровень активности ацилгидроперекисей и низкая активность супер-

оксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, не поддающиеся коррекции на фоне лечения, что позволяет думать о возможности рассмотрения маркеров оксидантного стресса и антиоксидантной защиты как предикторов неблагоприятного прогноза заболевания.

Ингибиторы АПФ способствуют снижению оксидантного стресса за счет достоверного уменьшения продукции свободных радикалов и повышения активации защитных антиоксидантных ферментов. Повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы свидетельствует об антиоксидантном эффекте исследуемых препаратов, направленном на усиление антирадикальной защиты в условиях хронической гипоксии. На их фоне восстанавливается электрическая стабильность и целостность мембран кардиомиоцитов, улучшается метаболизм миокарда, повышается миокардиальный энергетический статус. Это приводит к замедлению патологических морфофункциональных изменений кардиомиоцитов, а следовательно, к уменьшению сердечной недостаточности у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем.

Таким образом, оба изучаемых препарата показали свою способность опосредованно влиять на усиление противорадикальной защиты, подавляя интенсивность перекисного окисления

Таблица 3

**Маркеры системного воспаления, оксидантного стресса и антиоксидантной защиты на фоне лечения ингибиторами АПФ**

Показатель	Периндоприл			Зофеноприл		
	до лечения	после лечения	Δ%	До лечения	после лечения	Δ%
СРБ, мг/л	15,2 ± 2,5 16 (14;17)	11,5 ± 2,4*** 11 (10; 12)	-24,3	16,4 ± 3,5 17 (15;18)	8,6 ± 2,4** 8,0 (7,0; 11,0)	-47, 5
VCAM-1, нг/мл	946,6 ± 474,7 831,6 (610,7; 970,6)	780,5 ± 441,8*** 589,3 (564,9; 797,4)	-17,6	1078,9 ± 545,2 854,4 (782,3; 1258,9)	678,5 ± 276,1*** 659 (468,2; 746,4)	-37,1
АПП, нмоль/мг липида	10,6 ± 1,1 10,54 (9,89; 11,26)	9,9 ± 1,0*** 10,03 (9,01; 10,48)	-6,6	11,0 ± 0,9 11 (10,3; 11,6)	9,2 ± 0,6*** 9,2 (8,9; 9,9)	-16,4
СОД эр., ед. акт./г Нб	27,7 ± 1,5 27,2 (26,8; 28,2)	30,3 ± 1,3*** 30,1 (29,7; 31,1)	9,4	27 ± 2,5 27,4 (26,1; 28,2)	31 ± 2,5*** 30,8 (30,1; 33,1)	14,9
ГПО, ед. акт./г Нб	1,2 ± 0,1 1,18 (1,11; 1,21)	1,3 ± 0,1*** 1,29 (1,26; 1,35)	8,3	1,1 ± 0,1 1,1 (1,1; 1,2)	1,4 ± 0,01*** 1,5 (1,4; 1,5)	27,3

Примечание. Достоверность различий до и после лечения: \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,001. СРБ – С-реактивный белок. АПП – ацилгидроперекиси липидов. СОД – супероксиддисмутаза. ГПО – глутатионпероксидаза.

липидов и уменьшая патологическое влияние активных форм кислорода на эндотелий, что вместе с их противовоспалительным эффектом может замедлять прогрессирование существующей эндотелиальной дисфункции. Более выраженное действие отмечено на фоне лечения зофеноприлом, что связано с наличием в его структуре SH-группы, действующей на интенсивность свободнорадикального окисления и ингибирование оксидантных влияний.

### ВЫВОДЫ

1. У больных декомпенсированным хроническим легочным сердцем усилена интенсивность оксидантного стресса (повышена концентрация ацилгидроперекисей липидов) и снижена активность антиоксидантной защиты (снижена активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), а также увеличена экспрессия провоспалительных факторов (С-реактивный белок и молекула межклеточной адгезии сосудистого типа I-VCAM-1), прогрессируют нарушения в системе микроциркуляции, ухудшаются показатели функции внешнего дыхания и газового состава крови, центральной гемодинамики.

2. Включение в комплексную терапию ингибиторов АПФ улучшает клиническое течение болезни, положительно влияет на центральную гемодинамику, микроциркуляцию на фоне хорошей переносимости. Применение зофеноприла позволяет более эффективно уменьшать неспецифическое воспаление и интенсивность оксидантного стресса, улучшать функцию эндотелия.

3. Определение уровня показателей оксидантного стресса и антиоксидантной защиты, неспецифического воспаления является дополнительным диагностическим критерием тяжести хронического легочного сердца и объективизирует эффективность терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2002. Т. 3. № 1(11). С. 27-28.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М., 2002. С. 3-86.
3. Бородина М.А., Мерзлякин Л.А., Щетинин В.В. и др. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2003. № 3. С. 120-124.
4. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // РМЖ. 2002. Т. 10. № 1. С. 11-15.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука / Интерпериодика. 2001. 343 с.
6. Иванов А.К., Тярсова К.Г. Клиника и лечение легочного сердца у фтизиопульмонологических больных // Большой целевой журнал о туберкулезе. 2000. № 10.
7. Казанбиев Н.Г. Декомпенсированное легочное сердце. Актуальные вопросы лечения. // Клин. мед. 1996. № 4. С. 11-14.
8. Меньщикова Е.В., Зенков Н.Н. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи современ. биологии. 1993. Т. 113. № 4. С. 442-453.
9. Мухамеджанова Г.Ф. Влияние антигипертензивных и антиангинальных препаратов на органы дыхания // Кардиология. 1995. Т. 35. № 3. С. 94-95.
10. Погощенкова И.В. Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с хроническим легочным сердцем. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 164.
11. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. 2002. № 2. С. 24-25.
12. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. С. 3-23.
13. Clapp B.R., Hirschfield G.M., Storry C. et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability // Circulation. 2005. № 111. P. 1530.
14. Cutaia M., Rounds S. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiologic significance, mechanism and clinical relevance // Chest. 1990. Vol. 7. P. 706-718.
15. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // Annual Review of Biochemistry. 1995. № 64. P. 97-112.
16. Scholkens B.A., Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis // Amsterdam Media Medica Publications. 1993 March. P. 213-224.
17. Tsukagoshi H., Shimizu Y., Iwamae S., Hisada T., Ishizuka K., Dobashi K., Mori M. Evidence of oxidative stress in asthma and COPD: potential inhibitory effect of theophylline // Respir. Med. 2000. № 94. P. 584-588.
18. Ulfendahl H.R., Aurell M. Renin-Angiotensin. London: Portland Press. 1998. P. 305.

Поступила 20.05.2009

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

И.В. Талызина, Д.В. Преображенский<sup>1</sup>, Б.А. Сидоренко, Н.И. Некрасова, И.В. Вышинская

*Учебно-научный медицинский центр Уд Президента РФ, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

Проведено наблюдение 326 госпитализированных пациентов разного возраста (36-93 года, средний  $70 \pm 11$  лет) с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени тяжести, разделенных на две возрастные группы – до 60 и старше 60 лет. Сравнительный анализ этих групп показал, что правожелудочковая сердечная недостаточность, мерцательная аритмия и анемия чаще наблюдаются у больных старше 60 лет, а для пациентов более молодых характерен вторичный эритроцитоз. Правожелудочковая сердечная недостаточность отмечается у 33% больных, ее частота увеличивается с возрастом только у мужчин. Факторами ее риска являются ожирение и мерцательная аритмия у больных в любом возрасте, а анемия – только у лиц пожилого и старческого возраста. Эхокардиографические параметры легочного кровообращения и правых отделов сердца при правожелудочковой недостаточности у больных разного возраста изменяются однотипно.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, правожелудочковая сердечная недостаточность, возрастной аспект*

*Key words: chronic obstructive lung disease, right ventricular impaired cardiac disfunction, aged*

Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой медленно прогрессирующее заболевание, одним из поздних осложнений которого является правожелудочковая сердечная недостаточность. Хроническая обструктивная болезнь легких, как и застойная сердечная не-

достаточность являются одними из распространенных хронических заболеваний в различных странах. Их распространенность увеличивается с возрастом. Они часто сочетаются друг с другом, но гораздо чаще одно заболевание затрудняет диагностику другого, поскольку имеют схожую симптоматику. По данным некоторых исследований, хроническая обструктивная болезнь легких обнаруживается у 20–30% больных с застойной сердечной недостаточностью,

<sup>1</sup> Преображенский Дмитрий Владимирович, ММА им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии и гериатрии, тел.: (499) 782-31-09



однако обычно не уточняется, идет ли речь о тотальной сердечной недостаточности или изолированной правожелудочковой, связанной с хронической обструктивной болезнью легких и легочной гипертензией [1–3]. В ранних исследованиях показано, что примерно у 50% больных с хронической обструктивной болезнью легких старше 50 лет со временем развивается легочная гипертензия, а затем и легочное сердце. У 40% больных с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких обнаруживается легочная гипертензия с клиническими проявлениями сердечной недостаточности или без них [4–10].

С другой стороны, согласно более недавним наблюдениям R. Kessler и соавт. [11], за 6 лет наблюдения легочная гипертензия без сердечной недостаточности развилась всего лишь у 25% больных с хронической обструктивной болезнью легких легкой или умеренной степени тяжести. В 5-летнем исследовании Lung Health Study, включавшем 5887 курильщиков в возрасте 35–60 лет, застойная сердечная недостаточность развилась лишь у 7 (0,12%). О характере сердечной недостаточности ничего не сообщается [12]. В крупном исследовании «случай-контроль» застойная сердечная недостаточность (без уточнения ее характера) отмечена у 7,2% больных с хронической обструктивной болезнью легких и 0,9% больных без нее (относительный риск 8,48; 95% доверительный интервал от 7,65 до 9,40). F. Rutten и соавт. [13] сообщили, что сердечная недостаточность уже была диагностирована у 5,7% больных с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте 65 лет и старше. При дальнейшем обследовании 405 больных с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ) сердечная недостаточность диагностирована еще у 83 (20,5%) пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких. Любопытно, что ни у одного из этих больных не было правожелудочковой сердечной недостаточности. Так или иначе, но очевидно, что при современной антибактериальной и бронхолитической терапии прогрессирование хронической обструктивной болезни легких происходит медленно и легочная гипертензия, а тем более правожелудочковая сердечная недостаточность развиваются далеко не у всех больных, даже при длительном течении болезни. Причины, по которым у одних

больных с хронической обструктивной болезнью легких развивается легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность, а у других – нет, неизвестны. Из возможных факторов риска называют предрасположенность к вазоконстрикции легочных артерий при альвеолярной гипоксии или пациентов к курению, а также возрастные изменения легочного сосудистого русла, гиперкапнический ацидоз, гипервязкость (в результате вторичного эритроцитоза), легочную гипертензию, связанную с тромбоэмболией сосудов легких, портальной гипертензией или употреблением анорексигенов [3,10,14–16].

ЭхоКГ редко выполняется у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Кроме того, у многих из них не удается получить качественного изображения правых камер сердца и зарегистрировать трикуспидальный регургитирующий поток, чтобы рассчитать величину систолического давления в легочной артерии. Поэтому не исключена возможность, что в некоторых случаях причиной правожелудочковой сердечной недостаточности в действительности служит не декомпенсированное легочное сердце, но диастолическая левожелудочковая сердечная недостаточность, которая также протекает с сохраненной систолической функцией левого желудочка [2].

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей хронической обструктивной болезни легких и правожелудочковой сердечной недостаточности у госпитализированных больных различного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 326 госпитализированных больных с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени, диагноз которой основывался на клинико-anamnestических данных и данных исследования функции внешнего дыхания в разные сроки до госпитализации. Среди них было 150 мужчин (46%) и 176 (54%) женщин в возрасте 36–93 лет (средний  $70 \pm 11$  лет), 76% больных были в возрасте 60 лет и старше. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста – моложе 60 лет (в среднем  $53 \pm 6$  лет) и в возрасте 60 лет и старше (в среднем  $74 \pm 7$  лет). В группе больных моложе 60 лет отмечалось некоторое преобладание мужчин (62 и 47% в более старшей группе).

В исследование не включали больных с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <50%), а также с его диастолической дисфункцией 2-й или 3-й степени, клапанными пороками сердца, туберкулезом, раком или интерстициальными заболеваниями легких, резекцией легких, системными болезнями соединительной ткани и циррозом печени.

Диагноз правожелудочковой сердечной недостаточности ставился на основании анамнеза (длительность хронической обструктивной болезни легких не менее 20 лет) и клинических симптомов и признаков (периферические отеки, гепатомегалия, набухание шейных вен и др.).

Наряду с общеклиническим обследованием больных проводилось биохимическое исследование крови и регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях. У 272 (83%) больных была выполнена ЭхоКГ, качественная визуализация левых и правых камер сердца получена в 78% случаев. Диагноз легочная гипертензия основывался на данных измерения максимальной скорости трикуспидального регургитирующего потока в систолу. Легочной гипертензией считали систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст. или более, при котором максимальная скорость трикуспидального потока составляла 3 м/с.

Больные получали разнообразные бронхолегочные и сердечно-сосудистые препараты, хотя в большинстве случаев медикаментозная терапия не соответствовала современным рекомендациям. Из бронхолегочных препаратов для поддерживающей терапии наиболее часто использовались ретардная форма теofilлина (теопек или теокард) (48% случаев); значительно реже назначали ипратропия бромид (атровент) (23%) и в единичных случаях — титропия бромид (спирива). В тяжелых случаях аминофиллин (эуфиллин) вводили внутривенно. Трое больных получали комбинацию ипратропия бромида и фенотерола (беродуал). У больных с обострением хронической обструктивной болезни легких использовали такие антибиотики, как ципрофлоксацин, цефатоксим и ампициллин и отхаркивающие препараты вроде мукалтина, бромгексина и лазолвана. У больных с бронхообструкцией для длительной терапии использовали ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (альбутерол = вентолин (14%) или фенотерол = беротек (9%)), часто в комбинации с глюкокортикоидами, например беклометазоном, а при обострении бронхообструкции назначали дексаметазон внутривенно или преднизолон внутрь в течение 1–2 недель. Для лечения 107 больных с клиническими признаками правожелудочковой сердеч-

ной недостаточности применяли оксигенотерапию (32%), антагонисты кальция (нифедипин, дилтиазем) (53%), спиронолактон (верошпирон) (32%) и фуросемид (лазикс) или гидрохлортиазид, или индапамид (арифон, индап), а также дигоксин (11%).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica версии 6,0. При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Оценка и тестирование параметров распределения проводились с помощью гистограмм распределения признаков и критериев Шапиро–Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялись при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Качественные признаки анализировали с помощью классического критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й квартили). Различия считали достоверными при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ обеих групп больных показал, что они во многом различались по таким клиническим показателям, как ИБС, наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, анемии и эритроцитоза (табл. 1).

Различия между группами в частоте ИБС, скорее всего, случайны и связаны с гипердиагностикой заболевания, поскольку достоверных различий в частоте инфаркта миокарда не отмечено (табл. 1). Обращала внимание более высокая частота эритроцитоза, характерного для хронической обструктивной болезни легких, в группе больных моложе 60 лет. В то же время в более старшей возрастной группе отмечена достоверно более частая мерцательная аритмия и анемия. Эти наблюдения согласуются с общеизвестным фактом, что частота как мерцательной аритмии, так и анемии увеличивается с возрастом.

Наиболее значимые различия между группами были в частоте симптомов и признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, которая значительно чаще была у больных пожилого и старческого возраста. Это согласуется с

Таблица 1  
Сравнительная характеристика больных  
в зависимости от возраста

Показатель	Больные моложе 60 лет (n = 78)	Больные 60 лет и старше (n = 248)	p
Симптомы и признаки СН, %	23	36	<0,05
Артериальная гипертензия, %	71	79	н. д.
ИБС, %	45	58	<0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	19	27	н. д.
Сахарный диабет, %	19	21	н. д.
Ожирение (индекс Кетле $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ), %	15	10	н. д.
Мерцательная аритмия, %	12	36	<0,01
Почечная недостаточность, %	6	14	н. д.
Анемия (гемоглобин <110 г/л), %	5	16	<0,05
Эритроцитоз (гемоглобин $\geq 145$ г/л), %	33	18	<0,01

Примечание. В табл. 1–3 н. д. – нет данных.

нашими наблюдениями и данными других авторов – частота легочного сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких увеличивается с возрастом [3,4,7,14].

В настоящее исследование включались больные с сохраненной систолической функцией левого желудочка по данным ЭхоКГ. Не удивительно поэтому, что не было существенных различий между группами в средних значениях его объемных показателей и фракции выброса (табл. 2).

Увеличение с возрастом размера левого предсердия, в основе которого у больных без левожелудочковой сердечной недостаточности лежит нарастание диастолической дисфункции левого желудочка, отмеченное в нашем исследовании, может предрасполагать к мерцательной аритмии. В группе больных пожилого и старческого возраста средние значения размера правого желудочка были статистически достоверно больше, чем у больных моложе 60 лет. У них чаще обнаруживалась и дилатация правого предсердия и легочная гипертензия (см. табл. 2).

Симптомы и признаки правожелудочковой сердечной недостаточности при поступлении в

стационар обнаружили у 107 (33%) больных с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени, причем отмечалась явная тенденция к увеличению ее частоты с возрастом (табл. 3).

В целом частота правожелудочковой сердечной недостаточности у мужчин и женщин была практически одинаковой, однако с возрастом она значительно увеличивалась у мужчин, но не у женщин (см. табл. 3).

Следовательно, у больных с хронической обструктивной болезнью легких частота правожелудочковой сердечной недостаточности увеличи-

Таблица 2  
Сравнительная характеристика данных ЭхоКГ  
в зависимости от возраста больных

Показатель	Больные моложе 60 лет (n = 78)	Больные 60 лет и старше (n = 248)	p
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	н. д.
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	н. д.
Фракция выброса ЛЖ, %	64 ± 7	62 ± 7	н. д.
Левое предсердие, см	3,6 ± 0,4	4,1 ± 0,5	<0,01
Размер ПЖ*, см	2,6 [2,4–3,0]	2,8 [2,6–3,1]	<0,01
Дилатация правого предсердия, %	23	34	н. д.
Частота ЛГ, см	12	21	н. д.

Примечание. \* Для данных показателей указана медиана, в квадратных скобках – интерквартильный интервал. ЛЖ – левый желудочек. ПЖ – правый желудочек. ЛГ – легочная гипертензия.

Таблица 3  
Частота правожелудочковой сердечной  
недостаточности в зависимости  
от возраста и пола больных

Группы больных	Все больные, (n = 326)	Моложе 60 лет (n = 78)	60 лет и старше (n = 248)	p
Все больные, (n = 326), %	33	23	36	н. д.
Мужчины (n = 150), %	34	19	41	<0,01
Женщины (n = 176), %	32	30	32	н. д.
P	н. д.	н. д.	н. д.	

вается с возрастом лишь у мужчин, но не у женщин. Эти наблюдения согласуются с данными литературы в том, что возраст — один из основных факторов развития легочного сердца, поскольку имеется параллелизм между возрастом и длительностью хронической обструктивной болезни легких [9,10,15].

Больные каждой возрастной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия правожелудочковой сердечной недостаточности, чтобы определить возможные различия в факторах ее риска.

В группе пациентов до 60 лет средний возраст больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью и без нее не различался. Правожелудочковая сердечная недостаточность чаще отмечалась у женщин, чем у мужчин (30 и 19% соответственно;  $p > 0,05$ ). По данным литературы, хроническая обструктивная болезнь легких в 2 раза чаще бывает у мужчин, чем у женщин [3,6,14]. Поэтому можно предположить, что если у женщин все-таки развивается хроническая обструктивная болезнь легких, то она у них прогрессирует до сердечной недостаточности быстрее, чем у мужчин. Другое возможное объяснение заключается в том, что женщины раньше, чем мужчины, обращаются за медицинской помощью и гораздо охотнее госпитализируются.

Не было значительных различий в подгруппах больных моложе 60 лет с правожелудочковой сердечной недостаточностью и без нее в частоте изучавшихся клинических показателей, хотя отмечалась тенденция к более частому ожирению и мерцательной аритмии в подгруппе больных с сердечной недостаточностью. Отсутствие статистически достоверных различий может быть связано с небольшим числом больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью (всего 18). Сравнение данных ЭхоКГ также не выявило различий между подгруппами, за исключением размеров правого желудочка и предсердия, а также частоты легочной гипертензии, которые были больше в подгруппе больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью.

Такой же сравнительный анализ был проведен в группе больных пожилого и старческого возраста. Подгруппа больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью характери-

зовалась достоверно более высокой частотой ожирения, мерцательной аритмии и анемии, а также инфаркта миокарда в анамнезе по сравнению с подгруппой больных без сердечной недостаточности.

Таким образом, ожирение и мерцательная аритмия могут рассматриваться в качестве факторов риска правожелудочковой сердечной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких в любом возрасте, хотя наибольшее значение они имеют, по-видимому, у лиц пожилого и старческого возраста. Анемия является фактором риска правожелудочковой сердечной недостаточности лишь у больных пожилого и старческого возраста.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал достоверные ( $<0,01$ ) различия между подгруппами больных 60 лет и старше по таким параметрам, как размер правого желудочка, правого и левого предсердий, а также частота легочной гипертензии. Так, в подгруппе больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью средние значения размера правого желудочка составили 3,1 [интерквартильный интервал 2,7–3,3] и 2,7 [2,5–2,9] см в подгруппе больных без сердечной недостаточности. Частота дилатации правого предсердия в этой подгруппе составила 56%, а частота легочной гипертензии — 42% (21 и 9% в сравниваемой подгруппе).

Не было достоверных различий в размере правого желудочка, частоте дилатации правого предсердия и легочной гипертензии у больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью в возрасте моложе и старше 60 лет.

Таким образом, у больных с хронической обструктивной болезнью легких различного возраста правожелудочковая недостаточность сопровождается однотипными изменениями эхокардиографических параметров легочного кровообращения и правых отделов сердца.

## ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ двух возрастных групп больных с хронической обструктивной болезнью легких показал, что они значительно различаются по таким клиническим показателям, как правожелудочковая сердечная недостаточность, мерцательная аритмия и анемия, которые достоверно чаще были у больных пожи-

лого и старческого возраста, в то время как для более молодых больных характерен вторичный эритроцитоз.

2. С возрастом у больных значительно увеличиваются размеры правого желудочка и левого предсердия, а также частота дилатации правого предсердия и легочная гипертензия.

3. Правожелудочковая сердечная недостаточность диагностируется у 33% больных. Частота ее увеличивается с возрастом лишь у мужчин.

4. Ожирение и мерцательная аритмия являются факторами риска правожелудочковой сердечной недостаточности у больных в любом возрасте, а анемия — лишь у лиц пожилого и старческого возраста.

5. Независимо от возраста больные с хронической обструктивной болезнью легких и правожелудочковой сердечной недостаточностью отличаются от больных без сердечной недостаточности значительно большим размером правого желудочка и более высокой частотой дилатации правого предсердия и легочной гипертензии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Rutten F.H., Cramer M.-J.M., Lammers J.-W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // *Europ. Heart J.* 2006. № 26. P. 1887-1894.
- Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology // *Europ. Heart Failure.* 2009. № 11. P. 130-139.
- Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. М.: Ньюдиамед, 2009.
- Fishman A.P. Chronic cor pulmonale // *Ann. Rev. Respir. Dis.* 1976. № 114. P. 775-794.
- Salvatera C.G., Rubin L.J. Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1993. № 148. P. 1414-1417.
- Matthay R.A. Chronic airways diseases. In: *Cecil Textbook of Medicine*. 18<sup>th</sup> edition. Ed. by J.B. Wyngaarden, L.H. Smith, Jr. Philadelphia, 1988. P. 395-419.
- Fowler N.O. Chronic cor pulmonale. In: Fowler N.O. (ed.). *Diagnosis of heart disease*. N.Y., 1991. P. 268-282.
- Wiedemann H.P., Matthay R.F. Cor pulmonale. In: Braunwald E. (ed.). *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia, 1997. P. 1604-1625.
- Weitzenbaum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 1984. № 130. 993-998.
- Rennard S.L., Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Amer. Thoracic Soc.* 2008. № 5. P. 878-883.
- Kessler R., Faller M., Weitzenbaum E. et al. «Natural history» of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001. № 164. P. 219-224.
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Amer. J. Resp. Crit. Care.* 2002. № 166. P. 333-339.
- Rutten F.H., Cramer M.-J.M., Grobde D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Heart Failure.* 2005–2006. № 8. P. 706-711.
- Weitzenbaum E., Chauoat A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. In: Peacock A.J., Rubin L.J. (eds.). *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment*. 2<sup>nd</sup> edition. London: Arnold. 2004. P. 374-386.
- Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension on chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment // *Thorax.* 2005. № 60. P. 605-606.
- Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Amer. Thoracic Soc.* 2005. № 2. P. 20-22.

Поступила 20.05.2009

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИИ

А.А. Турна<sup>1</sup>, Р.Т. Тогузов<sup>2</sup>, Т.А. Турусина, Е.В. Никонова

ГКБ № 83 ФМБА России,

Российский государственный медицинский университет, Москва

Обследованы 56 пациентов (возраст  $54,5 \pm 8,5$  года) с внебольничной бактериальной пневмонией с целью изучения у них активности матриксной металлопротеиназы-3, металлопротеиназы-7, металлопротеиназы-9. По данным исследования, у пациентов максимально повышается активность металлопротеиназы-7. Активность металлопротеиназы-3 не превышает нормальных показателей. Активность металлопротеиназы-9 повышена у пациентов, посеяв мокроты которых дал рост микроорганизмов. У этих пациентов активность исследуемых протеиназ повышена максимально.

*Ключевые слова: пневмония, матриксные металлопротеиназы, диагностика*

*Key words: matrix metalloproteinase, pneumonia, diagnostics*

Пневмония – одно из самых распространенных заболеваний органов дыхания, представляет серьезную проблему из-за ее значительной частоты, трудностей диагностики, лечения и высокой летальности [2,3]. Наиболее значительным фактором риска пневмонии является пожилой и старческий возраст. Основные клинические критерии ее тяжести – степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикации, наличие осложнений, декомпенсация сопутствующих заболеваний [1]. Распространенность внебольничных пневмоний среди лиц пожилого и старческого возраста в Москве в конце 90-х годов составляла 17,4 на 1000 населения [4], в

Европе – 25–44 на 1000 человек [1]. В этиологической структуре внебольничных пневмоний, вызванных микроорганизмами, преобладают *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, реже факультативные и грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, а также аэробные неферментирующие грамотрицательные палочки рода *Pseudomonas* [5]. В последнее десятилетие в диагностике бронхолегочных заболеваний все больший интерес вызывают матриксные металлопротеиназы семейства протеиназ. За способность этих ферментов специфически гидролизовать основные компоненты внеклеточного матрикса они были названы матриксными металлопротеиназами, или матриксинами, и представляют расширяющееся семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз [19]. В физиологических условиях семейство металлопротеиназ синтезируются как препробелки и секреторируются как проферменты в очень незначительном количестве [9]. Протеиназы присутствуют

<sup>1</sup> Турна Алия Абдурахмановна, ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, РГМУ, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики. Тел.: 395-63-87, моб. 8-916-120-30-80, e-mail: turna2605@yandex.ru.

<sup>2</sup> Тогузов Руслан Тимофеевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики РГМУ. Тел.: (495) 434-61-45, e-mail: kld@rgmu.ru.

во всех без исключения клетках, внеклеточном матриксе и биологических жидкостях организма. В клетках они локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, плазматических мембранах, митохондриях и цитоплазме фибробластов, эпителиальных клетках, экстрацеллюлярном матриксе, клетках крови и др. [7].

Цель исследования — комплексно изучить активность матриксной металлопротеиназы-3, -7, -9 в сыворотке крови больных с внебольничной пневмонией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование последовательно включены 56 пациентов, средний возраст  $54,5 \pm 8,5$  года. Согласно критериям включения и исключения, в исследуемую группу не вошли пациенты с пневмонией вирусной этиологии и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В группу контроля включены 30 человек, без хронической патологии, средний возраст  $55,0 \pm 9,6$  лет. Кровь брали в утренние часы, строго натощак, из локтевой вены. В работе для определения активности металлопротеиназы-3 и -9 использовались реагенты фирмы «BIOSOURCE» Бельгия, металлопротеиназы-7 — реагенты «Quantikine» США. Метод определения металлопротеиназы основан на твердофазном иммуноферментном анализе типа «сэндвич». Исследования проводились в строгом соответствии с методическими рекомендациями на иммуноферментном анализаторе «E-Liza-Mat-3000», США — Германия.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Excel и Statistica 6.0. Данные представлены как среднее  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних величин оцениваемых показателей у пациентов рассчитывали по непарному  $t$ -критерию Стьюдента, статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основную группу вошли пациенты пульмонологического отделения. Физикальное обследование включало осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию. Изменения в бронхолегочной системе определяли рентгенографией. Оценивали данные общеклинического и биохимического анализа крови, бактериологического исследования мокроты и активности матриксных металлопротеиназ.

Наши знания относительно роли матриксных металлопротеиназ в развитии воспалительных

заболеваний легких быстро расширяются, однако все они основываются преимущественно на экспериментальных данных. Известно, что матриксные металлопротеиназы играют критическую роль в деградации ткани легкого в острой и хронической стадии заболеваний. Полное понимание биологии и механизмов действия этих сложных ферментов необходимо в первую очередь для рационального их применения в качестве диагностических маркеров.

Активность металлопротеиназы-7 (табл. 1) в сыворотке крови общей группы больных в 2,16 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем в сыворотке здоровых лиц. Факторы окружающей среды отрицательно влияют на развитие воспаления, особенно у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Городские воздушные массы содержат значительное количество вредных веществ и представляют собой сложную смесь, отчего обнаружить основной агент, вызывающий легочную патологию, по-прежнему невозможно. Верхние дыхательные пути постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов, и поэтому можно предположить, что однажды возникшая активация фермента непрерывно поддерживается вследствие бактериального воздействия [18].

На основании данных посева мокроты общая группа больных разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошел 31 (55,3%) больной, в посеве мокроты которых дали рост *St. pneumoniae* — 45,1% (14), *St. Pyogenes* — 16,3% (5), *St. aureus* — 3,1% (1), *Escherichia coli* — 9,6% (3), *Klebsiella pneumoniae* — 9,6% (3), *Candida* — 16,3% (5).

Вторую подгруппу составили 25 человек — 44,7% больных, в посеве мокроты которых не было роста микроорганизмов. Следует отметить, что в нашем исследовании выделенные микроорганизмы из мокроты больных практически совпадают с наиболее активными возбудителями первичной пневмонии по литературным данным [6,10].

Таблица 1  
Активность матриксной металлопротеиназы-7 (матрилизин) у здоровых и больных пневмонией, нг/мл,  $M \pm m$

Фермент	Здоровые n = 30	Больные n = 56
ММП-7	$3,05 \pm 0,52$	$6,59 \pm 1,95^*$

Примечание. \*  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с группой здоровых.

Известно, что эпителиальные клетки особенно восприимчивы к действию бактерий. Пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*, изучалась на взрослой модели мыши в первые часы заболевания для определения ранних изменений в иммунном ответе и оценки состояния дыхательных путей. Было установлено значительное увеличение числа нейтрофилов в дыхательных путях, потеря альвеолярной архитектоники и увеличение коагуляционных белков [17].

При сопоставлении активности металлопротеиназы-7 (табл. 2) в сыворотке крови больных установлено, что у больных с ростом микроорганизмов ее активность на 15,93% выше ( $p < 0,05$ ), а у больных без роста микроорганизмов на 9,7% ниже, чем у всех больных.

Экспериментально установлено, что даже краткое соприкосновение *Pseudomonas aeruginosa* с эпителием легкого заканчивается активацией металлопротеиназы-7, которая как предполагается, направлена на уничтожение бактерий [8]. Согласно данным литературы, активность металлопротеиназы-7 при заболеваниях легких человека регулируется поврежденным альвеолярным эпителием. В эпителиальных клетках ее активность после контакта с бактериальной инфекцией значительно выше, чем после их стимуляции цитокинами или хемокинами [11]. Увеличение активности металлопротеиназы-7 может рассматриваться как часть общего ответа на бактериальную инфекцию. Эпителиальные клетки в ответ на повышение активности металлопротеиназы-7 увеличивают производство молекул защиты с антимикробными свойствами – первой линии защиты против бактериальных агентов, в то же время другие металлопротеиназы (коллагеназы и стромелизины) сразу стимулируют воспаление и принимают участие в ограниченном разрушении ткани. Следует отметить, что молекулы защиты с антимикробными

Таблица 2

Активность матриксной металлопротеиназы-7 (матрилизина) у всех больных пневмонией, больных с ростом микроорганизмов и без него, нг/мл,  $M \pm m$

Фермент	Все больные $n = 56$	Больные с ростом $n = 31$	Больные без роста $n = 25$
ММП-7	$6,59 \pm 1,95$	$7,64 \pm 2,22^*$	$5,95 \pm 2,04$

Примечание. \*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с общей группой больных. ММП – матриксные металлопротеиназы.

Таблица 3

Активность матриксных металлопротеиназ-3, -7, -9 у здоровых и больных, нг/мл,  $M \pm m$

Обследуемые лица	ММП-3	ММП-7	ММП-9
Здоровые, $n = 30$	$20,07 \pm 2,10$	$3,05 \pm 0,52$	$503,21 \pm 124,52$
Все больные, $n = 56$	$25,70 \pm 2,17^*$	$6,59 \pm 1,95^*$	$695,50 \pm 395,05^*$
Больные с ростом, $n = 31$	$28,29 \pm 2,30^*$	$7,64 \pm 2,22^*$	$749,40 \pm 459,10^*$
Больные без роста, $n = 25$	$23,16 \pm 1,97$	$5,95 \pm 2,04^*$	$675,77 \pm 363,92^*$

Примечание. \*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с группой здоровых.

свойствами могут воздействовать на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Поскольку металлопротеиназа-7 не обеспечивает прямого антибактериального эффекта, предполагается ее участие в регуляции функций молекул защиты. При этом установлено, что металлопротеиназа-7 облегчает перемещение выздоравливающих клеток, продвигая реорганизацию от клетки к клетке, а дефицит этого фермента способствует усилению бактериального воздействия [13].

Сводная таблица активности матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови всех больных (табл. 3) отражает характер изменений каждой из исследуемых протеиназ.

Так, активность металлопротеиназы-3 в сыворотке крови всех больных выше на 28,05% ( $p < 0,05$ ), металлопротеиназы-7 – в 2,16 раза ( $p < 0,05$ ), а металлопротеиназы-9 – на 38,21% ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц. У больных с ростом микроорганизмов активность металлопротеиназы-3 выше на 40,95% ( $p < 0,05$ ), металлопротеиназы-7 – в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), металлопротеиназы-9 – на 48,92% ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе. При этом у больных, чей посев мокроты не дал роста микроорганизмов, активность металлопротеиназы-3 выше на 15,39%, металлопротеиназы-7 – в 1,95 раза ( $p < 0,05$ ), металлопротеиназы-9 – на 34,29% ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе.

Следует отметить, что, несмотря на увеличение активности металлопротеиназы-3 у всех больных, ее активность не превышает нормальных значений, в то же время активность металлопротеиназы-7 у них в 1,95–2,5 раза превосходит таковую в группе контроля. В ответ на бактериальное инфицирование в эпителиальных



клетках воздушных путей отмечается ускоренная активность металлопротеиназы-7 [15]. Активация металлопротеиназы-7 может быть настолько сильной, что способна нарушать структуру экстрацеллюлярного матрикса, производить его перестройку и активировать образование фиброзной ткани [14].

Повышение активности металлопротеиназы-9 отмечается у всех больных, однако только у больных с ростом микроорганизмов мокроты установлено значительное превышение верхнего предела нормальных значений. К настоящему времени известно, что источником металлопротеиназы-9 являются альвеолярные макрофаги и клетки гранулоцитарного ростка крови. В эксперименте повреждение легкого сопровождается значительным притоком нейтрофилов, их проникновением в альвеолы, потерей капилляров, активацией металлопротеиназы-9 и металлопротеиназы-12, причем этот эффект был остановлен подавлением экспрессии активатора транскрипции-3 в альвеолярных клетках [12]. Однако точные биохимические механизмы активации и действия матриксных металлопротеиназ в ответ на бактериальную инфекцию достаточно сложны и до конца не установлены [16].

Таким образом, наше исследование показало значительное достоверное повышение активности металлопротеиназы-7 у всех больных и увеличение активности металлопротеиназы-9 у больных с ростом микроорганизмов, в то время как повышение активности металлопротеиназы-3 не превышает диапазона нормальных значений.

### ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови у больных с пневмонией установлено максимальное повышение активности матриксной металлопротеиназы-7.

2. Повышение активности металлопротеиназы-3 у больных не превышает нормальных значений.

3. Активность металлопротеиназы-9 повышена у больных с ростом микроорганизмов мокроты.

4. Максимально повышена активность металлопротеиназы-3, -7, -9 у больных с ростом микроорганизмов мокроты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония // РМЖ. 2001. Т. 9. № 5. С. 1-11.
2. Алексанян Л.А., Верткин А.Л., Шамуилова М.М. Принципы антибактериальной терапии пневмонии // Лечащий врач. 2001. № 1. С. 20-24.
3. Алексанян Л.А., Шамуилова М.М. Основы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого возраста // Лечащий врач. 2001. № 2. С. 21-24.
4. Дворецкий Л.И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты // РМЖ. 2000. Т. 4. № 11. С. 861-873.
5. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 10. С. 396-400.
6. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М.: Медицина, 1995. 272 с.
7. Яровая Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Физиологическая роль и биохимические механизмы протеолитической деградации белков // Лабораторная медицина. 2001. № 4. С. 75-80.
8. Cobb L.M., Mychaleckyj J.C., Wozniak D.J., Lypez-Boado Y.S. Pseudomonas aeruginosa Flagellin and Alginate Elicit Very Distinct Gene Expression Patterns in Airway Epithelial Cells: Implications for Cystic Fibrosis Disease // Journal of Immunol. 2004. № 173. P. 5659-5670.
9. Creemers E.J., Cleutjens J.P., Smits J.F., Daemen J.A.P. Matrix Metalloproteinase Inhibition after Myocardial Infarction // Circulation Research. 2001. № 89. P. 201.
10. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32. № 8. P. 1141-1154.
11. Klein R.D., Borchers A.H., Sundareshan A.H., Bouguellet P.C., Berkman, M.R. et al. Interleukin-1b secreted from monocytic cells induces the expression of matrixlysin in the prostatic cell line LNCaP // J. Biol. Chem. 1997. № 272. P. 14188-14192.
12. Lian X., Qin Y., Hossain S.A., Yang L., White A., Xu H., Shipley J.M., Li T., Senior R.M., Du H., Yan C. Overexpression of Stat3C in pulmonary epithelium protects against hyperoxic lung injury // J. Immunol. 2005. № 174. P. 7250-7256.
13. Lypez-Boado Y.S., Wilson C.L., Hooper L.V., Gordon J.I., Hultgren S.J. et al. Bacterial Exposure Induces and Activates Matrixlysin in Mucosal Epithelial Cells // Cell Biol. 2000. Vol. 148. № 6. P. 1305-1315.
14. Pardo A., Gibson K., Cisneros J., Richards T.J., Yang Y., Becerril C., Yousem S., Herrera I., Ruiz V., Selman M., Kaminski N. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS Medicine/Public Library Sci. 2005.
15. Parks W.C., Lopez-Boado Y.S., Wilson C.L. Matrixlysin in epithelial repair and defense // Chest. 2001. № 120. P. 36-41.
16. Pugin J., Widmer M.C., Kossodo S., Liang C.M., Preas H.L.N., Suffredini A.F. Human neutrophils secrete gelatinase B in vitro and in vivo in response to endotoxin and proinflammatory mediators // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1999. № 20. P. 458-464.
17. Ventura C.L., Higdon R., Hohmann L., Martin D., Kolker E., Liggitt H. D., Skerrett S.J., Rubens C.E. Staphylococcus aureus Elicits Marked Alterations in the Airway Proteome during Early Pneumonia // Infect. and Imm. 2008. Vol. 76. № 12. P. 5862-5872.
18. Wilson C.L., Ouellette A.J., Satchell D.P., Ayabe T., Lypez-Boado Y.S. et al. Regulation of intestinal a-defensin activation by the metalloproteinase matrixlysin in innate host defense // Science. 1999. №. 286. P. 113-117.
19. Woessner J.F. Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // FASEB J. 1991. № 5. P. 2145-2154.

Поступила 02.12.2009

## ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ И ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ЭНДОТЕЛИН-1 У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Л.Б. Постникова<sup>1</sup>, М.В. Болдина<sup>2</sup>, Н.И. Кубышева, Р.З. Миндубаев,  
А.В. Брунова, В.А. Костров<sup>3</sup>

*Военно-медицинский институт ФСБ России,  
Городской консультативный центр для больных с хроническими  
обструктивными заболеваниями легких МЛПУ,  
Городская больница № 28, г. Нижний Новгород*

Проанализированы особенности морфометрических и гемодинамических параметров сердца методом доплерэхокардиографии и динамика эндотелина-1 в крови у 32 пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии. У всех пациентов были увеличены размеры правого желудочка, среднее давление в легочной артерии, отмечено избыточное накопление эндотелина-1 в циркуляции. Выраженная бронхиальная обструкция сочеталась также с расширением диаметра выносящего отдела легочной артерии, увеличением левого предсердия, систолической дисфункцией левого желудочка и снижением его фракции выброса. Полученные данные свидетельствовали о формировании вторичной легочной артериальной гипертензии, хронического легочного сердца и нарушении центральной гемодинамики, что позволяет рассматривать хроническую обструктивную болезнь легких как заболевание с системными проявлениями: повреждением эндотелия артерий с эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом с формированием ИБС.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилые, легочная артериальная гипертензия, эндотелин-1*  
*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, the elderly, pulmonary artery hypertension, endothelin-1*

<sup>1</sup> Постникова Лариса Борисовна, Военно-медицинский институт ФСБ России, г. Нижний Новгород, кафедра внутренних болезней, д-р мед. наук, доцент. Тел.: (831)433-25-34, 8-910-390-64-37 — моб.

<sup>2</sup> Болдина Марина Викторовна, Городской консультативный центр для больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких МЛПУ ГБ № 28, г. Нижний Новгород, врач-пульмонолог. Тел.: 8-910-390-64-37.

<sup>3</sup> Костров Владимир Александрович, Военно-медицинский институт ФСБ России, г. Нижний Новгород, канд. мед. наук, (831) 433-25-34.

Хроническая обструктивная болезнь легких входит в группу ведущих хронических заболеваний и занимает в развитых странах 5-е место по распространенности и смертности. В современной концепции экспертов ВОЗ (GOLD, 2007) тяжесть и прогноз хронической обструктивной болезни легких определяются не только нарушением респираторной составляющей, но и внелегочными проявлениями (васкулопатия малого круга кровообращения с развитием вторичной легочной артериальной гипертензии, атеросклероз, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, кахексия, атрофия скелетных мышц и др.) [1,2]. В то же время у лиц пожилого возраста хроническая обструктивная болезнь легких ассоциирована с дополнительными морфофункциональными изменениями бронхолегочной системы (уменьшение площади капиллярного русла в легочной ткани, сенильная эмфизема, фиброзные изменения бронхопультмональной ткани, снижение эластичности грудной клетки, дисфункция и ослабление силы дыхательной мускулатуры и др.) и повышением сердечно-сосудистого риска [3]. Поэтому у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких старшей возрастной группы целесообразно не только диагностировать вентиляционные нарушения, но и уточнять показатели внутрисердечной и легочной гемодинамики. Особую роль в изучении гемодинамики малого круга кровообращения играет применение доплер-ЭхоКГ [4]. В то же время у больных хронической обструктивной болезнью легких возможности этого исследования сердца оценены недостаточно, особенно у пожилых лиц.

Причиной вторичной легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, с одной стороны, является прямое воздействие токсических продуктов сигаретного дыма и атмосферного воздуха на эндотелий пультмональных сосудов, с другой — хроническая гипоксия, что, в конечном счете, вызывает вазоконстрикцию и ремоделирование стенки легочных артерий [5,6,7]. Среди широкого спектра вазоактивных медиаторов, высвобождаемых эндотелиоцитами, следует выделить эндотелин-1. Этот пептид при хронической гипоксии опосредует вазо- и бронхоконстрикцию, вызывает митогенный эффект, усиливает пролиферацию

фибробластов и миоцитов бронхов и легочных артерий. Содержание эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких ранее исследовали в плазме крови, индуцированной мокроте, моче, конденсате выдыхаемого воздуха [8]. Однако до настоящего времени данные о продукции эндотелина-1 при хронической обструктивной болезни легких весьма противоречивы и фрагментарны, что связано с недостаточным количеством пациентов, включением в обследование больных хронической обструктивной болезнью легких без учета степени тяжести и стадии заболевания.

Представляется актуальным изучить параметры внутрисердечной и легочной гемодинамики, концентрацию эндотелина-1 в крови у пожилых больных с обострением хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2008 г. на базе «Городского центра для больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких» МЛПУ Городской больницы № 28 и в иммунологической лаборатории МЛПУ «ДГКБ № 27», «Айболит», г. Нижнего Новгорода.

Обследовано 32 больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких обоего пола в возрасте 55–75 лет. В зависимости от степени тяжести пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа (n = 15) — больные хронической обструктивной болезнью легких II стадии (ОФВ<sub>1</sub> = 70 – 50%), 2-я группа (n = 17) — пациенты с хронической обструктивной болезнью легких III–IV стадии (ОФВ<sub>1</sub> < 50%). В 1-й группе у 16% обследованных хроническая обструктивная болезнь легких сочеталась с гипертонической болезнью без ИБС, у 27% пациентов 2-й группы были клинические проявления ИБС и гипертонической болезни. 10 здоровых некурящих лиц в возрасте  $47,2 \pm 5,3$  года составил 3-ю группу (контрольную). Диагноз хроническая обструктивная болезнь легких устанавливали в соответствии с рекомендациями GOLD (2007) с учетом факторов риска (курение, индекс курения, профессиональные вредности), респираторных симптомов, параметров компьютерной спирометрии после теста с бронхолитиком (табл. 1). Индекс курения рассчитывали по формуле — (количество сигарет, выкуриваемых в сутки, × годы курения)/20. Респираторные симптомы оценивали в

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Всего	Группа	
		1-я	2-я
Возраст, годы	65,4 ± 6,7	63,7 ± 5,9	69,3 ± 5,2
Мужчины/ женщины	27/5	13/2	14/3
Проф. вредности	13	7	6
Курильщики	24	13	11
Индекс курения	41,5 ± 5,8	40,6 ± 5,2	44,3 ± 6,9
Кашель, баллы	1,47 ± 0,61	1,51 ± 0,45	1,45 ± 0,72
Мокрота, баллы	0,84 ± 0,09	1,22 ± 0,20	0,44 ± 0,05
Одышка, баллы	2,71 ± 0,57	2,13 ± 0,63	3,11 ± 0,61
ОФВ <sub>1</sub> , л/%	1,52 ± 0,56	1,91 ± 0,39	1,19 ± 0,33
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	51,7 ± 10,34	68,23 ± 9,29	37,66 ± 10,22
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	54,9 ± 9,1	60,81 ± 8,28	44,16 ± 11,37

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

баллах: кашель: 1 балл – непостоянный утренний кашель; 2 – постоянный утренний кашель, 3 – постоянный кашель в течение дня; мокрота: 1 балл – слизистая мокрота в небольшом количестве; 2 – обильная слизистая мокрота, 3 – гнойная мокрота; одышка: 1 балл – одышка при быстрой ходьбе, 2 – одышка приводит к остановке при ходьбе по ровной поверхности, 3 – одышка при ходьбе на расстояние до 100 м, 4 – одышка при одевании, разговоре.

Функцию внешнего дыхания исследовали на компьютерном спирографе «SpiroLab III», Италия. Для бронхолитического теста использовали β<sub>2</sub>-агонист короткого действия ДАИ «Вентолин» со спейсером в дозе 400 мкг.

Всем больным выполнялась доплер-ЭхоКГ на аппарате «Esaote My lab 15» (Нидерланды) по стандартным методикам [9] из левого парастернального и апикального подхода путем вывода курсором одномерных ЭхоКГ из двухмерных изображений с оценкой морфометрических параметров (конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР) левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, толщина задней стенки (ТЗС) левого желудочка и межжелу-

дочковой перегородки (ТМЖП), размер полостей правого желудочка и левого предсердия, диаметр выносящего отдела легочной артерии на уровне клапана). Импульсно-волновым доплером регистрировали поток в устье легочной артерии, определяли время ускорения потока (АТ, с) в выносящем тракте правого желудочка ко времени выброса (ЕТ, с). Расчет среднего давления в легочной артерии (Ср. ДЛА) производился по формуле А. Kitabatake.

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Biomedica Gruppe», Австрия.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы *Statistica 5,5*. Рассчитывали средние величины (М), среднеквадратичные отклонения (δ). Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Данные исследования параметров внутрисердечной и легочной гемодинамики у пожилых больных с обострением хронической обструктивной болезни легких представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ-исследования больных показал, что в 100% случаев у обследованных со средней степенью тяжести заболевания морфометрические показатели левого желудочка не отличались от таковых в контрольной группе. Напротив, у пациентов 2-й группы с выраженным нарушением проходимости бронхов (ОФВ<sub>1</sub> > 50%) зарегистрировано достоверное увеличение толщины задней стенки левого желудочка (p = 0,048) и толщины межжелудочковой перегородки (p = 0,04), дилатация левого желудочка, обусловленная изменением его конечного систолического размера и объема (p = 0,044 и p = 0,039 соответственно), а также снижение фракции выброса (p = 0,041) по сравнению со здоровыми некурящими лицами, что свидетельствует о развитии ремоделирования левого желудочка и нарушении центральной гемодинамики.

При сравнительной оценке показателей гемодинамики малого круга кровообращения у больных старше 55 лет можно отметить, что по мере прогрессирования бронхиальной обструкции от II к IV стадии хронической обструктивной болезни легких изменялся размер левого предсердия и правого желудочка в сторону увеличения. Так, достоверное различие их размера

с таковыми контрольной группы зафиксировано у пациентов 2-й группы (ЛП,  $p = 0,047$ ; ПЖ параст.,  $p = 0,048$ ; ПЖ апик.,  $p = 0,028$ ). А у больных хронической обструктивной болезнью легких II стадии определялось только статистически значимое расширение правого желудочка и лишь при левом апикальном подходе ( $p = 0,047$ ).

Наряду с увеличением левого предсердия и правого желудочка, у всех обследованных больных наиболее характерными изменениями были увеличение среднего давления в легочной артерии и уменьшение отношения АТ/ЕТ по сравнению с таковыми в группе здоровых некурящих лиц, что служит ЭхоКГ-критерием легочной ар-

териальной гипертензии. Согласно классификации тяжести легочной артериальной гипертензии, в среднем у большинства пациентов определялась умеренная гипертензия (1-я группа –  $21,51 \pm 4,21$ ;  $p = 0,047$ ; 2-я –  $36,97 \pm 4,18$ ;  $p = 0,012$ ) [9]. Однако у 5 (29,4%) больных 2-й группы среднее давление в легочной артерии колебалось в пределах 46–50 мм рт. ст., что соответствует значительной тяжести легочной артериальной гипертензии. Подтверждением вторичной легочной артериальной гипертензии у больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких также следует отнести снижение индекса АТ/ЕТ ( $p = 0,017$ ) и расширение диаметра выносящего отдела легочной артерии ( $p = 0,024$ ).

Итак, у пациентов старше 55 лет, имеющих критерии хронической обструктивной болезни легких как II, так и III–IV стадии мы установили легочную артериальную гипертензию и расширение правого желудочка. Углубление морфометрических изменений правых и левых отделов сердца, нарастание гипертензии, а также нарушения центральной гемодинамики отличало пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с тяжелым и крайне тяжелым течением. Таким образом, следствием прогрессирования хронической обструктивной болезни легких является целый ряд патологических изменений правых и левых отделов сердца, характер которых нельзя вместить в существующие рамки понятия «легочное сердце» по определению ВОЗ, имеющего лишь анатомический смысл.

В развитии легочной артериальной гипертензии особое место занимает механизм усиления продукции эндотелина-1 активированными клетками эндотелия артерий. Для подтверждения данного постулата мы проанализировали динамику содержания данного пептида у больных хронической обструктивной болезнью легких старше 55 лет в зависимости от функциональной стадии болезни.

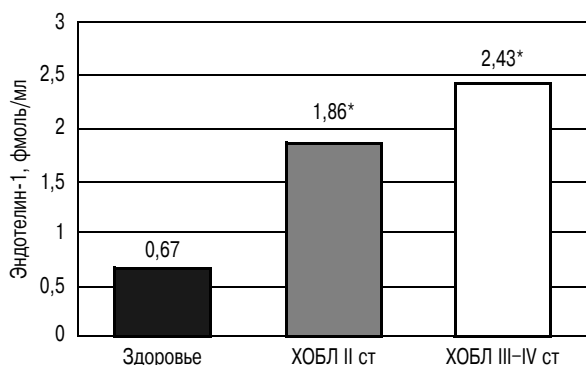
На рисунке отчетливо видно статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 в крови у всех пациентов. Однако следует подчеркнуть, что у больных хронической обструктивной болезнью легких III–IV стадии среднее значение уровня эндотелина-1 превышало его концентрацию как у здоровых некурящих лиц ( $p = 0,008$ ),

Таблица 2

**Показатели внутрисердечной и легочной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких**

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
КДО ЛЖ, мл	117,06 ± 30,9	119,22 ± 23,91	121,23 ± 19,3
КСО ЛЖ, мл	57,10 ± 19,1	62,60 ± 22,58*	53,40 ± 15,2
КСР ЛЖ, мм	37,81 ± 0,28	42,12 ± 0,46*	35,10 ± 0,18
КДР ЛЖ, мм	46,30 ± 7,76	47,77 ± 5,31	45,23 ± 4,37
ФВ ЛЖ, %	48,16 ± 4,93	45,24 ± 4,24*	54,31 ± 2,18
ТЗС ЛЖ, мм	11,04 ± 1,75	12,88 ± 1,13*	9,37 ± 0,77
ТМЖП, мм	11,50 ± 1,42	12,63 ± 1,85*	9,21 ± 0,42
ЛП, параст., мм	34,33 ± 6,47	40,59 ± 4,43*	31,2 ± 3,21
ПЖ, параст., мм	28,17 ± 1,72	32,88 ± 1,92*	25,41 ± 1,69
ПЖ апик., мм	36,16 ± 1,72*	39,88 ± 2,68*	29,27 ± 1,26
Диаметр ЛА, мм	25,5 ± 2,61	31,92 ± 2,41*	22,67 ± 1,89
АТ/ЕТ	0,39 ± 0,06	0,31 ± 0,02*	0,42 ± 0,02
СрДЛА, мм рт. ст.	21,51 ± 4,21*	36,97 ± 4,18	13,80 ± 1,23

Примечание. Параст. – левый парастернальный подход ЭхоКГ, апик. – левый апикальный подход ЭхоКГ; КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ТЗС – толщина задней стенки, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, \* – достоверность различий относительно группы здоровых некурящих лиц ( $p \leq 0,05$ ).



Содержание эндотелина-1 в крови у здоровых некурящих лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии.

\* – Достоверность различий относительно группы здоровых некурящих лиц ( $p < 0,05$ ), \*\* – достоверность различий относительно группы здоровых некурящих лиц ( $p < 0,01$ ).

так и у пациентов I-й группы ( $p = 0,04$ ). Таким образом, учитывая установленные нами особенности изменений показателей среднего давления в легочной артерии в группах в зависимости от нарушения легочной функции, можно рассматривать избыточное накопление эндотелина-1 в циркуляции как один из важных дополнительных количественных маркеров, участвующих в развитии легочной артериальной гипертензии и хронического легочного сердца при хронической обструктивной болезни легких.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких старше 55 лет установлено наличие легочной артериальной гипертензии, признаков ремоделирования правых и левых отделов сердца, систолической дисфункции левого желудочка, зарегистрированы критерии нарушения центральной гемодинамики.

2. Отмеченные изменения наиболее выражены у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких. Ремоделирование морфологических структур сердца, несомненно, связано с участием длительно сохраняющейся легочной артериальной гипертензии.

3. Увеличенное содержание эндотелина-1 в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии наиболее выражено у больных с тяжелым нарушением бронхиальной проходимости и высоким средним давлением в легочной артерии.

4. Полученные данные подтверждают концепцию системного воспаления и наличие системных проявлений при хронической обструктивной болезни легких различных стадий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Date last accessed: June 30, 2007.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. № 2. С. 5-14.
3. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н. Влияние ожирения на гемодинамику и вентиляцию у пожилых больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая геронтология. 2007. Т. 7, № 13. С. 13-16.
4. Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И. Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмы // Пульмонология. 2008. № 2. С. 20-24.
5. Wright JL., Tai H., Churg A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2004. № 31. P. 501-509.
6. Beghe B., Bazzan E., Baraldo S., Calabrese F., Rea F. et al. Transforming growth factor-beta type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD // Europ. Respir. J. 2006. Vol. 28. № 3. P. 556-562.
7. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J., Melgosa T., Roca J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD // Europ. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 4. P. 632-638.
8. Carratu P., Scoditti C., Maniscalco M., Seccia T.M., Gioia G.D. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension // BMC Pulmonary Medicine. 2008. № 8. P. 20-24.
9. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. М.К. Рыбаковой. М.: Видар, 2008. 544 с.

Поступила 30.03.2009

## МУКОЦИЛИАРНАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Луцаев, Б.И. Козлов<sup>1</sup>

*Алтайский краевой госпиталь ветеранов войн,  
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул*

**Изучено состояние мукоцилиарной системы у 246 пациентов хроническими обструктивными заболеваниями легких пожилого возраста. По данным исследования, у пациентов существенно варьируют темпы бронхиального клиренса, дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в мокроте как при обострении болезни, так и в ремиссии. Нарушение мукоцилиарного транспорта связано с изменением вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета, что ведет к прогрессирующей бронхиальной обструкции.**

*Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, мукоцилиарная система, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, пожилой возраст*  
*Key words: COPD, mucociliary system, peroxide, oxidation of lipids, antioxidant defence, aged*

Определяющая роль в формировании хронического воспалительного процесса в легких с обструкцией бронхов принадлежит мукоцилиарной системе [9,11,12]. Характер ее изменений определяет темпы прогрессирования болезни, степень и обратимость бронхиальной обструкции, тактику лечения, течение и прогноз бронхолегочных заболеваний [3,10,13,14].

К настоящему времени не разработаны диагностические подходы, способствующие с помощью доступных методов своевременной диагностике нарушений местной защиты легких. Ограниченные данные о характере и выражен-

ности изменений мукоцилиарной системы не позволяют проводить целенаправленную коррекцию нарушений, что в конечном счете не может не влиять на результаты лечения больных, эффективность профилактических мероприятий.

Цель работы: изучить физико-биохимические, функциональные характеристики мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких пожилого возраста.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены у 246 человек: 76 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести (ХОБЛ I), 79 больных с ХОБЛ II тяжелого течения, 60 человек с бронхиальной астмой, 31 пациент с бронхо-

<sup>1</sup> Козлов Борис Иванович, АГМУ, г. Барнаул. Тел.: (3852)66-75-07, +7909-507-87-81, e-mail: kbiagmu@mail.ru.

эктатической болезнью. Среди больных преобладали мужчины (69,3%). Возраст пациентов составил в среднем  $66,7 \pm 3,3$  года. Критериями отбора больных были: установленный ранее достоверный диагноз, наличие клинических, лабораторных, функциональных признаков активности заболевания. Критерии исключения больных из исследования: возраст старше 74 лет, несоответствие критериям включения.

Исследования включали:

- функциональное исследование скорости мукоцилиарного транспорта по времени выведения с бронхиальным содержимым ингалированного индикатора – гемоглобина обследуемых пациентов [4];

- изучение физических свойств мокроты: адгезивность – по степени адгезии мокроты к стеклу, эластичность – по показателю предельного напряжения сдвига, вязкость – по времени истечения жидкости [5];

- исследование показателей системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ) мокроты [2,8,11]

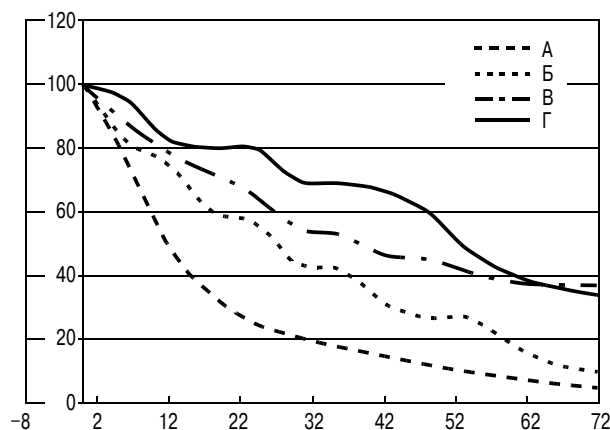
Функцию внешнего дыхания изучали, определяя объем форсированного выдоха в 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), максимальную скорость выдоха ( $МСВ_{25\%}$ ), ( $МСВ_{50\%}$ ), ( $МСВ_{75\%}$ ).

Клинический материал обработан методом математической статистики в среде электронных таблиц на базе пакетов программ для персонального компьютера «Exsel 2000» и «Statistica Windows 5.0» [1,6,7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование динамики выделения мокроты показало, что у больных с ХОБЛ I в 86,8% наблюдений отмечалась компенсация функции мукоцилиарного транспорта. В группах пациентов с ХОБЛ II и бронхиальной астмой преобладала функционально значимая патология бронхиального клиренса у 69,6 и у 70% соответственно. В группе больных с бронхоэктатической болезнью наблюдались значительные нарушения мукоцилиарного транспорта, в основном соответствующие мукоцилиарной недостаточности III степени.

В группе пациентов с ХОБЛ I при исследовании функции мукоцилиарного транспорта преобладал I тип кривой клиренса (гиперболический) – у 81,6% больных, кривые II типа (ступенчатые) были у 18,4%. Кривые III и IV типа (монофазные и волнообразные) не зарегис-



Функциональные типы кривых мукоцилиарного клиренса: А – гиперболический, Б – ступенчатый, В – монофазный, Г – волнообразный.

трированы (рисунок). 8,9% больных ХОБЛ II имели I тип кривой выведения, 51,9% – II тип, 29,1% – III тип, 10,1% – IV тип. У 40% больных бронхиальной астмой определялась кривая I типа, II типа – у 48,3%, III типа – у 8,3%, IV типа – у 3,3%. У 51,6% больных бронхоэктатической болезнью зарегистрирован III тип кривой, у 48,4% – IV тип. I и II типы не зарегистрированы.

Анализ скорости выделения мокроты показал, что в фазу обострения хронического obstructивного заболевания легких имеются функционально значимые нарушения мукоцилиарного транспорта – значительное удлинение времени и нарушение параметров клиренса с образованием «пиков» и «пауз» выведения, что является одним из основных проявлений механизмов несостоятельности мукоцилиарной системы. В фазу ремиссии происходила стабилизация показателей мукоцилиарного транспорта в группе больных ХОБЛ I. В группе больных с ХОБЛ II у 60,8%, бронхиальной астмой – в 48,3% и у всех пациентов с бронхоэктатической болезнью функция мукоцилиарной системы оставалась нарушенной.

Исследование физических свойств мокроты в фазу наступающей ремиссии свидетельствует об изменении показателей адгезии в группах больных ХОБЛ I, ХОБЛ II, бронхиальной астмой. Вязкость мокроты уменьшилась у пациентов с ХОБЛ II, бронхиальной астмой при неизменных показателях ее эластичности. У больных брон-



**Физические свойства мокроты при хронических обструктивных заболеваниях легких в фазу обострения и ремиссии**

Патология	Фаза	Вязкость, мм/с	р	Эластичность, дин/смI	р	Адгезия, Н/мл	р
ХОБЛ I	Обострение	10,6 ± 2,3	>0,05	10,8 ± 1,3	>0,05	0,8 ± 0,1	<0,05
	Ремиссия	8,3 ± 1,8		10,3 ± 1,6		0,4 ± 0,1	
ХОБЛ II	Обострение	13,2 ± 2,7	<0,05	13,7 ± 2,1	>0,05	0,9 ± 0,1	<0,05
	Ремиссия	10,0 ± 1,7		17,1 ± 2,2		0,5 ± 0,1	
Бронхиальная астма	Обострение	16,9 ± 1,5	<0,05	11,9 ± 1,4	>0,05	1,0 ± 0,2	<0,05
	Ремиссия	11,4 ± 1,6		12,2 ± 2,1		0,6 ± 0,1	
Бронхоэктатическая болезнь	Обострение	15,6 ± 2,2	>0,05	14,7 ± 2,2	>0,05	0,9 ± 0,2	>0,05
	Ремиссия	13,8 ± 1,9		16,2 ± 1,8		0,8 ± 0,1	

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей.

хоэктатической болезнью физические характеристики мокроты не изменялись (табл. 1).

Физические показатели мокроты у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких связаны с нарушением бронхиальной проходимости (табл. 2). Ухудшение физических характеристик мокроты способствует прогрессированию бронхиальной обструкции у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> менее 50% должной, нарастание бронхиальной обструкции определяют преимущественно параметры адгезии и эластичности. Исследование трахеобронхиального секрета показало, что у больных в группе ХОБЛ II преобладал скудный тип секреции у 67,7% пациентов с преобладанием воспалительного характера (слизисто-гнойная и гнойная мокрота), соответственно 72,6 и 27,4%. Количество лейкоцитов в мокроте подтверждало данный факт – число больных с умеренным и выраженным лейкоцитозом составило 46,8 и 33,9%. Количество эпителиальных клеток менее 10 в поле зрения отмечено в 77,4% случаев, что позволяет предполагать воспалительный процесс на атрофически измененной слизистой оболочке дыхательных путей.

В мокроте больных с ХОБЛ I было повышено количество продуктов перекисного окисления липидов на 0,3 нмоль/мл по сравнению с условной нормой при одновременном снижении антиоксидантной защиты на 18,3% (р < 0,05), у пациентов с ХОБЛ II количество продуктов перекисного окисления липидов увеличилось на

0,6 нмоль/мл (р < 0,05) при уменьшении антиоксидантной защиты на 29,8% (р < 0,05), у больных с бронхоэктатической болезнью количество продуктов перекисного окисления липидов возросло на 0,7 нмоль/мл при уменьшении антиоксидантной защиты на 35,9% (р < 0,001), у больных бронхиальной астмой рост продуктов ПОЛ составил 0,5 нмоль/мл при снижении ан-

Таблица 2

**Физические свойства мокроты и бронхиальная проходимость при хронической обструктивной болезни легких тяжелой стадии**

Патология	Показатели бронхиальной проходимости	Вязкость	Эластичность	Адгезия
ХОБЛ II	ОФВ1	+0,03	-0,40*	+0,65*
	МСВ25%	+0,05	+0,11	-0,28
	МСВ50%	+0,20	-0,44*	+0,34*
	МСВ75%	+0,14	-0,25	-0,29
БА	ОФВ1	+0,30*	-0,41*	-0,78*
	МСВ25%	-0,09	+0,22	-0,04
	МСВ50%	+0,27	-0,37*	-0,16
	МСВ75%	+0,31*	-0,46*	-0,53*
БЭ	ОФВ1	+0,29	-0,07	+0,56*
	МСВ25%	-0,14	+0,43*	+0,38*
	МСВ50%	-0,25	-0,36*	-0,37*
	МСВ75%	+0,17	-0,05	-0,10

Примечание: \* – статистически значимые корреляционные связи (р < 0,05). БА – бронхиальная астма. БЭ – бронхоэктатическая болезнь.

тиоксидантной защиты на 24,1% ( $p < 0,05$ ). Между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты отмечена обратная корреляция статистически значимых взаимосвязей с коэффициентами корреляции (ХОБЛ I –  $r = -0,93$ ; ХОБЛ II –  $r = -0,61$ ; бронхоэктатическая болезнь –  $r = -0,91$ ; бронхиальная астма –  $r = -0,65$ ). При анализе состояния систем ПОЛ-АОЗ в мокроте больных в зависимости от активности воспалительного процесса по данным лабораторного обследования (С-реактивный белок, фибриноген, сиаловые кислоты) установлено, что в группе больных ХОБЛ I имеется взаимосвязь между умеренной активностью воспалительного процесса и количеством продуктов перекисного окисления липидов ( $r = +0,71$ ), показателями антиоксидантной защиты ( $r = +0,64$ ). В группе пациентов с ХОБЛ II выявлена статистически значимая прямая умеренная и заметная зависимость уровня продуктов перекисного окисления липидов от нарастания активности воспалительного процесса: умеренная ( $r = +0,63$ ), выраженная ( $r = +0,51$ ), резкая ( $r = +0,49$ ). У больных ХОБЛ II с выраженными и резкими изменениями показателей активности воспаления наблюдается статистически значимое снижение антиоксидантной защиты с прямыми заметными связями ( $r = +0,51$ ,  $r = +0,57$ ).

В группе пациентов с бронхоэктатической болезнью при отсутствии активного воспаления перекисация превышала условную норму на 0,3 нмоль/мл ( $p < 0,05$ ). АОЗ была снижена на 34,6% ( $p < 0,001$ ). Отмечена тесная прямая, статистически значимая взаимосвязь между количеством продуктов перекисного окисления липидов и выраженностью воспаления: умеренная ( $r = +0,92$ ), выраженная ( $r = +0,86$ ), резкая ( $r = +0,91$ ). Получена заметная обратная, статистически значимая зависимость между антиоксидантной защитой и умеренной ( $r = -0,66$ ), выраженной ( $r = -0,63$ ), резкой ( $r = -0,54$ ) активностью воспаления.

В группе больных с бронхиальной астмой определялась статистически значимая обратная взаимосвязь между умеренной ( $r = -0,88$ ) и выраженной ( $r = -0,94$ ) степенью активности воспаления и показателями перекисного окисления липидов. После лечения показатели перекис-

ного окисления липидов у больных с ХОБЛ I не превышали условную норму, а уровень антиоксидантной защиты был ниже на 15% ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с ХОБЛ II уровень перекисного окисления липидов не изменился, а оксидантная защита была снижена на 27,7% ( $p < 0,05$ ). У больных с бронхоэктатической болезнью показатели перекисации уменьшились на 0,3 нмоль/мл по сравнению с данными при поступлении ( $p < 0,05$ ), а изменений антиоксидантной защиты не отмечалось. После лечения в группе пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось снижение количества продуктов перекисного окисления липидов на 0,3 нмоль/мл ( $p < 0,05$ ) при неизменной антиоксидантной защите. Следовательно, в мокроте больных пожилого возраста в фазу обострения заболевания возникает взаимный дисбаланс в системе – с одной стороны, повышение интенсивности перекисации, с другой – снижение антиоксидантной защиты. Между показателями выраженности этих процессов существует обратная корреляция. Дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ нарастает в зависимости от активности воспалительного процесса и сохраняется в фазу наступающей ремиссии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью в фазу обострения существенно варьируют темпы выделения трахеобронхиального секрета, соответствуя состоянию декомпенсированной мукоцилиарной недостаточности.

2. Нарушения мукоцилиарного транспорта у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью связаны с нарушением вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета, что способствует прогрессированию бронхиальной обструкции. В наибольшей степени прогрессирование обструкции связано с высокими показателями адгезии и эластичности.

3. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения одним из ведущих механизмов декомпенсации мукоцилиарного клиренса являются хронический персистирующий воспалительный процесс, десквамация

цилиарного эпителия с формированием атрофически измененной слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

4. У больных хроническими обструктивными болезнями легких в мокроте повышена интенсивность пероксидации при одновременном снижении антиоксидантной защиты. Дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты выражен как при обострении, так и в период ремиссии и связан с активностью воспалительного процесса. Стандартная лекарственная терапия при хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения не оказывает влияния на эту систему. При хронической обструктивной болезни легких средней тяжести, бронхиальной астме, бронхэктатической болезни снижаются показатели перекисного окисления липидов при неизменных значениях антиоксидантной защиты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. СПб., 2000. С. 35-46.
2. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. 1988. № 5. С. 59-62.
3. Кобылянский В.И. Исследования функции мукоцилиарной системы: возможности и перспективы // Тер. арх. 2001. № 3. С. 25-28.
4. Козлов Б.И., Козлова Е.А. Количественный метод определения нарушений мукоцилиарного клиренса при хронических обструктивных болезнях легких // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005. № 1. С. 70-71.
5. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина. 1975. С. 307-309.
6. Реброва А.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2002. С. 305-309.
7. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Медицина. 2000. С. 256.
8. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лабораторное дело. 1989. С. 26-28.
9. Чучалин А.Г. Белая книга пульмонологии // Пульмонология. 2004. № 1. С. 7-14.
10. Abzelius B.A. Ciliary structure in health and disease // Acta Otorhinolaryngol. Belg. 2000. № 54. P. 278-291.
11. Bast A. Oxidants and antioxidants in the lung // Except. Med. 1996. P. 33-39.
12. Jngles K.A. Factors in fluensing ciliary beat measurements // Rhinology. 2001. № 29. P. 14-18.
13. Jorissen M. Success of respiratory epithelial celerates culture technigues with ciliogenesis for diagnosing primary cilia dyskinesia // Acta Otorhinolaryngol. Belg. 2000. № 54. P. 357-358.
14. Puchelle E. Airway epithelium injury and repair // Europ. Resp. Rev. 1997. № 7. P. 136-141.

Поступила 26.03.2009

## ВНУТРИГРУДНОЙ САРКОИДОЗ: ВОЗРАСТНОЙ АСПЕКТ

А.А. Визель<sup>1</sup>, Е.А. Визель, И.Ю. Визель

ГОУ ВПО Казанский медицинский университет Росздрава

На основании анализа 3223 спирограмм у 668 больных саркоидозом разного возраста определено его влияние на параметры спирограммы. Наибольшее влияние возраст оказывает на конечную часть кривой поток-объем, наименьшее – на пиковую скорость выдоха. Влияние возраста на состояние аппарата дыхания в наибольшей степени сказывается при саркоидозе I стадии, когда нарушения вентиляционной способности легких минимальны.

*Ключевые слова: саркоидоз, стадия, возраст, спирометрия*  
*Key words: sarcoidosis, spirometry, aged*

Саркоидоз – это системный, относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной этиологии, характеризуется скоплением Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих, неказеифицирующихся эпителиодных гранулем и нарушением нормальной архитектоники пораженного органа. Саркоидоз относится к группе наиболее распространенных интерстициальных болезней легких неустановленной природы [3]. Согласно МКБ-10, саркоидоз отнесен к классу III – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм – и шифруется как D86. В последнем международном соглашении по саркоидозу отмечено, что саркоидоз обычно поражает людей молодого и среднего возраста и часто проявляется двусторонней лимфаденопатией корня легких, легочной инфильтрацией, поражением глаз и кожи [5]. Однако сравнительно недавно пульмонологи университета Киото провели ретро-

спективный анализ данных 966 больных саркоидозом за 37 лет и отметили увеличение популяции больных пожилого возраста [8]. Американские исследователи проанализировали 626 случаев первичной госпитализации по поводу саркоидоза и установили, что пожилые пациенты госпитализировались в 5 раз чаще, чем молодые [7]. Офтальмологи из Кливленда (Огайо, США) отметили особенности течения саркоидоза у женщин в возрасте 61–83 года. Авторы сделали вывод, что при хроническом увеите у пожилых женщин целесообразна рентгеновская компьютерная томография легких для своевременной диагностики саркоидоза [6].

Исследование функционального состояния бронхолегочной системы было предметом многих публикаций. При преобладании рестриктивных нарушений у большинства больных растяжимость легочной ткани остается в пределах нормы, а показатели давления ретракции значительно и резко увеличиваются. Диффузионная способность легких уменьшается (иногда значительно) за счет выраженных обструктивных расстройств периферических бронхов с альвеолярной деструкцией либо уменьшения легоч-

<sup>1</sup> Визель Александр Андреевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии. Тел.: (843) 272-30-26.

ных объемов (при преобладании рестриктивных изменений). У 90% исследуемых в состоянии покоя отмечается гипоксемия [2]. Обструкция при саркоидозе возникает на ранних стадиях заболевания, не связана с курением, а тип функциональных нарушений отчасти отражает цитологический профиль жидкости бронхоальвеолярного лаважа [4]. У больных саркоидозом III стадии отмечены нарушения функции внешнего дыхания двух видов – с преобладанием обструкции и рестрикции [1]. Нам не встретилось работ о влиянии возраста на функциональное состояние дыхания у больных саркоидозом.

Цель нашего исследования – оценить влияние возраста на параметры внешнего дыхания у больных саркоидозом разных стадий.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 668 больных саркоидозом. У 36 (5,4%) не было поражения легких (стадия 0), у 282 (42,2%) были поражены только внутригрудные лимфатические узлы (I стадия), у 94 из них был синдром Лефгрена (14,1%) (сочетание двустороннего увеличения бронхолегочных лимфатических узлов и узловой эритемы на коже, сопровождается лихорадкой, слабостью, болью в суставах); у 306 пациентов (45,8%) внутригрудная лимфаденопатия сочеталась с поражением легких (II стадия), у 71 из них был синдром Лефгрена (10,6%); у 43 больных (5,5%) поражение легких

характеризовалось синдромом диссеминации, или «матового стекла», без вовлечения внутригрудных лимфатических узлов (IV стадия) и у 7 больных (2,2%) была стадия легочного фиброза, или «сотового легкого» (IV стадия).

Всем больным была неоднократно проведена спирометрия форсированного выдоха (всего 3223 исследования функции внешнего дыхания) на аппаратах АД-02М (Казань), Spirobank G и Spirobank II (Mir, Италия) с расчетом должных величин и интерпретацией данных.

Все больные были разделены на 4 группы – до 18 лет (6 больных, 0,9%), 18–39 лет (264 пациента, 39,5%), 40–59 лет (352 пациента, 52,7%) и 46 больных (6,9%) 60 лет и старше (таблица).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность саркоидоза у лиц до 18 лет варьировала от 1 мес до 2 лет и составляла в среднем  $0,78 \pm 0,28$  года, у больных в возрасте 18–29 лет – 1–9 лет ( $0,94 \pm 0,09$  года), в возрасте 40–59 лет – 1–30 лет ( $2,07 \pm 0,21$  года) и старше 60 лет – 1–23 года ( $3,2 \pm 0,7$  года). Наиболее продолжительное течение саркоидоза (до 30 лет) было не в самой старшей возрастной группе, достоверных отличий в средней продолжительности болезни у лиц старше 40 и старше 60 лет не было. Продолжительность саркоидоза достоверно различалась у лиц старше (2,20  $\pm$  0,20 года) и моложе 40 лет (0,93  $\pm$  0,85 года,  $p < 0,001$ ), что позволяет выска-

Клинико-демографические параметры при внутригрудном саркоидозе

Параметры	Возраст, годы				
	до 18	18–39	40–59	60 и старше	Всего
Всего больных, n, %	6 (0,9)	264 (39,5)	352 (52,7)	46 (6,9)	668
Мужчины, %	33,3	38,6	23,3	19,6	29,2
Женщины, %	66,7	61,4	76,7	80,4	70,8
Стадия 0, %	16,65	5,4	6,0	0	5,4
Стадия I, %	66,7	43,9	40,9	39,2	42,2
синдром Лефгрена, %	0	12,1	16,2	10,9	14,1
Стадия II, %	0	45,1	47,4	43,5	45,8
синдром Лефгрена, %	0	9,5	12,2	6,5	10,6
Стадия III, %	16,65	5,6	4,8	8,7	5,5
синдром Лефгрена, %	0	0	0	0	0
Стадия IV, %	0	0	0,9	2,2	2,2

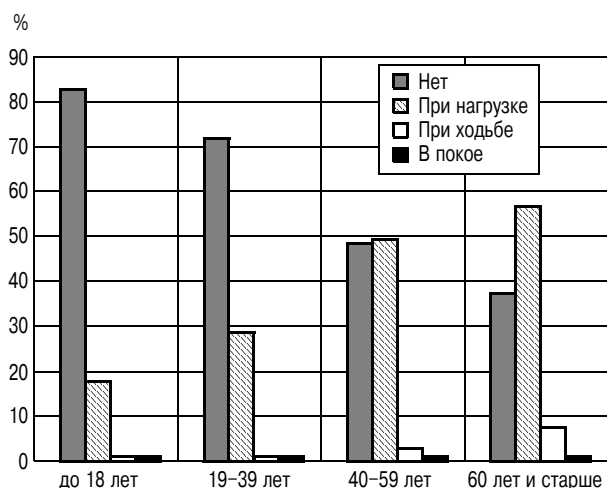


Рис. 1. Частота одышки у больных саркоидозом в различных возрастных группах.

зять мнение: длительный хронический саркоидоз чаще возникает в зрелом возрасте, нежели в более молодом.

В старшей возрастной группе было достоверно меньше мужчин, чем в группе до 40 лет (19,6 и 38,6%,  $p < 0,05$ ). У всех пожилых пациентов было поражение легких или внутригрудных лимфатических узлов. В то же время среди всех пациентов не отмечено влияние возраста на частоту той или иной стадии саркоидоза, а также синдрома Леффрена. Лишь у лиц до 18 лет синдрома Леффрена не было.

При анализе жалоб на время диагностики саркоидоза отмечено нарастание одышки с возрастом (рис. 1). В возрасте 60 лет и старше одышка той или иной степени наблюдалась в 63% случаев, в возрасте до 18 лет – в 16,7% случаев ( $p < 0,05$ ).

Узловатая эритема отсутствовала у больных в возрасте до 18 лет, у лиц старшего возраста была в 8,7% случаев, достоверно чаще это неспецифическое поражение кожи у больных 40–59 лет – в 25,9% ( $p < 0,05$ ).

Количество лейкоцитов периферической крови у больных в возрасте 60 лет и старше и у более молодых не имело значимых отличий ( $5,82 \pm 0,28$  и  $5,78 \pm 0,09$  Гига/л,  $p > 0,1$ ), тогда как РОЭ у лиц старшего возраста было достоверно выше, чем у остальных ( $22,07 \pm 2,31$  и  $14,42 \pm 0,46$  мм/ч,  $p < 0,01$ ). Увеличенная РОЭ у пациентов старше 60 лет не коррелировала с узловатой эритемой или полным синдромом Леффрена.

Параметры спирограммы форсированного выдоха снижались с возрастом, несмотря на то что они были выражены не в абсолютных величинах, а в процентах к должным значениям, в которых изначально заложена коррекция нормальных величин по возрасту, полу и росту (рис. 2). У лиц старшего возраста наиболее снижена мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% от начала форсированной жизненной емкости

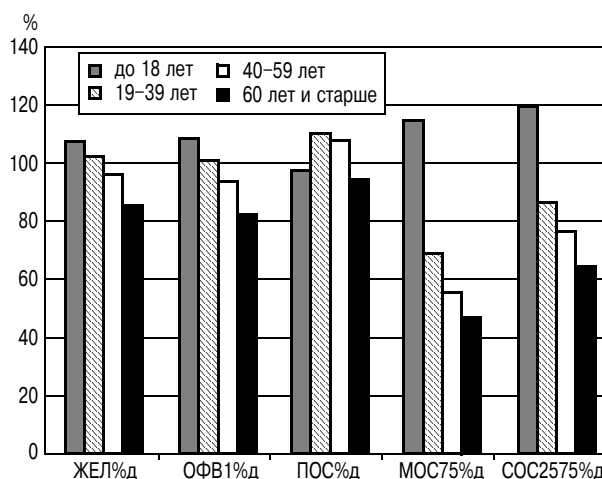


Рис. 2. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% от начала ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>) и объемная скорость средней части выдоха (СОС<sub>25-75</sub>) у больных саркоидозом (в процентах от должных значений).

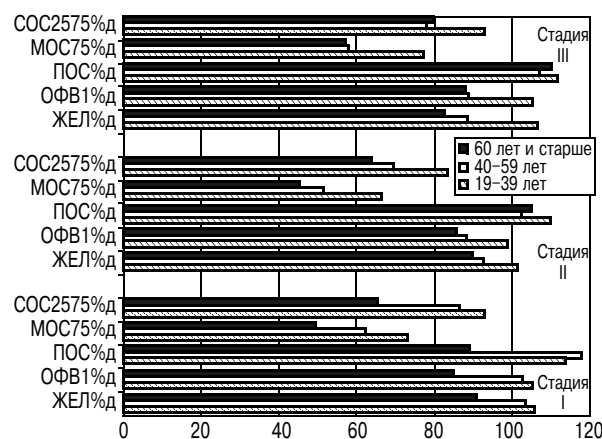


Рис. 3. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% от начала ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>) и объемная скорость средней части выдоха (СОС<sub>25-75</sub>) у больных саркоидозом разных стадий (в процентах от должных значений).

легких ( $МОС_{75}$ ):  $115,4 \pm 16,8\%$  у лиц до 18 лет,  $69,2 \pm 0,8\%$  — в возрасте 19–39 лет,  $56,4 \pm 0,7\%$  — в возрасте 40–59 лет и  $47,5 \pm 1,7\%$  в 60 лет и старше (отличия последней подгруппы от всех остальных достоверны,  $p < 0,05$ ).

Дальнейший анализ параметров форсированного выдоха был проведен в соответствии со стадией саркоидоза. При саркоидозе I стадии у лиц старшего возраста все параметры были ниже, чем в других возрастных группах (рис. 3). При саркоидозе II стадии у пациентов в возрасте старше 60 лет были все достоверно более низкие показатели, кроме пиковой объемной скорости выдоха. При саркоидозе III стадии возрастные различия были минимальными.

### ВЫВОДЫ

Исследование показало, что возраст существенно влияет на параметры форсированного выдоха у больных саркоидозом, несмотря на то что изученные параметры были выражены только в процентах от должных значений. Наибольшее влияние возраст оказывает на конечную часть кривой поток-объем, наименьшее — на пиковую скорость выдоха. Влияние возраста на состояние аппарата дыхания в наибольшей степени сказывается при саркоидозе I стадии, когда нарушения вентиляционной способности легких минимальны.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е.М., Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Фомина Т.А. Два варианта нарушения механики дыхания у больных саркоидозом легких III стадии // Пульмонология, 2001. Приложение. II-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. Реф. № XLIII.1. С. 225.
2. Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Богородская Е.М. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы: Пособие для врачей. М., 1998. 32 с.
3. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // Consilium medicum. 2003. Том 5. № 4. С. 176-181.
4. Cervis L., Teleaga C., Ionita D. et al. The reflection of the ventilatory dysfunction by the bronchoalveolar lavage cytological pattern in newly diagnosed sarcoidosis // Europ. Resp. J. 2008. Vol. 32. Suppl. 52. P. 3441.
5. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis // Amer. J. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 736-755.
6. Kaiser P.K., Lowder C.Y., Sullivan P. et al. Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women // Amer. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 133. № 4. P. 499-505.
7. McDonough C., Charles Gray G. Risk factors for sarcoidosis hospitalization among U.S. Navy and Marine Corps personnel, 1981 to 1995 // Mil. Med. 2000. Vol. 165. № 8. P. 630-632.
8. Nagai S., Izumi T. Decade-to-decade changes in the clinical features of newly-detected sarcoidosis patients in Kyoto from 1963 to 1999 // Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16-19 2002. Abstr. № 30.

Поступила 25.02.2009



**ВЫШЛА В СВЕТ НОВАЯ КНИГА!**

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*3-е издание дополненное, с приложениями*

Под редакцией профессора П.А. Воробьева

Издательство НЬЮДИАМЕД

2008 г.

**Это издание в 2 раза больше по объему предыдущего**

Монография — размышления о качестве медицинской помощи, современном состоянии здравоохранения, рациональных путях его развития. Впервые представлен академический анализ систем лекарственного обеспечения в США, странах Западной и Восточной Европы в сравнение с отечественной системой. Подробно изложена методология фармакоэкономических (клинико-экономических) исследований, моделирования, методов принятия решений. На многочисленных примерах показаны достижения российских экспертов. **Большой раздел посвящен проведению клинико-экономического анализа в медицинской организации, созданию больничного формуляра, стандартов, расчета стоимости медицинских услуг и обоснования тарифов на медицинскую помощь.**

Книга адресована главным врачам, начмедам, клиническим фармакологам, членам формулярных комиссий.

М.: Издательство «Ньюдиамед», 2008 г.: 778 с., ISBN 978-5-88107-065-6, формат 60×90/16, твердый переплет, цена 1200 руб., цена с почтовыми услугами 1400 руб. (цена включает НДС 10%).

Адрес: 115446, Москва, Коломенский проезд, 4, ГКБ № 7, Издательство «Ньюдиамед»

Тел./факс: 8-499-782-31-09, 8-495-609-13-57

E-mail: mtpndm@dol.ru, www.rspor.ru, www.zdravkniga.net, www.zdrav.net

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЕТЕРАНОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Н.Г. Астафьева<sup>1</sup>, И.В. Гамова<sup>2</sup>

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет

Мониторинг медико-социальных мероприятий по улучшению здоровья и качества жизни ветеранов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких показал, что с 2003 г. к концу 2008 г. реальные денежные доходы на душу увеличились на 0,1%, реальные располагаемые денежные доходы на душу уменьшились на 2,9%. Полиморбидность у ветеранов предопределяет необходимость привлечения дополнительных материальных затрат на лекарственное обеспечение. Средние затраты на лечение (участие респондентов-ветеранов в сооплате) составили 30% средств семейного бюджета и более в ущерб другим жизненно важным потребностям. Приоритетным направлением медико-социальной помощи остается оптимизация системы льготного лекарственного обеспечения. Использование адекватной фармакотерапии по ДЛЮ сопровождается улучшением контроля заболеваний и повышением качества жизни по вопроснику SF-36 физической (с 19,28 до 40,5 баллов) и социальной (с 40,12 до 55 баллов) активности ветеранов.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, пожилой пациент*  
*Key words: chronic obstructive lung disease, quality of life, old patients*

На современном этапе развития общества проведение комплекса мер по медико-социальной помощи ветеранам является одним из приоритетных направлений социальной политики государства. На территории Саратовской области проживают около 70 тыс. одиноких граждан

пожилого возраста, более 16 тыс. участников и инвалидов Великой Отечественной войны, 98% из них имеют группу инвалидности [5]. Широко распространена у ветеранов хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. Эти болезни – серьезное бремя для пациента, членов его семьи и государства в целом [1–3,7]. С целью совершенствования лечебных и реабилитационных программ для ветеранов осуществлен мониторинг медико-социальных мероприятий по улучшению характеристик здоровья и качества жизни ветеранов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в регионе с 2003 по 2008 гг.

<sup>1</sup> Астафьева Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии СГМУ. E-mail: astang@mailk.ru.

<sup>2</sup> Гамова Инна Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии СГМУ. Тел. (845-2)27-33-70.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Медико-социологическое выборочное исследование проведено в 6 административных районах г. Саратова и г. Энгельса. Оценка эффективности включала уровень благосостояния и обеспеченность базовыми социальными услугами, в частности доступность лекарственной помощи (анкетный опрос), изучение показателей контроля заболевания (шкала симптомов) и качества жизни, связанного со здоровьем (с помощью вопросника SF-36).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего опрошено 102 человека. Средний возраст в группе респондентов – ветеранов  $79,53 \pm 5,24$  года, из них 86,81% мужчины, 13,19% – женщины. В связи с преклонным возрастом и инвалидностью никто из опрошиваемых не работает.

Доля овдовевших в социальной группе была наиболее высокой – 56,04%, в браке на время опроса состояло 39,56% респондентов, разведенных – 1,1%, холостых (незамужних) – 1,1%, не доступны данные по 2,2% респондентов.

Большинство респондентов (70,6%) проживают в семьях. Одинокими проживали 29,4%. Семьи в основном представлены типом, который социологи называют «пустое гнездо», когда выросшие дети покидают своих родителей. Таких семей было 46,1%. Типичных нуклеарных семей (родителей и детей) было всего 24,5%. Максимальная численность семьи не превышала 6 человек.

Об определенной социальной уязвимости группы могут свидетельствовать такие показатели, как уровень образования и доходов на одного члена семьи.

Среди опрошенных высшее образование имели лишь 2,2%; среднее специальное и неполное высшее – 13,38%; 80,22% – среднее образование; у 2,2% респондентов данные не указаны.

В 2003 г. денежные доходы на члена семьи у большинства респондентов (74,7%) составляли 1000 – 5000 руб.; ниже 1000 руб. доход имели 6,6% опрошенных; 5000 – 10 000 руб. – 2,2%; недоступны данные по 16,5% респондентов. В 2003 г. величина среднегодового прожиточного минимума составляла 1962 руб. Практически каждый 15-й респондент имел средний доход на члена семьи ниже прожиточного минимума.

Несмотря на то, что в последние годы медико-социальное обеспечение ветеранов существенно изменилось, и отмечается регулярное повышение пенсионных и других регулярных денежных выплат, тем не менее к концу 2008 г. положение большинства ветеранов определялось негативными характеристиками: недостаточным уровнем материальной обеспеченности, значительной полиморбидностью, низким уровнем комплайенса (степенью выполнения больным врачебных рекомендаций), отказом от приема лекарств, нежеланием пользоваться средствами лекарственной доставки.

Мониторинг материальной обеспеченности показал, что число тружеников тыла, получавших регулярные денежные выплаты, снизилось на 11,7%, а число представителей других категорий, попадающих под действие закона «О ветеранах» осталось на уровне предыдущих лет. Реальные денежные доходы на душу к концу 2008 г. увеличились на 0,1%, реальные располагаемые денежные доходы на душу уменьшились на 2,9% [4].

Анализ социального статуса ветеранов с бронхообструктивным синдромом как важных потребителей медицинских услуг, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение, показал, что их социальный портрет не претерпел существенных изменений. В группе респондентов к началу 2008 г. преобладали мужчины, средний возраст  $80,53 \pm 4,26$  года, со средним образованием (80,22%), овдовевшие (58,14%), но проживающие в семье (68,6%), со средним доходом на члена семьи, соответствующим прожиточному минимуму или несколько выше его (74,7%), вынужденные затрачивать на лечение около 1000 руб. в месяц, с широким спектром хронической патологии, среди которой преобладают сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, патология органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата и др.

Структура потребительских расходов ветеранов соответствовала таковой населения области: потребительские расходы в 2007 г. составили 4888 руб на человека в месяц, из них на продукты питания – 34,8%; питание вне дома – 1,8%; алкогольную продукцию – 1,5%; оплату услуг – 21,1%; непродуктовые товары – 40,8%.

Среди непродуктовых затрат значительный удельный вес занимают расходы на медикаменты. Следует отметить, что 62–68% (в разных административных районах) лиц, имеющих право на федеральные льготы, отказались от так называемого социального пакета в пользу денежных выплат. Существующая очередность на получение льготных лекарственных препаратов, нерешенные организационно-технические проблемы при выписывании рецептов и др. привели к тому, что на конец первого полугодия 2008 г. сохранили льготы лишь 59 219 человек, которым было выписано 230 000 рецептов и предоставлено лекарств на сумму 258,5 млн руб., или в среднем 1124 руб. на рецепт. Всего на 2008 г. было выделено 565,6 млн руб. Это существенно больше по сравнению с 2005 г., когда на дополнительное лекарственное обеспечение предусматривалось всего 30,3 млн руб. в год, что составляло на одного пациента лишь 350 руб. в месяц.

Социологический опрос пациентов (не ветеранов) показал, что у большинства респондентов, больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (67,59%), ежемесячные затраты на покупку лекарств составляют 750–900 руб., причем для большинства из них эта сумма составляет значительную долю доходов (до 75%).

Все респонденты-ветераны также вынуждены были расходовать дополнительные средства на оплату лекарств. Средние затраты на лечение (участие в оплате) составили 1057,83 руб. – от 50 (минимум) до 2500 руб. (максимум).

Имеется определенная корреляция между средним доходом на члена семьи и средствами на приобретение лекарственных препаратов. Около 15% пациентов, исходя из принципа «Здоровье дороже всего», ограничивают свои потребности в товарах первой необходимости: продуктах питания, одежде и др. из-за приобретения лекарств. Ресурсная база участия пациентов в оплате лекарственных средств достаточно ограничена и зависит от дальнейшего развития медико-социальной помощи.

Часть ветеранов расходует на приобретение лекарств до 30% средств, а иногда и более в ущерб другим жизненно важным потребностям.

Особенно это характерно для лиц с сочетанными хроническими болезнями.

Изучение распространенности сочетанной патологии показало, что практически все лица выборочной группы, кроме бронхолегочной патологии имеют еще одно (и более) заболевание сердечно-сосудистой, костно-мышечной системы и соединительной ткани, органов пищеварения, нервной системы и органов чувств (таблица).

Распространенность сердечно-сосудистой патологии (71,6–75,5%) была в 3,4 раза выше по сравнению с общепопуляционными данными (22,05%), болезни органов пищеварения регистрировались у респондентов в 4,85 раз чаще (49%), чем в популяции (10,1%), болезни костно-мышечной системы (44,1%) в 4,97 раза превысили популяционный уровень (8,87%).

Таким образом, из представленных данных отчетливо видно, что все респонденты нуждаются в лечении сочетанной патологии, а это, в свою очередь, предопределяет необходимость соответствующей медицинской помощи, привлечения дополнительных материальных затрат по лекарственному обеспечению.

Изучение работы врачей, обслуживающих ветеранов, показало, что в их практике присутствует то же типичное несоответствие современным стандартам, что и в работе других практикующих врачей в регионе. Терапия, полно-

**Хронические заболевания у ветеранов Великой Отечественной войны (n = 102)**

Нозологическая форма	Абс.	%
Гипертоническая болезнь	77	75,5
Ишемическая болезнь сердца	73	71,6
Перенесенный инфаркт миокарда	3	2,9
Перенесенный инсульт	7	6,9
Варикозное расширение вен	18	17,6
Сахарный диабет	2	1,96
Радикулит	35	34,3
Болезни органов пищеварения (гастрит, холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.)	50	49,0
Болезни почек и мочевых путей	9	8,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеоартроз, артрит, остеохондроз)	45	44,1
Болезни кожи	3	2,9
Другая патология	5	4,9

стью соответствующая современному подходу к лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, была назначена 1,8–9,4% больных в 2003 г., в 2008 г. – 32% пациентов.

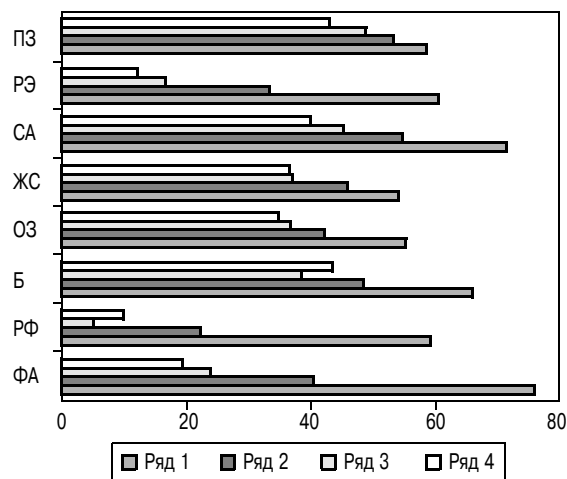
В целом для лечения ветеранов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике врачами по-прежнему используется нерациональный подход при выборе лекарственных средств:

- противовоспалительная терапия: не назначается у 7,8% пациентов, в 14,7% случаев используются препараты с низкой эффективностью; 50% пациентов получают системные кортикостероиды; из ингаляционных кортикостероидов предпочтение (85,3%) отдается препаратам беклометазона, имеющим низкую цену, но обладающим большей биодоступностью и, следовательно, возможностью побочных эффектов,
- бронхорасширяющие препараты: 18,6% пациентов назначаются неселективные  $\beta_2$ -агонисты, редко (5,12%) назначаются холинолитики, предпочтение (41,2%) отдается более дешевым препаратам – пролонгированным теофиллинам.

Сложившаяся структура предложения противовоспалительных и бронхолитических препаратов, закупаемых для льготного обеспечения ветеранов, во многом соответствует стереотипам лечения в реальной клинической практике, но не является оптимальной. Значительная часть средств (37,2%) потрачена на нерациональные закупки лекарств. Установлено, что нерациональное лечение в 1,5–2 раза дороже рациональной терапии.

Таким образом, можно констатировать, что важной причиной, по которой не удается достигнуть хороших результатов терапии ветеранов, является использование недостаточно эффективных (хотя и не очень дорогих) схем лечения.

В изучении эффективности медико-социальных программ фундаментальной стала концепция качества жизни [7]. Его исследовали в динамике выполнения программ медико-социальной помощи с использованием общего вопросника изучения качества жизни.



Показатели качества жизни ветеранов по совокупности шкал SF-36 через 3 и 6 мес. от внедрения программы медико-социальной помощи с адекватной фармакотерапией.

Ряд 1 – среднепопуляционные параметры качества жизни, ряд 2 – через 6 мес после введения лекарственных препаратов для эффективного контроля заболевания; ряд 3 – через 3 мес после этого введения; 4 – исходные параметры качества жизни. ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – боль; ОЗ – общее восприятие здоровья; ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность; РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье.

У ветеранов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких показатели качества жизни резко снижены (рисунок). В большей степени это касается роли физических и эмоциональных проблем (оценки по шкале 9,83 и 12,07 баллов соответственно). Весьма низким был показатель физической активности (19,1). По шкалам общее здоровье, жизнеспособность, самочувствие средние показатели составили 35,2 – 36,6 – 32,4. Лучшие показатели соответствовали шкалам боль, социальная активность, психическое здоровье (соответственно 43,82 – 40,12 – 43,09).

Длительное применение программ медико-социальной помощи ветеранам с адекватной фармакотерапией сопровождалось повышением качества жизни по вопроснику SF-36 физической (с 19,28 до 40,5 баллов) и социальной (с 40,12 до 55 баллов) активности ветеранов.

Пациенты стали более активными в отношении соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни, о чем свидетельствует отказ от курения 6 ветеранов. До начала исследования было 56 курильщиков (54,9%), некурящих –

31 (30,4%), не сообщили о себе – 14,7%. При этом средняя продолжительность курения в группе курильщиков была 39 лет (максимум – 60, минимум – 11 лет).

В отличие от всех других программ медико-социальной поддержки, льготная фармакотерапия воспринималась ветеранами особенно позитивно по сравнению с социальными и благотворительными программами самого разного характера, предложенными учреждениями социальной защиты населения и победившими в конкурсах творческих работ.

### ВЫВОДЫ

Разрабатываемые в регионах программы медико-социальной помощи больным бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких должны формироваться с учетом не только характера патологии, но и показателей качества жизни. Целью медико-социальной поддержки ветеранов должно быть улучшение физического, психологического, социального статуса человека, независимо от возраста. Такой подход будет способствовать лучшему влиянию лечебных, реабилитационных мероприятий на качество жизни пациента преклонного возраста.

Задачи по социальной поддержке инвалидов и улучшению качества их жизни в настоящее время по-прежнему актуальны и требуют незамедлительного решения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2006). Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2007. 96 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.). Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
3. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного хронической обструктивной болезнью легких. М.: Литтерра, 2005. 216 с.
4. Денежные доходы и расходы населения Саратовской области в январе 2009 г. <http://strvstat.renet.ru/digital/region12/>.
5. Закон Саратовской области об областной целевой программе «Старшее поколение» на 2008–2010 годы. Принят 25 июля 2007 г. [www.saratov.gov.ru](http://www.saratov.gov.ru).
6. Качество жизни больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2004. 256 с.
7. Палеев Н.Р., Черейская Н.К. Бронхиальная астма у пожилых // Врач. 2005. № 10. С. 1–4.

Поступила 20.05.2009



## КАРДИАЛГИИ

4-е издание,  
переработанное и дополненное  
**А.И. Воробьев, Т.В. Шишкова,  
И.П. Коломойцева, П.А. Воробьев**  
Издательство НЬЮДИАМЕД  
2008 г.

Книга посвящена кардиалгии — симптому очень многих болезней, в большинстве не связанных с собственно патологией сердца. В ней описаны клиника, диагностика и лечение при кардиалгии, возникающей вследствие болезней нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, некоторых поражений сердечной мышцы (при гипотиреозе и тиреотоксикозе), алкогольная и медикаментозная кардиопатия, кардиалгия при пролапсе митрального клапана. Особое внимание уделено климактерической кардиопатии — наиболее частой причине болевого синдрома, который приходится дифференцировать с синдромами коронарной недостаточности. В 4-м издании (1-е издание вышло в 1973 г., 2-е — в 1980 г., 3-е — в 1998 г.) материал существенно переработан и дополнен.

Книга рассчитана на терапевтов, кардиологов, гинекологов, психиатров и врачей других специальностей.

УДК 616.24 – 008.47

## ДЛИТЕЛЬНАЯ КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

И.А. Зарембо<sup>1</sup>

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. И.П. Павлова*

Длительная кислородная терапия при строгом соблюдении показаний и противопоказаний, режима кислородной терапии и соблюдении техники безопасности, достижении высокого комплайенса к этой терапии пациента и членов его семьи, проведении наряду с кислородотерапией всего комплекса лечения основного заболевания и его осложнения – хронической дыхательной недостаточности является высокоэффективным методом лечения, позволяющим повысить качество жизни пациента и максимально ее продлить.

*Ключевые слова: хроническая дыхательная недостаточность, длительная кислородная терапия*  
*Key words: chronic obstructive pulmonare disease, long-term oxygen-therapy*

Хроническая дыхательная недостаточность является грозным осложнением ряда заболеваний различных органов и систем. Это одно из основных облигатных осложнений, приводящих к летальному исходу больных хронической обструктивной болезнью легких. Дыхательная недостаточность уменьшает продолжительность их жизни: 5-летняя выживаемость больных с хронической артериальной гипоксемией составляет всего 20% [11]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Европе, показано, что ведущими причинами смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких были дыхательная недостаточность (38%), легочное

сердце (13%), легочные инфекции (11%), эмболия легочной артерии (10%), аритмия (8%) и др. [21]. Исследования сотрудников НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова на базе пульмонологического отделения Госпиталя для ветеранов войн показали, что прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность в 81,97% случаев является причиной смертельного исхода у больных с хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста [5].

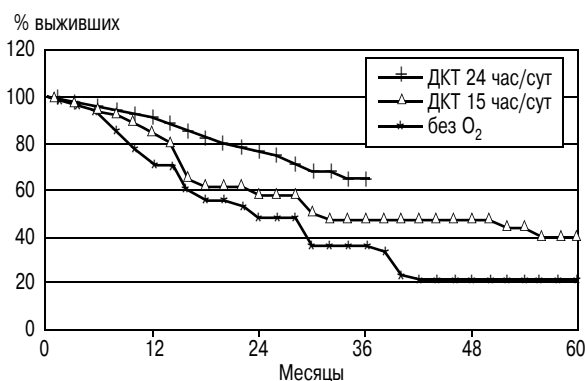
Одним из эффективных методов лечения хронической дыхательной недостаточности является длительная кислородная терапия – ингаляция воздуха, обогащенного кислородом, в состоянии покоя и при физической нагрузке в течение 15–24 ч в сутки [11].

<sup>1</sup> Зарембо Ирина Александровна, канд. мед. наук, заведующая клиники пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова. Тел. моб. 945-84-05, (812) 234-04-67.

История выделения и использования кислорода уходит в XVIII век [6]. Концепция длительной кислородной терапии как метода лечения впервые предложена в 1922 г. известным американским пульмонологом Alvin Varach, но более широкое распространение она получила лишь в 70-е годы. Первые результаты о ее положительном влиянии на выживаемость больных с хронической обструктивной болезнью легких, осложнившейся легочным сердцем, получены Т. Neff и А. Petty (1970) в начале 70-х годов, когда авторы представили данные о снижении давления в легочной артерии, уровня гематокрита, уменьшении отеков и достоверном снижении летальности при хронической обструктивной болезни легких.

Важнейшими доказанными положительными эффектами длительной кислородной терапии является ее способность снижать летальность, улучшать выживаемость, физическую и умственную активность, сон пациентов с дыхательной недостаточностью [9]. Применительно к тяжелой хронической дыхательной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких исследованиями American Thoracic Society (1995) и S.P. Tarpu, B.R. Celli (1995) показано, что длительная кислородная терапия — единственный метод лечения, способный снизить летальность при хронической обструктивной болезни легких. Другие доказанные клинические эффекты этой терапии [10]:

- обратное развитие и предотвращение прогрессирования легочной гипертензии (*уровень доказательности А*);
- уменьшение одышки и повышение толерантности к физической нагрузке (*уровень доказательности С*);
- снижение уровня гематокрита (*уровень доказательности А*);
- улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц (*уровень доказательности С*);



Выживаемость больных на фоне длительной кислородной терапии.

- улучшение психологического состояния пациента (*уровень доказательности С*);
- снижение частоты госпитализаций (*уровень доказательности С*);

Помимо этого длительная кислородная терапия замедляет скорость снижения показателей функции внешнего дыхания [3]. Важным критерием ее эффективности является выживаемость больных с дыхательной недостаточностью. Некоторые данные исследований этого показателя в США и Франции представлены в материалах А.Г. Чучалина с соавт. (1996) (табл. 1).

По данным исследований, 2-летняя выживаемость пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне длительной кислородной терапии была не ниже 66%. Достоверно показано, что эффективность этой постоянной (24 ч в сут) терапии намного превышает по многим параметрам таковую при ночной. Кроме того, установлено, что риск смерти пациентов лишь при проведении ночной терапии в 2 раза выше, чем при постоянной. Вывод, к которому пришли исследователи двух стран: наилучшие результаты достигаются при длительной кислородной терапии не менее 15–24 ч в сут (рисунок).

Таблица 1

Эффективность длительной кислородной терапии

Страна	Время лечения, месяцы	Время ДКТ, ч	РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.		ДЛА, мм рт. ст.		Масса крови, мл/кг		2-летняя выживаемость, %
			до	после	до	после	до	после	
США	4–41	12–24	46–49	71–73	26–30	29	50–56	42–57	66–72
Франция	7–62	12–15	44	64–67	22–35	22–31	46	32	80–88

Примечание. ДКТ — длительная кислородная терапия. ДЛА — давление в легочной артерии.

Интересные данные о выживаемости в зависимости от пола пациентов получены в исследовании British Medical Research Council: 87 больных с хронической обструктивной болезнью легких с подтвержденной артериальной гипоксемией ( $PaO_2 < 55$  мм рт. ст.) были разделены на две группы — плацебо и кислородной терапии в течение минимум 15 ч в сутки через носовые канюли со скоростью 2 л/мин. К концу 3-го года терапии летальность в этой группе составила 45,2%, в группе плацебо — 66,7%. Отмечены также существенные различия влияния длительной кислородной терапии на больных в зависимости от пола. У мужчин различие по выживаемости наблюдалось только через 500 дней активной терапии кислородом: ежегодная летальность пациентов в группах кислородной терапии и плацебо составляла 12 и 29%. У женщин различие выживаемости отмечено уже на ранних этапах исследования: ежегодная летальность составляла 5,7 и 36,5% в группах кислородной терапии и плацебо соответственно [2].

О достаточно высокой эффективности длительной кислородной терапии в течение 15–18 ч в сутки свидетельствуют исследования M.J. Kampelmacher, J.S. Lammers (1996) и P. Vermeire (1996). При повторных курсах этой терапии в течение 6–12 мес увеличивалась продолжительность жизни больных в среднем на 10–15 лет и улучшалось ее качество [14–17,20]. В других работах указывается на возможность с помощью длительной кислородной терапии продлевать жизнь больных с хронической обструктивной болезнью легких и развившейся гипоксемией на 6–7 лет [13].

Наиболее длительное проспективное наблюдение за выживаемостью и параметрами легочной гемодинамики 95 больных хронической обструктивной болезнью легких в течение 6 лет на фоне длительной кислородной терапии представлено J. Zielinski и соавт. в 1998 г. Показанием к этой терапии служила хроническая гипоксемия в состоянии покоя ( $PaO_2 < 55$  мм рт. ст.) или пограничная гипоксемия ( $PaO_2$  55–65 мм рт. ст.) при наличии легочного сердца, полицитемии. Из 95 больных 72 пациента были живы после 2-летней терапии, 31 — после 4-летней и 19 — после 6-летней. Среднее время использования кислорода в течение дня составило 14,6 ч. Параметры легочной гемодинамики изучались каждые 2 года у выживших больных (табл. 2).

Исследование показало, что длительная кислородная терапия приводит к небольшому снижению давления в легочной артерии в первые 2 года, однако затем легочная гипертензия приходит к исходному уровню и стабилизируется на нем. Следует привести комментарий к данному исследованию С.Н. Авдеева ([www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)): «Несмотря на то, что длительная кислородная терапия, проводимая в течение 6 лет, не снизила, а лишь стабилизировала значение легочного давления, этот ее эффект следует расценивать как положительный, ибо при отсутствии кислородотерапии следовало бы ожидать ежегодный прирост давления около 1,5–2,8 мм рт. ст. Возможным объяснением отсутствия уменьшения величины легочной гипертензии является уже сформировавшиеся структурные изменения стенки сосудов. Кроме того, недостаточное время длительной кислородной терапии (менее 16 ч), возможно, также явилось причиной отсутствия снижения давления в легочной артерии».

В последнее время появились пока немногочисленные работы отечественных исследователей по изучению эффективности длительной кислородной терапии у больных с хронической

Таблица 2

Параметры гемодинамики и срок длительной кислородной терапии [22]

Параметры	Срок, годы			
	до терапии	2	4	6
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	25 ± 7	21 ± 4	26 ± 7	26 ± 6
Среднее давление заклинивания, мм рт.ст.	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 3	7 ± 3
Сердечный выброс, л/мин	4,55 ± 1,5	6,58 ± 0,9	5,87 ± 0,7	4,43 ± 0,5
Легочное сосудистое сопротивление, $дин \cdot с/см^5$	313 ± 159	268 ± 110	344 ± 82	332 ± 205
$PaO_2$ , мм рт. ст.	61 ± 3	56 ± 7	49 ± 7	46 ± 9**
$PaCO_2$ , мм рт. ст.	44 ± 13	44 ± 7	50 ± 7	49 ± 9*

Примечание. \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Таблица 3

**Клинико-демографические параметры пациентов (Кострома, 1996-2001 гг.)**

Основное заболевание	Число пациентов	Возраст, годы					
		50-59		60-69		70-79	
		м	ж	м	ж	м	ж
ХОБЛ	29	6	—	9	2	11	1
Бронхиальная астма	13	1	3	3	4	—	2
Бронхоэктатическая болезнь с бронхообструктивным синдромом	1	—	—	—	—	1	—
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	1	1	—	—	—	—	—
Саркоидоз	1	—	1	—	—	—	—
Всего:	45	8	4	12	6	12	3
		12		18		15	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

дыхательной недостаточностью. Сотрудники Алтайского краевого пульмонологического центра лечили 7 пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, применяя длительную кислородную терапию в течение 3 мес – 1,5 лет. Режим терапии: 15–18 ч подачи кислорода в сутки со скоростью 2–4 л/мин. Двое из 7 больных умерли от присоединившейся пневмонии [7]. Другим авторским коллективом того же центра представлены результаты лечения 3 пациентов с хронической дыхательной недостаточностью в домашних условиях. Эффективность лечения определялась улучшением клинического состояния, газового состава крови и кислотно-основного состояния. Кроме того, в результате терапии удалось снизить дозу бронхолитиков, системных кортикостероидов, не допустить декомпенсации легочного сердца, улучшить качество жизни

ни пациентов и повысить их социальную адаптацию [8].

В России первыми в 90-е годы в Москве стали применять длительную кислородную терапию в домашних условиях врачи-пульмонологи под руководством проф. А.Г. Чучалина. Они использовали концентраторы кислорода «Zefir» и МС 44 [11].

Большой опыт по организации, проведению длительной кислородной терапии на дому больным с хронической дыхательной недостаточностью приобретен в Костроме под руководством д-ра мед. наук А.Е. Баскаковой. За 5-летний период работы отделения длительной кислородной терапии в Костроме было пролечено на дому 45 пациентов (табл. 3).

По данным, приведенным в табл. 3, основной категорией пациентов, нуждающихся в длительной кислородной терапии (64,44%), были больные хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста, у которых заболевание осложнилось тяжелой хронической дыхательной недостаточностью. Эти данные еще раз подчеркивают тяжелое прогрессирующее течение хронической обструктивной болезни легких, осложняющееся тяжелой хронической дыхательной недостаточностью, что требует применения трудоемких и затратных методов лечения, таких как длительная кислородная терапия. Сотрудниками отделения проанализирована и эффективность терапии 45 больных. Оценивались степень насыщения крови кислородом, пиковая скорость выдоха и частота госпитализаций (табл. 4).

Из 45 пациентов 20 (44,44%) проведена длительная кислородная терапия в течение 6 мес., что явилось достаточным сроком для нормализации насыщения крови кислородом, улучше-

Таблица 4

**Эффективность длительной кислородной терапии (Кострома, 1996–2001 гг.)**

Длительность ДКТ, мес	Длительность ДКТ терапии, час в сутки	Число больных	Умерли	SaO <sub>2</sub> %		ПСВ л/мин		Частота госпитализаций	
				до	после	до	после	до	после
3	14-15	16	—	90	95	210	260	1,5	0,5
6	15-18	20	3	89	94	180	205	2,1	0,3
9	16-18	4	1	89	94	160	180	1,1	—
12	15-18	2	—	87	93	130	160	1	—
36	18-20	3	2	86	92	130	150	2,5	—

Примечание. ДКТ – длительная кислородная терапия, ПСВ – пиковая скорость выдоха.



ния скоростных показателей функции внешнего дыхания и значительного сокращения частоты госпитализаций. Даже в более тяжелых случаях, при изначально низких показателях  $\text{SaO}_2$  и пиковой скорости выдоха, необходимости длительной кислородной терапии в течение 3 лет, было достигнуто существенное снижение необходимости госпитализации и стационарного лечения. Кроме того, пациенты, получающие длительную кислородную терапию, значительно уменьшали число применяемых лекарственных препаратов, особенно за счет симпатомиметиков и системных глюкокортикостероидов.

Проведено сравнение данных 2-летней выживаемости больных Костромского отделения и в других странах (табл. 5).

Двухлетняя выживаемость больных в Костроме превышает таковую в США и Франции, что внушает определенный оптимизм по перспективе применения длительной кислородной терапии в нашей стране. В дальнейшем получены данные по 6-летней выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получавших длительную кислородную терапию в сравнении с контрольной группой больных (табл. 6).

На основании 6-летнего опыта работы отделения в Костроме его сотрудники сделали следующие выводы:

- длительная кислородная терапия на дому является эффективной стационарно замещающей медицинской технологией лечения больных с тяжелой хронической дыхательной недостаточности — позволяет в 2,2 раза уменьшить число госпитализаций в круглосуточный стационар;
- длительная кислородная терапия на дому увеличивает выживаемость пациентов в 2 раза по сравнению с контрольной группой;
- длительная кислородная терапия в домашних условиях уменьшает потребность в уходе за счет увеличения переносимости физической нагрузки пациентом;
- своевременное назначение и проведение длительной кислородной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких при исходном уровне  $\text{PaO}_2$   $58,6 \pm 2,4$  мм рт. ст. и  $\text{SaO}_2$   $88,9 \pm 2,1\%$  в течение  $5,2 \pm 2,1$  мес. приводит к стабильному снижению дыхательной недостаточности и увеличению  $\text{PaO}_2$  в среднем до  $64,5 \pm 2,7$  мм рт. ст. и  $\text{SaO}_2$  до

$93,01 \pm 2,1\%$  в течение 4 лет после окончания курса этой терапии.

На основании последнего положения автор делает вывод: длительная кислородная терапия в составе комплексного лечения позволяет замедлить прогрессирование хронической обструктивной болезни легких [4].

В течение последних 7 лет сотрудники клиники и НИИ пульмонологии наблюдают и курируют больных с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью, в лечении которых применяется длительная кислородная терапия в домашних условиях (табл. 7).

Анализ данных показывает, что большинство больных, нуждающихся в длительной кислородной терапии в связи с хронической дыхательной недостаточностью, составляют пациенты с хронической обструктивной болезнью легких — 22 (64,7%) и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом — 6 (17,6%). Основная возрастная категория больных — старше 61 года (67,6%), по половому составу преобладают мужчины — 23 (67,6%). Учитывая, что у большинства больных тяжелая дыхательная недостаточность развилась на фоне хронической обструктивной бо-

Таблица 5

**2-летняя выживаемость больных при длительной кислородной терапии**

Страна	Длительность лечения, мес	Длительность ДКТ, час/сут	$\text{PaO}_2$ , мм рт.ст.		Выживаемость, %
			до	после	
США	4–41	12–24	46–49	71–73	66–72
Франция	7–62	12–15	44	64–67	80–88
Кострома	3–36	15–20	56–60	67–70	90,4

Примечание. ДКТ — длительная кислородная терапия.

Таблица 6

**6-летняя выживаемость пациентов, получивших длительную кислородную терапию, и контрольной группы [4]**

Параметры	Пациенты, получившие ДКТ n = 51, %	Контрольная группа n = 45, %
Мужчины	66,6	66,6
Женщины	33,4	33,4
Число выживших	72,5	35,5
Число умерших	27,5	64,4

Примечание. ДКТ — длительная кислородная терапия.

Таблица 7

Клинико-демографические параметры пациентов с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью

Основное заболевание	Число	Пол		Возраст, годы				
		м	ж	до 41	41–50	51–60	61–70	более 70
ХОБЛ	22	19	3			4	8	10
ИФА	6	1	5		2	2	1	1
Первичная ЛГ	1	1		1				
Саркоидоз	1	1						1
Ангиолейомиоматоз	2		2	2				
ИБС	1	1					1	
Кифосколиоз	1		1					1
Всего:	34	23	11	3	2	6	10	13

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. ИФА – интерстициальный фиброзирующий альвеолит. ЛГ – легочная гипертензия.

лезни легких, представляет интерес их более подробная характеристика (табл. 8).

В представленной характеристике этих больных обращает на себя внимание то, что это в основном мужчины старше 60 лет, с сверхдлительным стажем курения, в результате которого развилась хроническая обструктивная болезнь легких IV стадии, осложнившаяся легочной гипертензией и тяжелой хронической дыхательной недостаточностью с выраженной гипоксемией, что стало основанием наряду с базисной терапией основного заболевания применить длительную кислородную терапию в домашних условиях. Ее продолжительность была от 15 дней до 4,4 года. Включение этой терапии в программу лечения и реабилитации больных позволило увеличить толерантность к физической нагрузке, уменьшить одышку, улучшить качество жизни, замедлить прогрессирование развившихся осложнений, число обострений и госпитализаций в связи с этим, снизить нагрузку как на медицинских работников, так и на членов семей по уходу и лечению тяжелых больных, в какой-то степени адаптировать пациентов к тяжелому течению болезни и показать пациенту возможность жить с этим недугом и, наконец, увеличить продолжительность их жизни. Так, по нашим данным, выживаемость больных хронической обструктивной болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью (в лечении которых использовалась длительная кислородная терапия) до года составила 91%, 2-летняя выживаемость – 62,5%, 3-летняя – 55,5% и 4-летняя – 35%, что вполне сопоставимо с данными J. Zielinski и соавт. (1998): 4-летняя выживаемость больных составила 32,6%.

Если суммировать данные многочисленных исследований, то можно выделить следующие эффекты длительной кислородной терапии:

- снижение летальности (*уровень доказательности A*);
- обратное развитие и предотвращение прогрессирования легочной гипертензии (*уровень доказательности A*);
- уменьшение одышки и повышение толерантности к физической нагрузке (*уровень доказательности C*), улучшение адаптации больного в семье, повышение степени самообслуживания, в результате чего становится возможной более активная помощь членам семьи в домашней работе, что, естественно, поднимает самооценку больного;
- снижение уровня гематокрита (*уровень доказательности A*);
- улучшение функции и метаболизма дыхательных мышц (*уровень доказательности C*);

Таблица 8

Показатели больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	Числовые данные
Возраст, годы	67,3
Мужчины, %	86,4
Стаж курения, годы	47,4
ХОБЛ, IV стадия, %	100
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	50,22
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	37,98
SaO <sub>2</sub> , %	81,25
СДЛА, мм рт. ст.	53,25
Продолжительность ДКТ, мес	0,5–53

Примечание. СДЛА – среднее давление в легочной артерии. ДКТ – длительная кислородная терапия.

- улучшение психологического состояния пациента (*уровень доказательности C*);
- снижение частоты госпитализаций (*уровень доказательности C*);
- замедление скорости ухудшения показателей функции внешнего дыхания;
- снижение гипоксемии, увеличение доставки кислорода к тканям и уменьшение тканевой гипоксии;
- уменьшение полицитемии снижает риск осложнений в виде тромбоза сосудов и тромбоэмболии ветвей легочной артерии.
- сокращение числа случаев внезапной смерти в ночное время;
- улучшение сна в ночное время и соответственно уменьшение дневной сонливости;
- повышение качества жизни пациентов;
- снижение материальных затрат государства на лечение больного с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью за счет сокращения частоты госпитализаций, вызовов участкового врача на дом и бригад скорой помощи.

Таким образом, длительная кислородная терапия при строгом соблюдении показаний и противопоказаний, режима кислородной терапии и соблюдении техники безопасности, достижении высокого комплаенса к этой терапии пациента и членов его семьи, проведении наряду с кислородотерапией всего комплекса лечения основного заболевания и его осложнения — хронической дыхательной недостаточности является высокоэффективным методом лечения, позволяющим повысить качество жизни пациента и максимально ее продлить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Влияние длительной кислородотерапии на легочную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты 6-летнего проспективного исследования // [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)
2. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // [www.ossn.ru](http://www.ossn.ru)
3. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект. 1998. С. 249-274.
4. Баскакова А.Е. Длительная кислородотерапия на дому при тяжелой дыхательной недостаточности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. С. 58.
5. Зарембо И.А., Жукова Т.Н., Киселева Е.А., Карлова Л.Н., Ухварина Н.И., Кочергина Т.А., Конев В.Г., Андреева Н.К., Логвинова Е.А., Цветкова Л.Н. Брон-

- хлегодочная патология в пульмонологическом отделении Госпиталя для ветеранов войн (Санкт-Петербург). Пневмология в пожилом и старческом возрасте. Руководство для врачей. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: МедМассМедиа. 2005. С. 67-103.
6. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Этюды критической медицины, т. 2. Петрозаводск: Изд. ПГУ. 1996. 488 с.
7. Маркин А.В., Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И. Длительная кислородотерапия у больных с хронической дыхательной недостаточностью. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2002. С. 142.
8. Олейникова А.М., Скалозуб Е.А., Цеймах И.Я. и соавт. Длительная кислородотерапия на дому у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью. 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2002. С. 142.
9. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.). Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера. 2005. 96 с.
10. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. Под ред. А.Г. Чучалина. Составители: Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. М., 2004. 61 с.
11. Чучалин А.Г., Третьяков А.В., Сахарова Г.М. и соавт. Длительная кислородотерапия в домашних условиях: Методические рекомендации для врачей № 96/55. М., 1996. 14 с.
12. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. № 152. P. 77-120.
13. Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy // *Thorax.* 1987. № 42. P. 105-110.
14. Kampelmacher M.J., Lammers J.S. Long-term oxygen-therapy COPD: Diagnosis and treatment. Amsterdam. 1996. P. 103-108.
15. Okubadejo A.A., Paul E.A., Jones P.W., Wedsicha J.A. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia // *Europ. Respir. J.* 1996. Vol. 9. P. 2335-2339.
16. Saunder Ph., Grillier L.A., Noir V. et al. Analysis of patients under long-term oxygen therapy at home by concentrator // *ANTADIR Abstracts.* Paris, 1994. P. 19-20.
17. Sherill D.L., Lebowitz M.D., Burrous B.B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Chest Med.* 1990. Vol. 11. P. 375-387.
18. Tarpy S.P., Celli B.R. Long-term oxygen therapy // *New Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 710-714.
19. Vermeire P. The health burden of COPD. European Respiratory Society. Congress. Stockholm, 1996. P. 4-5.
20. Wilke A., Zielinsky J., Tobiasz M. et al. Evolution of COPD patients on long-term oxygen therapy at home. Working-group on LTOT International Union against Tuberculosis and Lung Disease // *ANTADIR Abstracts.* Paris, 1994. P. 23.
21. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J.J., Ambrosino N., Braghiroli A., Dolensky J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch // Chest Dis.* 1997. № 52. P. 43-47.
22. Zielinski J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I., Sliwinsky P., Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study // *Chest.* 1998. № 113. P. 65-70.

Поступила 26.03.2009

**СРОЧНО В НОМЕР**

УДК 616.12 – 008:612.67

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ  
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ РИСКА  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

**Ю.И. Журавлев, Г.И. Назаренко, В.В. Рязанов, Е.Б. Клейменова<sup>1</sup>**

*Медицинский центр Банка России,*

*Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН*

Обследован 131 пациент с диагнозом ИБС, верифицированным при коронарографии, и 159 человек – контрольная группа. Традиционные факторы риска оценивали по общепринятой методике и рассчитывали риск по шкале Framingham, PROCAM, SCORE. В исходную информацию о каждом пациенте включались: традиционные факторы риска, лабораторные показатели, данные инструментального исследования, генетические маркеры. Полученные данные анализировались при помощи системы «Распознавание», которая для решения задач прогноза использует различные подходы и алгоритмы теории распознавания по прецедентам. Прогностическая эффективность общепринятых алгоритмов для оценки риска ИБС недостаточна. Прогнозирование с использованием методов теории распознавания позволяет оптимизировать количество изучаемых признаков (и соответственно количество исследований для определения коронарного риска) и формировать решающие правила. Использование комплекса различных методов прогнозирования позволяет повысить точность прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Система «Распознавание» позволяет объединить данные комплексного обследования в единую прогностическую модель риска ИБС. Разработанный комплекс лабораторно-инструментальных исследований может быть рекомендован для уточнения риска ИБС в сомнительных случаях. Прогнозирование методами распознавания по прецедентам может быть использовано для стратификации риска и поддержки принятия оптимальных решений о профилактике.

*Ключевые слова: ИБС, традиционные факторы риска, лабораторные маркеры, структурные маркеры атеросклероза, генетические маркеры, полиморфизм генов, прогнозирование, теория «Распознавание»*

*Key words: association of gene polymorphisms with, myocardial infarction, treatment, of cardiovascular disease, «Recognition» theory*

<sup>1</sup> Клейменова Елена Борисовна, Вычислительный центр им. А.А. Дородницына. Тел.: (495)676-8-31  
e-mail: kleymenova@gmail.com.

Прогресс в понимании факторов риска за последние 50 лет привел к осязаемому снижению смертности от ИБС. Однако заболеваемость ИБС в последние годы сохраняется на стабильном уровне, поднимая вопросы об эффективности действующих профилактических стратегий [1]. В результате растет интерес к новым стратегиям профилактики и скрининга. Два различных, но взаимодополняющих подхода используется для профилактики ИБС [1]. Популяционная стратегия направлена на перераспределение факторов риска в популяции в целом на более низкий уровень. Альтернативная профилактическая стратегия называется стратегией «высокого риска», которая подразумевает оценку уровня риска и применение лечебных мероприятий у конкретных пациентов с уровнем риска выше порогового. Существуют методы оценки 10-летнего риска коронарных событий [2]:

1. Диаграммы/таблицы риска (таблицы Sheffield, SCORE)
2. Шкалы риска (Framingham, Procam)
3. Алгоритмы с использованием компьютерных программ
  - модель пропорционального риска Кокса (Procam)
  - распределение Вейбулла (Framingham)
  - нейросетевые модели (Procam)

В России в соответствии с рекомендациями ВНОК индивидуальное определение фатального риска, т. е. возможности умереть от ИБС, атеросклероза периферических и мозговых артерий у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний в ближайшие 10 лет, проводится по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). В настоящее время разработана аналогичная таблица для российской популяции с учетом данных национальной статистики и особенностей распространения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Основная проблема современных алгоритмов состоит в том, что в них используются математические допущения относительно взаимоотношений между отдельными переменными. В результате более сложные (более высокого порядка) связи могут быть пропущены, приводя к утрате прогностической информации. Нейросетевые модели являются попыткой моделирова-

ния способности человеческого мышления [3]. Человеческий мозг рассматривается как множество элементарных элементов — нейронов, соединенных друг с другом многочисленными связями. Преимущество нейросетевых моделей состоит в отсутствии жестко детерминированных связей между переменными. Нейросетевая модель риска предложена в исследовании PROCAM, в котором показаны ее преимущества по сравнению с оценкой пропорционального риска Кокса [2]. Однако эта модель имеет экспериментальный характер и не рекомендована для практического применения.

Любая статистическая модель использует понятия «случайных событий», в то время как взаимосвязи между различными параметрами исследуемых объектов или явлений детерминированы [3]. Само применение статистических методов подразумевает определенное число наблюдений для обоснованности конечного результата, т. е. в ситуациях анализа в принципе непредставительных данных или на этапах начала накопления данных статистические подходы становятся неэффективными как средство анализа и прогноза. Многочисленность анализируемых факторов, приближенность оценки данных требует привлечения математических методов и компьютерных средств, которые позволили бы анализировать имеющийся слабо формализованный материал и результативно использовать его для поддержки принятия решений по диагностике и профилактике у конкретного пациента. Весьма перспективным представляется применение методов математической теории распознавания по прецедентам [3]. Данные подходы не требуют наличия математических моделей заболеваний, а в качестве исходной информации используют лишь признаковое описание прецедентов.

Цель исследования — сравнить прогностическую значимость традиционных алгоритмов для оценки риска ишемической болезни сердца (ИБС) и алгоритмов математической теории распознавания по прецедентам, реализованных в системе «Распознавание».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 131 пациент с ИБС: 85 (64,9%) мужчин и 46 (35,1%) женщин. Средний возраст

составил  $57,1 \pm 9,2$  года. У 66% обследованных пациентов был инфаркт миокарда, у 21% – нестабильная стенокардия в анамнезе, 13% перенесли стентирование и аортокоронарное шунтирование. Определяли традиционные факторы риска ИБС: артериальная гипертензия (систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст.), гиперхолестеринемия ( $>5,2$  ммоль/л и/или прием гиполипидемического препарата), сахарный диабет (глюкоза в сыворотке натощак  $\geq 7$  ммоль/л, гликозилированный гемоглобин A1  $\geq 6,5\%$  или прием сахароснижающего препарата), ожирение (индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и курение ( $\geq 10$  сигарет в день). У всех пациентов изучен семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний. Семейный анамнез считали положительным при наличии у родственников I степени родства инфаркта, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте моложе 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин или при наличии более одного родственника с ИБС, особенно женского пола [4].

**Выбор полиморфизмов генов.** Для исследования было выбрано 27 генов-кандидатов, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС. Эти гены участвуют в различных механизмах развития ИБС: липидный обмен, артериальная гипертензия, сосудистый тонус, агрегация тромбоцитов, тромбообразование, воспаление, углеводный обмен, гипергомоцистеинемия. Учитывалось расположение генов в экзонах или промоторных участках ДНК, что предполагает изменение функции или экспрессии кодируемого белка. Было изучено 29 полиморфизмов в 27 генах, которые имеют отношение к различным звеньям патогенеза ИБС:

- нарушения липидного обмена: *ApoE* ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ), *ApoCIII* (S1/S2), *PONI* (Gln192Arg)
- эндотелиальная дисфункция и воспаление: *ecNOS* (4/5), *NOS1* (n10/n14), *TNF- $\alpha$*  ( $-238G > A$ ,  $-308G > A$ ), *FGF* (455G > A)
- артериальная гипертензия: *AGT* (M235T), *ACE* (I/D), *AGTRI* (H66A > C), *AGTR2* (3123 C > A), *BKR2* ( $-58 T > C$ ), *REN* (19-83G > A), *ADRB1* (R389G), *ADRB2* (48A > G и 81C > G)
- тромбообразование и нарушение агрегации тромбоцитов: *FV* (R506Q), *FII* (20210G > A), *PAI-1* (4G/5G), *PLAT* (I/D), *GPIIIa* (196T > C), *FGF* (455G > A)
- гипергомоцистеинемия: *MTHFR* (677C > T), *MTRR* (66A > G)
- инсулинорезистентность: *PPAR- $\alpha$*  (2528G > C), *PPAR- $\gamma$*  (34C > G), *PPAR- $\delta$*  (+294T > C), *UCP2* (G866A), *DQBI* (201/302).

Венозную кровь брали натощак в количестве 10 мл в стандартные одноразовые пробирки, содержащие EDTA KE/2,7 мл. В работе использовали образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови. Полиморфизм генов исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетические исследования выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург).

**Биохимические исследования.** Сывороточные маркеры воспаления не исследовались в остром периоде инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Пациенты не принимали антикоагулянты. Липидный профиль, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) определяли в сыворотке крови турбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA-1650, Bayer. Уровень гомоцистеина в сыворотке определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Centaur, Bayer. Для определения D-димера использовали фотометрическую регистрацию агглютинации латексных частиц на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring. Фибриноген определяли по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме (метод Клауса) на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring.

**Инструментальные исследования.** Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнялось на приборе Logic-9, GE с использованием многочастотного линейного ультразвукового датчика 10L. Толщину комплекса интима-медиа измеряли по стандартному протоколу на 3 уровнях билатерально: в области бифуркации общей сонной артерии, на 1 см ниже бифуркации и на внутренней сонной артерии, согласно методике P. Pignoli [5]. Степень стеноза при эксцентрических бляшках оценивали по диаметру внутреннего просвета артерии, при полуциркулярных и циркулярных бляшках – по площади. Мультиспиральная компьютерная томография сердца выполнялась на компьютерном томографе Light Speed, GE. Протокол исследования: толщина среза 2,5 мм в сегментарном режиме при задержке дыхания на вдохе и частоте сердечных сокращений 60-80 уд/мин. Расчет кальциевого индекса проводился на рабочей станции AW 4.1, GE. Для количественной оценки использовалась шкала Agatston. Общий кальциевый индекс – сумма показателей, полученных при анализе 4 основных коронарных артерий, в норме этот индекс = 0. ЭхоКГ выполнялась широкополосным фазированным датчиком на ультразвуковом приборе

ре iE33, Philips, по стандартному протоколу. Гипертрофия левого желудочка оценивалась из парастернального доступа по длинной оси. Измерялась толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки в средней трети левого желудочка в М-режиме в диастолу. Учитывалось максимальное значение. Гипертрофию левого желудочка устанавливали при толщине стенки  $>11$  мм.

*Статистический анализ.* Способность данных исследования прогнозировать сердечно-сосудистые заболевания оценивалась с помощью характеристической кривой ( $A_{ROC}$ ). Для сравнения различных алгоритмов рассчитывалась площадь под кривой (AUC ROC). В литературе приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели [6] (таблица):

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

Для количественного сравнения AUC ROC рассчитывался индекс «Z» (J. Hanley, 1983) [6]. Индекс «Z»  $\geq 1,96$  свидетельствует о том, что различия между площадями под характеристической кривой достоверны.

Статистический анализ проводили при помощи компьютерных программ SPSS 12,0 for Windows (Chicago IL, USA) и SAS JMP7 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

*Анализ данных методами теории распознавания.* Полученные данные подвергались анализу при помощи системы «Распознавание» [7,8]. Данная система позволяет по обучающей выборке построить оптимальные алгоритмы для автоматической классификации (прогноза) состояний произвольных новых пациентов по их признаковому описанию. В процессе построения алгоритма классификации (обучения) выявляются причинно-следственные связи между признаками и исходами, оцениваются факторы риска, находятся типичные ситуации и другие характеристики задачи прогноза.

Для решения задач прогноза использовались различные основные подходы и алгоритмы теории распознавания по прецедентам:

- Статистические алгоритмы распознавания (метод  $k$ -ближайших соседей, линейный дискриминант Фишера).

- Алгоритмы распознавания, основанные на построении разделяющих поверхностей (линейная машина, метод опорных векторов).

- Логические методы распознавания (тестовый алгоритм [9], вычисление оценок по системам логических закономерностей [8,11], бинарные решающие деревья [10]).

- Распознавание коллективами алгоритмов.

В исходную информацию о каждом пациенте включались следующие параметры — традиционные факторы риска, лабораторные показатели, данные инструментального исследования, генетические маркеры. Генотип оценивался в виде двух моделей: доминантной (комбинация вариантной гомозиготы и гетерозиготы по сравнению с нормальной гомозиготой) и рецессивной (вариантная гомозигота по сравнению с комбинацией нормальной гомозиготы с гетерозиготой). Таким образом, для каждой группы пациентов (пациенты с ИБС и контрольная группа) была сформирована база клинических данных по результатам проведенного исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные исследований подтвердили прогностическую ценность ряда дополнительных биомаркеров для стратификации риска [1,12]. Они могут быть использованы для пересмотра категории риска в сторону его повышения. Все дополнительные биомаркеры можно разделить на две группы [12]:

- Ранние (доклинические) биомаркеры риска (генетические маркеры, липопротеин (а), гомоцистеин).
- Биомаркеры уже существующего заболевания (кальциевый индекс при МСКТ, увеличение толщины комплекса интимы-медиа при дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий, hsCRP)

Если генетические маркеры свидетельствуют о предрасположенности к ИБС уже с момента рождения, структурные маркеры атеросклероза сами по себе — повод для пересмотра категории риска. Исследованные нами генетические маркеры ассоциируются с атеросклерозом. Наследственный анамнез ИБС — самостоятельный фактор риска. Полиморфизмы генов, участвуя в патогенезе заболевания, определяют фенотипические проявления атеросклероза. При анализе генетических маркеров с помощью системы «Распознавание» удалось выбрать генотип, оптимальный для прогнозирования. Из дальней-

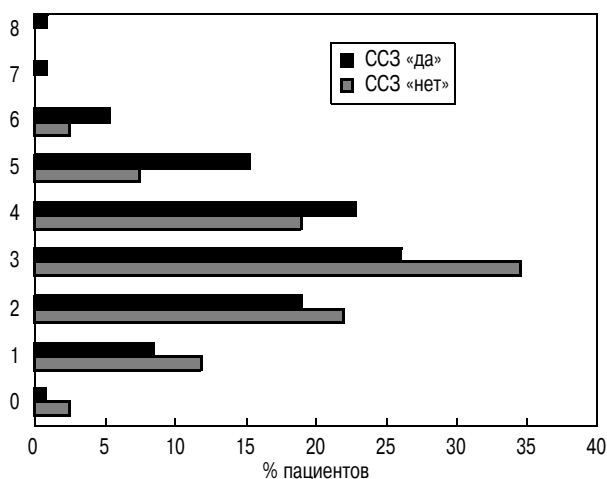


Рис. 1. Генетический индекс пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в контрольной группе.

шего рассмотрения исключались генотипы, которые имели близкие к нулевым оценки информативности по мнению метода «логические закономерности» и не имели содержательного толкования. На основании проведенного анализа для расчета генетического индекса из 29 полиморфизмов были отобраны 15 полиморфизмов, перечисленных ниже:

- нарушения липидного обмена: *ApoE4* ε4 аллель, *ApoCIII* 3238 (G/G), *PONI* Gln192Arg (Gln/Arg + Arg/Arg)
- эндотелиальная дисфункция и воспаление: *ecNOS* (4/4), *TNFα* G 238A (G/A+A/A), *FGF* G 455A (AA)
- артериальная гипертензия: *ACE* D аллель
- тромбообразование и нарушение агрегации тромбоцитов: *FV* R506Q (G/A + A/A), *FII* G 20210A (GA + AA), *PAI* 4G/4G, *GPIIIa* T 196C (T/C + C/C) *FGF*(455G > A)
- гипергомоцистеинемия: *MTHFR* C 677T (TT)
- инсулинорезистентность: *PPAR-δ* T 294C (T/T + T/C), *PPAR-α* G 2528C (G/C + C/C) *UCP2* G866A (G/G + G/A).

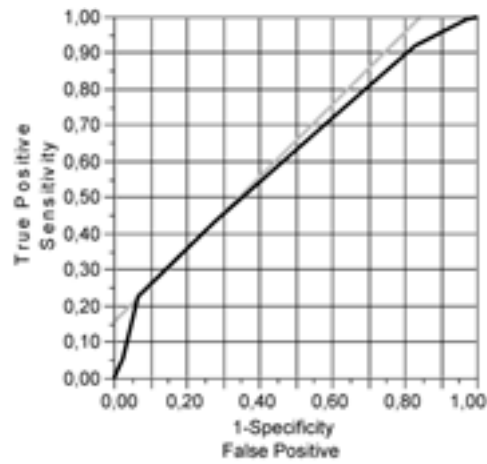
Для каждого пациента рассчитывался индивидуальный генетический индекс, представляющий собой суммарное количество имеющихся полиморфизмов + семейный анамнез. Показатели индивидуального генетического индекса колебались от 0 (отсутствие полиморфизмов генов и семейной отягощенности) до 8. Взаимосвязь генетического индекса с частотой ИБС представлена на рис. 1. Анализ, выполненный с помощью логистической регрессии, выявил неза-

висимую ассоциацию генетического индекса с сердечно-сосудистыми заболеваниями с поправкой на традиционные факторы риска ( $p = 0,0002$ ). Отношение шансов составило 2,03, что превышает показатели для большинства отдельных маркеров (рис. 2).

AUC ROC для генетического индекса составила 62% (см. рис. 2). На рис. 3 представлено дерево регрессии с использованием индекса Фреммингема и генетического индекса для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанный по данным нашего исследования с помощью статистической программы SAS JMP7. Оптимальные точки разделения и порядок обследования оптимизирован с учетом статистической значимости показателей. Структура дерева определяется рекурсивным делением обследованных пациентов на подгруппы с использованием специального алгоритма. Каждое деление производится таким образом, чтобы максимально различать показатели в группах, т. е. последовательно выбирается самый сильный фактор риска для изучаемых клинических исходов. Начальная точка разделения (оптимальный порог отсечения) для риска Фреммингем – 6 % (см. рис. 2), вторая точка – генетический индекс – 5. У пациентов с индексом  $\geq 5$  следующий порог отсечения для риска Фреммингем – 16%, у пациентов с индексом  $< 5$  – 21%, что свидетельствует о недооценке риска сосудистых осложнений преимущественно у пациентов в группе среднего риска 10–20%. Именно в этой группе целесообразны генетические исследования. Оптимальная точка разделения генетического индекса  $\geq 5$  для оценки риска коронарных событий. Таким образом, для построения эффективной модели скрининга необходимо учитывать не только диагностическую ценность используемых методов, но и последовательность диагностического поиска, а также порог чувствительности изучаемых показателей.

На сегодняшний день, по литературным данным, заслуживающим доверия, сообщается об ассоциации с атеросклерозом по крайней мере 150 полиморфизмов в 80 генах [12]. Поскольку распространенность полиморфизмов достаточно высока, большинство пациентов имели различные комбинации аллелей риска. Оценить количественно риск отдельных комбинаций не пред-





	Пациенты с ИБС	Контроль
Шкала Framingham	<p>AUC ROC=62%</p>	<p>AUC ROC=77%</p>
Шкала PROCAM	<p>AUC ROC=56%</p>	<p>AUC ROC=79%</p>
SCORE	<p>AUC ROC=63%</p>	<p>AUC ROC=72%</p>

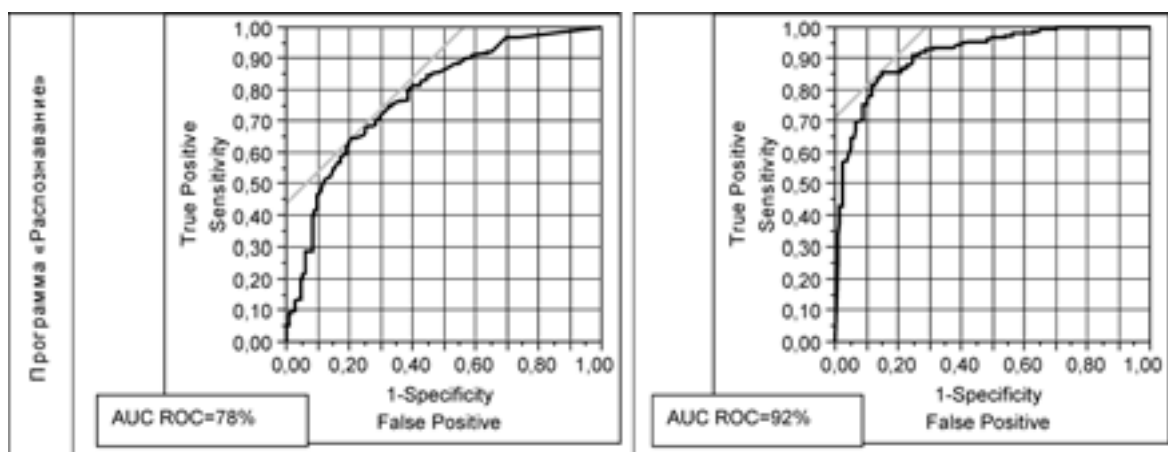


Рис. 2. Характеристическая кривая для модели риска с использованием генетического индекса

\* Sensitivity – чувствительность, True positive – истинно положительный.

\*\* 1-Specificity – 1-специфичность, False positive – ложноположительный.

ставлялось возможным из-за недостаточного количества наблюдений. Однако мы смогли проследить тенденцию: у пациентов с ИБС чаще встречаются комбинации из 4 полиморфизмов и более по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе больше пациентов, у которых отсутствуют полиморфизмы исследованных генов. Таким образом, увеличение количества заинтересованных генов приводит к повышению риска ИБС. Изучение генетического риска при комплексных заболеваниях – сложная проблема ввиду их полигенной природы и незначительного вклада отдельных генов, что объясняет разноречивые данные исследований [13,14]. С увеличением количества исследованных генов растет число их возможных комбинаций, что значительно затрудняет их изучение

методами традиционной статистики. Кроме того, для стратификации риска необходима интеграция генетической и фенотипической информации в прогностическую модель. Оптимально стратификация риска – создание модели, учитывающей генетический риск и фенотипические проявления одновременно, что значительно улучшает ее качество. Однако некоторые гены могут влиять на факторы риска, уже входящие в алгоритм.

**Сравнение прогностической эффективности различных алгоритмов.** Мы сравнили прогностическую значимость общепринятых алгоритмов (Framingham, PROCAM, SCORE) на изучаемой выборке пациентов. Для количественного определения диагностической ценности различных алгоритмов рассчитывалась площадь под характеристической кривой (AUC ROC). AUC ROC для риска Framingham составила  $0,73 \pm 0,04$  и была сопоставима с AUC ROC для PROCAM ( $0,75 \pm 0,04$ ), т. е. добавление дополнительных факторов риска не улучшило значимо диагностическую эффективность скрининга. В основу современных алгоритмов положены данные эпидемиологических исследований, выполненных на определенной популяции. Существуют этнические и территориальные различия в уровне заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что требует коррекции при использовании общепринятых алгоритмов. Разработчики алгоритма PROCAM предлагают калибровать результат расчета риска, учитывая данные Всемирной организации

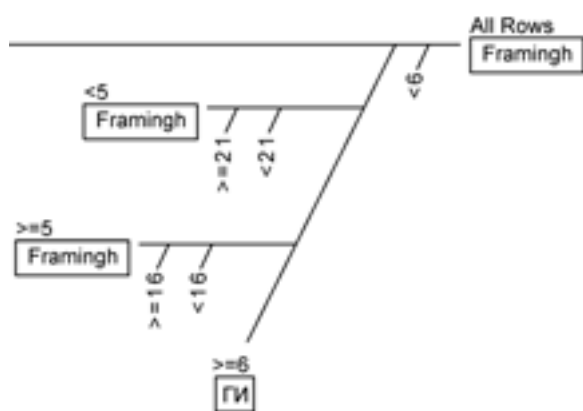


Рис. 3. Построение дерева регрессии (рекурсивное разбиение).

Фремингем\* – 10-летний риск возникновения ССЗ по шкале Фремингем.

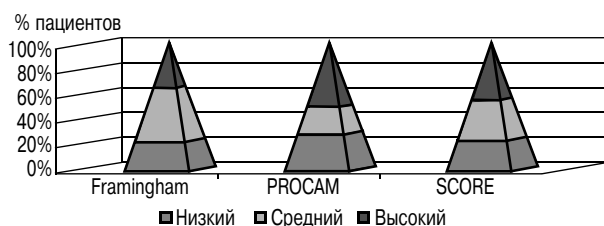


Рис. 4. Оценка коронарного риска у пациентов с ИБС.

здравоохранения. В проекте MONICA (ВОЗ) осуществляется мониторинг трендов сердечно-сосудистых заболеваний в различных странах [16]. Фактор конверсии по шкале риска PROCAM для Москвы (Россия) составляет 1,82 для мужчин и 1,34 для женщин [2, 15].

Мы изучили влияние фактора конверсии на диагностическую значимость риска PROCAM у наших пациентов, что также не привело к заметному улучшению качества диагностики. Однако оценка тяжести риска среди пациентов с ИБС более адекватна по модифицированной шкале PROCAM (рис. 4) У 50,7% пациентов с ИБС риск PROCAM оказался >20%, в то время как для риска Фремингем этот показатель составил всего 34,8%, а для оценки риска по таблицам SCORE – 45%. Однако все три алгоритма не дооценили риск у 49,3, 65,2 и 55% пациентов соответственно.

Затем мы сравнили прогностическую значимость стандартных алгоритмов с точностью прогноза, полученного с применением системы «Распознавание». Различные математические алгоритмы оценивают процент правильных решений по двум классам: I класс – контрольная группа, 2 класс – пациенты с ИБС (см. рис. 2).

Различные математические алгоритмы оценивают процентом правильных решений по двум классам: I класс – контрольная группа, II класс – пациенты с ИБС (см. рис. 2).

При сравнении AUC ROC для риска Framingham и PROCAM индекс Z составляет 0,44 (<1,96), что свидетельствует об отсутствии значимых различий между двумя алгоритмами, несмотря на введение поправки для изучаемой популяции. AUC ROC, полученная при анализе данных прогнозирования в программе «Распознавание», составляет 92% по I классу (контрольная группа) и 78% по II (пациенты с ИБС), что значительно улучшало качество прогноза по

сравнению со стандартными алгоритмами (индекс Z составляет  $3,26 \geq 1,96$ ,  $p < 0,05$ ).

Обращает внимание более низкий процент правильных решений у пациентов с ИБС, что свойственно всем проанализированным методам. В клинической практике наличие ИБС и ее эквивалентов является критерием, который автоматически относит пациентов к высокой категории риска. Нашей основной задачей является не ретроспективная оценка коронарного риска, а адекватное его прогнозирование у здоровых. Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении качества прогноза при использовании программы «Распознавание».

Для принятия решений о медикаментозной профилактике у пациента хотя бы один раз в жизни должен быть применен полный алгоритм для оценки коронарного риска. В последней редакции руководства Национального института сердца, легких и крови (2004) (АТР III) [17] были расширены показания для применения гиполипидемических препаратов и изменен целевой уровень холестерина. Стратификация риска в этом руководстве основана на комбинации оценки риска по шкале Фремингем и традиционных факторов риска. Традиционные факторы риска в соответствии с этим руководством, по сути дела, учитываются дважды. С одной стороны, учитывается количество факторов риска, с другой – на основании этих же факторов риска количественно рассчитывается 10-летний риск коронарных событий по шкале Фремингем [12]. Фремингемская шкала риска не может быть универсальной для всех популяций. Например, в Германии показано, что эта шкала переоценивает риск коронарных событий почти в 2 раза [11]. Кроме того, следует иметь в виду, что проведение проспективных эпидемиологических исследований, таких как Framingham и PROCAM, практически невозможно, так как многие пациенты принимают статины, аспирин, гипотензивные препараты, модифицирующие риск. Отмена этих препаратов по этическим соображениям не возможна. Наиболее эффективный путь адекватной стратификации риска ИБС – использовать алгоритм, пригодный для изучаемой популяции. Внедрение компьютерных систем делает реальным перевод на качественно новый уровень системы разработки методик прогнозиро-

вания, основанных на современных математических методах анализа данных и распознавания, и создает предпосылки для внедрения сложных прогностических алгоритмов в широкую клиническую практику.

### ВЫВОДЫ

1. Использование комплекса различных методов прогнозирования позволяет повысить точность прогноза сердечно-сосудистых осложнений.

2. Прогнозирование с использованием методов распознавания по прецедентам позволяет оптимизировать количество изучаемых признаков и соответственно количество исследований для оценки коронарного риска.

3. Система «Распознавание» позволяет объединить данные комплексного обследования пациентов в единую прогностическую модель риска ИБС. Прогнозирование методами распознавания по прецедентам может быть использовано для стратификации риска и поддержки принятия оптимальных решений о профилактике.

4. Генетический индекс, представляющий собой суммарное количество имеющихся аллелей риска + семейный анамнез, является количественным критерием, позволяющим комплексно оценить риск ИБС по данным генетического тестирования.

### ЛИТЕРАТУРА

- De Lemos J.A. Biomarkers in Heart Disease. P. 238.
- Pocket Guide to Prevention of Coronary Heart Disease (2003). The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease in collaboration with the International Atherosclerosis Society.
- Журавлев Ю.И., Рязанов В.В. с соавт. «Распознавание». Математические методы. Программная система. Практические применения. М.: ФАЗИС, 2006. С. 176.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. 1998. № 97. P. 1837-1847.
- Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation*. 1986. № 74. P. 1399-1406.
- Hanley J.A., McNeil B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases // *Radiology*. 1983. № 148. P. 839-843.
- Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М.: Магистр. 1998. 420 с.
- Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В. «Распознавание». Математические методы. Программная система. Практические применения. М.: ФАЗИС, 2006. С. 179.
- Дмитриев А.Н., Журавлев Ю.И., Кренделев Ф.П. О математических принципах классификации предметов и явлений. Сб. «Дискретный анализ». Вып. 7. Новосибирск, ИМ СО АН СССР. 1966. С. 3-11. 4.
- Донской В.И., Башта А.И. Дискретные модели принятия решений при неполной информации. Симферополь: Таврия, 1992. 166 с.
- Рязанов В.В. Логические закономерности в задачах распознавания (параметрический подход) // *Журн. вычислительной математики и математической физики*. 2007. Т. 47. № 10. С. 1793-1808.
- Assman G., Cullen P. et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. An Expert Panel Report, Munich, August 27, 2004 // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005. № 15. P. 373-381.
- Nishihama K, Yamada Y, Matsuo H. et al. Association of gene polymorphisms with myocardial infarction in individuals with or without conventional coronary risk factors // *Intern. J. Molec. Med.* 2007. № 19. P. 129-141.
- Arnett D.K, Baird A.E, Barkley R.A. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart association Council on epidemiology and prevention, the Stroke Council, and Functional genomics and Transnational biology interdisciplinary working group // *Circulation*. 2007. № 115. P. 2878-2901.
- Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T. et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients with Coronary Heart Disease // *J. Amer. Med. Assoc.* 2003. № 290. P. 898-904.
- Tustall-Pedoe H. et al. WHO MONICA PROJECT // *Lancet*. 1999. № 353. P. 1547-1557.
- Grundy S.M, Cleeman J.I, Bairrey Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines // *Circulation*. 2004. № 110. P. 227-239.

Поступила 22.05.2009

## УЛУЧШЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТАЦИОНАРОВ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.М. Лукашев<sup>1</sup>

Городская клиническая больница № 60, Москва

Улучшение деятельности лечебно-профилактических учреждений возможно только путем комплексного решения проблем по всем направлениям функционирования учреждения. Особенно это касается стационаров гериатрического профиля. В основу должны быть положены такие факторы, как организационная структура и организационно-правовая форма медицинского учреждения, а также нормативно-правовая база и постоянная оптимизация деятельности стационара. В составе направлений, которые необходимо разрабатывать в крупных стационарных лечебно-профилактических учреждениях должны присутствовать: юридическая защита медицинского учреждения; организационное планирование деятельности, анализ лечебно-диагностической деятельности и состояние внутреннего контроля в учреждении; организационно-методическая работа; ознакомление с опытом организационно-методической работы других лечебно-профилактических учреждений; внутренний документооборот для упорядочения организационной структуры; этика и психология делового общения; управление персоналом.

*Ключевые слова: стационар гериатрического профиля, улучшение деятельности*

*Key words: hospital geriatric, the medical profession*

После длительного периода недостаточного внимания к нуждам медицины общество в целом и государство, в частности, начинает понимать, что медицина является одним из самых важных социальных институтов. Однако в здравоохранении накопилось значительное число проблем, которые нельзя решить быстро и одним мероприятием, нужна планомерная и последовательная работа по преобразованию медицинской отрасли в субъект социальной деятельности, в наибольшей мере соответствующий экономическим реалиям.

<sup>1</sup> Лукашев Александр Михайлович, главный врач ГКБ № 60, канд. мед. наук, ПП123, Москва, Новогиреевская ул., 1. Тел.: (495) 304-29-17.

В отличие от экономической оценки в других отраслях народного хозяйства, возможный экономический эффект в здравоохранении обеспечивается опосредованно – улучшением состояния общественного здоровья, как указывает И.Ш. Мухаметзянов [1]. Применительно к программе лечения гериатрических пациентов – длительного, неоднократного, когда нередко не достигается их полного выздоровления, можно говорить только о снижении затрат на лечение при сохранении или повышении качества жизни пациента, а критерием медицинской эффективности деятельности гериатрического лечебно-профилактического учреждения может быть только показатель выживаемости больных с сохранением или улучшением качества жизни.

Экономическая эффективность деятельности учреждения определяется рациональным использованием выделенных финансовых средств и представляет собой соотношение экономического эффекта к затратам на его достижение.

Улучшение деятельности лечебно-профилактического учреждения возможно только на пути комплексного решения проблемы, т. е. поступательного движения по всем направлениям функционирования учреждения. Особенно это касается крупных специализированных стационаров, в частности, гериатрического профиля. Во главу угла должны быть положены такие факторы, как организационная структура и организационно-правовая форма медицинского учреждения, а также нормативно-правовая база и постоянная оптимизация деятельности стационара. В составе направлений, которые необходимо разрабатывать, организуя работу крупных стационарных лечебно-профилактических учреждений, должны присутствовать:

- Юридическая защита медицинского учреждения
- Организационное планирование деятельности лечебно-профилактического учреждения
- Анализ лечебно-диагностической деятельности и состояние внутреннего контроля в лечебно-профилактическом учреждении
- Организационно-методическая работа в медицинском учреждении
- Ознакомление с опытом организационно-методической работы других лечебно-профилактических учреждений
- Внутренний документооборот медицинского учреждения для упорядочения организационной структуры
- Этика и психология делового общения
- Организация информационных потоков в медицинском учреждении
- Управление персоналом и особенности мотивации

Возникновение проблем юридической защиты связано с тем, что изменение законодательной базы привело к возможности перенесения на медицинских работников всей ответственности за неблагоприятный исход лечения без учета внешних обстоятельств. Поэтому желательно не только наличие в лечебно-профилактическом учреждении юридической службы, но и постоянное повышение правовой грамотности медицинских работников, преимущественно силами указанной службы, а также юридическое просвещение соответствующего контингента пациентов.

Организационно-методическая работа в лечебно-профилактическом учреждении должна базироваться на трех основных положениях: разумное приоритетное планирование, сотрудничество с ведущими научными учреждениями и обмен опытом с другими лечебно-профилактическими учреждениями.

Внутренний документооборот на данном этапе может быть двойным. Некоторые документы, включая финансово-хозяйственные, кадровые материалы, истории болезни пациентов, обязательно должны быть на бумажном носителе, но при этом вся документация должна постепенно переводиться в электронную форму, чтобы ею можно было пользоваться оперативно, в режиме on-line, с применением современных информационных технологий.

Проблема этики и психологии делового общения является весьма важной для любого лечебно-профилактического учреждения, но для специализированных медицинских учреждений гериатрического профиля ее значение трудно переоценить. Необходимо поэтому выстроить программу воспитательного характера для обучения персонала, в особенности среднего и младшего, и неуклонно проводить ее в жизнь.

Информационные потоки лечебно-профилактического учреждения могут быть четко организованы с применением электронных технологий, но простой переход на электронную форму документооборота дела не улучшит, даже замедлит перемещение документов, и для достижения реального улучшения необходимо заложить в основание информационной системы модель переноса информации, которая, в свою очередь, должны базироваться на модели функционирования лечебно-профилактического учреждения.

Анализ лечебной деятельности, показатели работы и внутренний контроль в лечебно-профилактическом учреждении, а также ознакомление с опытом организационно-методической работы ведущих лечебно-профилактических учреждений являются тем оселком, на котором проявляются способности и эрудиция ведущих менеджеров. При этом работают различные модели менеджмента, а особенности медицины достаточно легко учитываются.

Концептуальная база управления больничным персоналом основана на классических теориях, а также на теориях человеческих отношений и человеческих ресурсов.

Управление персоналом, как теоретико-прикладная система, включает цели, функции, организационную структуру, вертикальные и горизонтальные взаимосвязи, а также отношения органов управления здравоохранением, медицинских учреждений и медицинских работников в процессе обоснования, выработки, принятия и реализации управленческих решений.

С этих позиций классифицированы и типологизированы основные подсистемы управления больничным персоналом. В числе этих подсистем: линейное руководство, планирование и маркетинг, наем и учет персонала, трудовые отношения и условия труда, социальное и профессиональное развитие персонала, его мотивация и стимулирование, развитие организационной структуры управления, правовое и информационное обеспечение, основные принципы и методы управления персоналом.

Одно из центральных мест в концептуальных основах управления персоналом отводится решению проблем планирования обучения медицинских работников как внутри и вне организации, так и их самоподготовки. Создавая условия для повышения уровня профессионализма, мотивации, саморегуляции к мобильности работников, механизмы планирования обучения ускоряют адаптационную реакцию персонала к изменяющимся условиям лечебно-диагностической деятельности на рабочем месте и вне его.

В системе повышения профессиональной квалификации ключевое положение занимают инновационные процессы. В авторской трактовке — это процессы преобразования научного знания в области кадровой работы в кадровые нововведения, в ходе которых кадровая инновация вызревает от идеи до конкретного организационного решения, системы, процедуры и др. в практике кадровой работы.

Инновационный процесс цикличен и условно подразделяется на фундаментальные и прикладные научно-исследовательские работы; опытно-конструкторские разработки и освоение новой продукции — лекарственных средств, изделий медицинского назначения.

Нововведения в кадровой работе по управлению больничным персоналом классифицируются по ряду признаков в зависимости:

— от области применения (управление больничным персоналом, кадровое планирование, технологии управления и поведения персонала, оценка результатов деятельности персонала и др.)

— от масштаба использования (региональные, отраслевые, муниципальные, учрежденческие, подразделений);

— от направленности воздействия (социальные слои общества, профессиональные объединения, коллективы организаций, отдельные работники).

Условием нововведений в кадровой работе являются развитие медицинской науки и информации, лечебно-диагностических технологий, общественных отношений, изменение состояния индивидуального и общественного здоровья, а следовательно, и внутренних потребностей организации.

Деятельность по кадровым нововведениям осуществляется на основе разработанных инновационных проектов. Последние можно определить как систему взаимосвязанных целей и программ их достижения посредством комплекса научно-исследовательских, профессионально-производственных, организационно-управленческих, финансовых, коммерческих и других мероприятий, соответствующим образом увязанных по ресурсам, срокам, исполнителям.

Для улучшения показателей работы персонала необходимо применять «антистрессовый подход» в управлении, рассматривая лечебно-профилактическое учреждение как сообщество сознательных, самоуправляющихся и сотрудничающих индивидов. Для этого, среди прочего, необходимо использовать всю палитру механизмов и методов мотивации, известных специалистам, применяя их по научно обоснованным рецептам. С этой целью вероятно стоит рассмотреть возможность введения в крупных лечебно-профилактических учреждениях должности специалиста по человеческим ресурсам, а для небольших лечебно-профилактических учреждений — кооперативное использование таких специалистов.

По данным нашего исследования, основные методические подходы к организации кадрового менеджмента, представленные далее, позволяют решать задачи улучшения управляемости крупным стационарным лечебно-профилактическим учреждением.

Предложено немало теорий и механизмов мотивации, однако в них нет указаний, как выбирать и какие именно виды мотивации использовать в период преобразований и для их усиления.

Цель данной работы — рассмотреть возможность использования моделей мотивации для оптимизации преобразований в организациях.

При этом целевым объектом является не собственно мотивация, а достижение максимальной эффективности преобразований, хотя ясно, что без оптимального выбора мотивации участников эффективно и плодотворно провести преобразование затруднительно.

Источники мотивации можно отыскать в любой ситуации, однако их воздействие нужнее всего и проявляется ярче и четче всего при улучшении лечебной деятельности лечебно-профилактического учреждения, в котором сведены социальные силы, влияющие на состояние процесса изменений. Одной из основных движущих сил является мотивация персонала, поскольку изменение не может происходить или происходить до конца, если мотивация недостаточна.

Реализация преобразований за счет активного мотивационного воздействия может быть осуществлена наиболее успешно в условиях соответствующей благоприятной организационной культуры. Для этого удобно использовать модель организационной культуры «Прогресс в изменениях» (рис. 1).

Модель построена в соответствии с принятым подходом в виде двумерной матрицы в координатах «Склонность к изменениям»–«Стремление к сложной структуре».

Четыре квадранта матрицы модели «Прогресс в изменениях» могут быть представлены следующим образом.

1. «Гибкая система». Высокая склонность к изменениям, низкая сложность структуры. Люди и их группы такого типа или находящиеся в соответствующих обстоятельствах склонны, пусть иногда и против своей воли, действовать в соответствии с обстоятельствами. Они весьма восприимчивы к поступающей извне информации, постоянно ее перерабатывают и делают

выводы, которые реализуют, как только представится для этого мало-мальски пригодная возможность. В этом случае любое мотивационное воздействие для «подстегивания» изменений попадает «на подготовленную почву» и отдача от мотивации близка к максимуму.

2. «Управляемая бюрократия». Высокая склонность к изменениям, высокая сложность структуры. Для людей и групп этого типа характерна увлеченность «изменениями ради изменений», они буквально «живут в этом», поэтому мотивация к изменениям не дает полного результата, и реакция на нее имеет начальную составляющую.

3. «Жесткая система». Низкая склонность к изменениям, низкая сложность структуры. Индивиды поодиночке, их группы и другие объединения стремятся к «простоте» отношений, их устраивает сложившееся упрощенное состояние. Эта категория людей отличается определенной «неразвитостью» социальных инстинктов, которые должны были бы подсказывать им необходимость преобразований и развития, но этого не происходит в связи со сложившейся историей жизни, внешними условиями и полученным образованием. От мотивации отдача не зависит.

4. «Старая система». Низкая склонность к изменениям, высокая сложность структуры. Эта система сопротивляется любым преобразованиям, и наличие мотивации к изменениям вызывает только обратную реакцию. Никакое соображение целесообразности для этих людей не существует, они не считаются ни с какими трудностями, лишь бы сохранить сложившееся «статус-кво».

Такие психологические характеристики до сих пор свойственны если не большей, то во всяком случае значительной части населения страны, и существенная часть «директорского корпуса», в рядах которого только недавно началась убыль пусть и заслуженных, но не очень «мобильных», так называемых красных директоров. Зависимость от мотивации к изменениям имеет свойства обратной функции.

В реальной ситуации, аналогично представлениям Д. МакГрегора о типах людей [3], смешиваются различные категории в соответствующих практическому случаю пропорциях. Иными словами, суммарная отдача будет выглядеть как сумма прямой и обратной функции и константы. Различные соотношения вкладов каждого квадранта могут быть учтены путем соответствующего выбора коэффициентов в формуле.

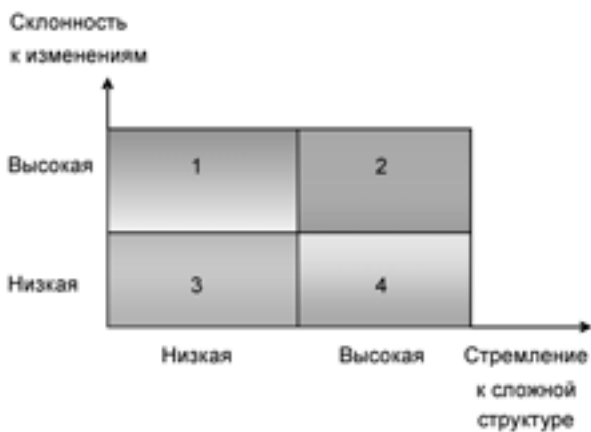


Рис.1. Матрица модели «Прогресс в изменениях».



Сами модели мотивации достаточно многочисленны и довольно часто практикующие менеджеры, даже склонные к использованию идей теоретического менеджмента в своей практике и получающие за счет этого несомненные конкурентные преимущества, не представляют себе всей сложности процесса мотивации, не знают большинства полезных моделей мотивации. Однако практикующие менеджеры обращаются вновь и вновь к мысли о материальном вознаграждении как об основном элементе мотивации. Несколько иной аспект этой проблемы может быть рассмотрен на основе данных В. Завьяловой [4] о числе наших соотечественников, осуществляющих научную деятельность в различных странах мира, от США до Индии.

Ситуация с мотивацией все время варьируется, поскольку этот фактор изменений является одним из наиболее чувствительных к «подвижкам» в окружающей среде. В последние годы стало выясняться, что достаточно высокое влияние на деятельность людей оказывает модель мотивации мнением окружающих. Сформулируем эту модель на основании данных опроса практикующих менеджеров. Для каждого человека очень важно, не каковы его взаимоотношения с другими людьми, как в социальной модели, что соответствует простым формам человеческих отношений, а важен сам факт того, что его высоко ценят другие. В этом смысле положение Вильгельма Оранского «Предпринимая что-либо, я не нуждаюсь в надеждах, упорствуя в своих действиях, не нуждаюсь в успехах», более не актуально. Влияние других людей на индивида усилилось, вероятно, вследствие дальнейшего развития социума, когда люди стали больше зависеть как от результатов труда других людей, так и от самих этих людей. Дополнительную остроту этому явлению придает урбанистический характер развития современной цивилизации, в которой нет места одиночеству, и вследствие скученности и тесноты человек не может остаться один и все время находится «на людях», и их мнение из-за этого становится для него очень важным.

Модель мотивации «тайной», тем, что возникнет после изменений, особенно важна именно для медицинских работников, имеющих дело с самым сложным объектом — человеческим организмом. Эта модель отчасти перекликается с известной теорией мотивации с помощью «логических ловушек» и с мотивацией отдаленными последствиями, но при этом источник мотивиро-



Рис. 2. Иллюстрация модели мотивации участием в изменениях.

вания является вполне определенным, а именно это последствия и/или результаты, которые реализуются или будут достигнуты благодаря данным изменениям, произведенным именно данными людьми. В этом случае возникает четкая причинно-следственная связь, которую можно представить, как показано на рис. 2.

Здесь присутствует также произведение параметров мотивации и времени, но явно имеет место процесс с насыщением, поскольку результатами изменения нельзя мотивировать вечно, и оно когда-нибудь произойдет и станет уже прошлым, а уровень мотивации также не может быть запредельно высоким, так как от слишком интенсивного мотивационного воздействия люди быстро устают, и эта усталость тем больше, чем выше уровень мотивационного воздействия.

При этом необходимо учитывать значение структурной модели и модели вовлечения/участия. В простейшем случае для первой из них все определяется коэффициентами передачи информации, а значит, и мотивации, по ступеням иерархии. Модель участия/вовлечения в простом реальном случае при первом приближении определяется коэффициентом или долей участия.

Расчеты по данным моделям позволили построить графики (рис. 3 и 4). На первом из них представлено изменение эффективности деятельности в зависимости от уровня мотивационного воздействия в середине временного диапазона.

В начальной части кривой (см. рис. 3) имеет место спад, что можно объяснить инерцией персонала, нежеланием начинать преобразования, элементарной ленью, но далее идет рост эффективности, заканчивающийся выходом на плато. Вероятно, рост связан с несколько запоздалой реакцией персонала на мотивирующие воздействия, а выход на плато — с истощением доступных источников повышения эффективности

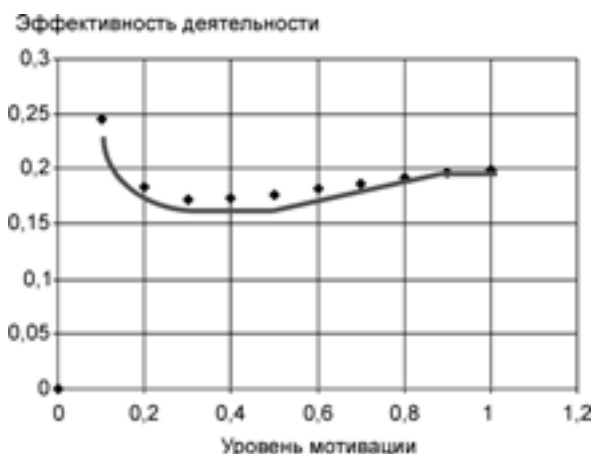


Рис. 3. Эффективность деятельности в зависимости от уровня мотивационного воздействия.

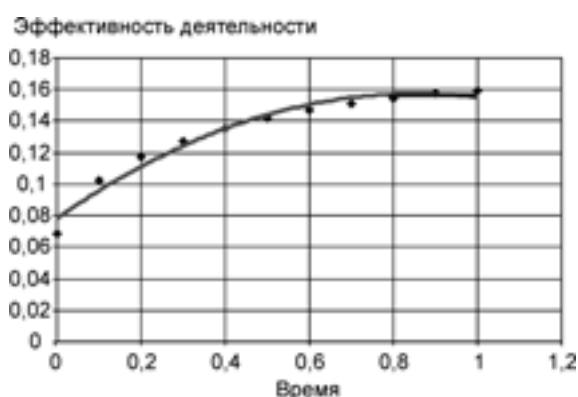


Рис. 4. Эффективность деятельности во времени (линейная вставка в конце кривой указывает на выход в стабильное положение, чего не дает автоматическая аппроксимация данных).

вследствие увеличения уровня мотивационного воздействия.

Временная зависимость на рис. 4 имеет несколько иной вид. Здесь эффективность постепенно нарастает, только в конце отчетного интервала выходя на плато, что свидетельствует о необходимости постоянного мотивационного воздействия, в особенности при воздействии и с использованием вышеописанных моделей мотивации.

Таким образом, при мотивационном воздействии менеджеры должны учитывать наличие начального спада-запаздывания и продолжать мотивирование практически в течение всего периода преобразований в организации. Кроме того, рекомендуется применять предложенные модели мотивации мнением окружающих и мотивации последствием проводимых изменений. Применение такого подхода позволяет повысить эф-

фективность деятельности организаций в результате преобразований.

Для медицинских работников характерна и может успешно использоваться модель «естественной» мотивации, связанная с тем, что человек, пришедший в медицину, за редким исключением, уже выбрал свой путь, хорошо понимая, что его ждут разнообразные трудности, начиная с финансовых проблем, заканчивая необходимостью довольно интенсивного и постоянного профессионального совершенствования. Но если он этот путь уже выбрал, это означает, что все проблемы он уже рассмотрел и счел их недостаточно важными, чтобы принять во внимание при выборе профессии и области деятельности. Соответственно его мотивирует к деятельности сама профессия, связанные с ней положительные моменты, включая гуманитарную составляющую самооценности оказания помощи страдающим людям, понимание экономической и социальной важности своей деятельности. Третьей оставляющей модели естественной мотивации медицинских работников является принадлежность к профессиональному «братству» медиков. Эти три составляющие у разных людей проявляются по-разному и в разном объеме, поэтому для использования в практике управленческой деятельности их анализируют с помощью анкетирования и безбумажных опросов (интервью), а затем формируют профессиональные коллективы из людей с близкими показателями естественной мотивации.

Подобный подход следует осуществлять на плановой основе, в четко построенном организационном порядке, и это позволит добиваться улучшений в лечебной работе лечебно-профилактического учреждения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухаметзянов И.Ш. Организационные аспекты деятельности службы донорства. Сайт «Гемодиализ для специалистов». [http://hd13.ru/books/much01/muh01\\_1\\_4.htm](http://hd13.ru/books/much01/muh01_1_4.htm)
2. Левин К. Теория поля в социальных науках. СПб.: Сенсор, 2000. 368 с.
3. McGregor D. The human side of enterprise. N.Y., 1960.
4. Завьялова В. Заграница нам поможет // Коммерсантъ. Business guide. 2005. № 215. С. 35.
5. Чуланова З.Н. Место и роль США в экономике. Институт мировой экономики и политики при фонде первого президента РТ. Алматы, 2005. <http://www.iwep.kz/img/docs/1160.pdf>.
6. Выготский Л.С. Собрание сочинений. М.: Педагогика, 1984. 400 с.

Поступила 22.05.2009.

## SUMMARY

**CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ELDERLY AND SENILE AGE**

V.E. Nonikov

*Central Clinical Hospital with Out-Patient  
Department for the Administration of the President of  
Russia, Moscow*

**Nonikov Vladimir Yevgenyevich**, D. M. S., Professor, the Head of Pulmonological Department, Central Clinical Hospital with Out-Patient Department for the Administration of the President of Russia, Moscow. Tel.: 651-35-13.

This article deals with diagnostics, pathogenesis and treatment of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). As a rule COPD is accompanied with CHD, congestive heart failure, diabetes mellitus, tumors, hepatic cirrhosis, and chronic renal failure in elderly and senile patients. COPD is the result of chronic bronchitis, prolonged bronchial spasm and (or) lung emphysema and other types of parenchymatous destruction, determined by the decrease in elastic properties of lungs. Diagnosis of COPD is based on the analysis of anamnestic data, clinical manifestations and the results of lung ventilation examination. We studied four stages of the disease taking into account its clinical course: mild, average, severe and extremely severe degree of the COPD. We described different programs for COPD treatment depending on the stage of the disease, severity of symptoms, severity of bronchial obstruction, frequency and severity of exacerbations, presence of respiratory failure and other complications, concomitant diseases.

**ACE-INHIBITORS IN ELDERLY PATIENTS WITH DECOMPENSATED PULMONARY HEART**

I.V. Pogonchenkova, K.A. Laricheva, A.M. Shchikota, V.S. Zadionchenko, Z.O. Grineva

*Municipal Hospital № 11, Moscow,  
Moscow State University of Dental Medicine (MGMSU),  
Moscow*

**Pogonchenkova Irena Vladimirovna**, C.M.S., the Deputy Chief Medical Officer, Municipal Hospital № 11, Moscow. Tel.: (095) 689-23-37.

**Zadionchenko Vladimir Semenovich**, D.M.S., Professor, the Head of the Department of Therapy and Family Medicine, MGMSU, Moscow. Tel.: 689-63-24.

We studied the effectiveness of ACE-inhibitors and its influence on endothelial dysfunction, oxidation stress and systemic inflammation in 50 elderly patients (62–75 years old) with chronic pulmonary heart disease. In terms of multicomponent treatment ACE-inhibitors improved the clinical course of the disease influencing positively on the central hemodynamics and microcirculation. Providing improvement of endothelial function Zofenopril reduces the nonspecific inflammation and the intensity of oxidation stress better than perindopril. Evaluation of these parameters could serve as additional diagnostic criteria to objectify the result of treatment.

**CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND RIGHT VENTRICULAR HEART FAILURE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE**

I.V. Talyzina, D.V. Preobrazhenskiy, B.A. Sidorenko, N.I. Nekrasova, I.V. Vyshinskaya

*Training and Research Medical Center for the Administration  
of the President of Russia, Moscow,*

*I.M. Sechenov Moscow Medical Academy Moscow*

**Preobrazhenskiy Dmitriy Vladimirovich** – D.M.S., Professor at the Department of Hematology and Geriatrics, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow. Tel.: (499) 782-31-09.

We examined 326 patients of different age (36–93 years old, middle age –  $70 \pm 11$  years) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the inpatient department; we divided them into two groups – younger than 60 years old and over 60 years. The comparative analysis of these groups showed that right ventricular heart failure, ciliary arrhythmia and anemia were more typical for patients older than 60 years, while secondary polycythemia was more typical for young ones. Right ventricular heart failure was diagnosed in 33% of patients, its frequency increased with age only in men. Obesity and ciliary arrhythmia were its risk factors in patients of any age, while anemia – only in elderly and senile patients. Echocardiographic parameters of pulmonary circulation and right heart in patients with right ventricular heart failure did not depend on the age.

**MATRIX METALLOPROTEINASE IN THE DIAGNOSIS OF PNEUMONIA**

A.A. Turna, R.T. Toguzov, T.A. Turusina, Ye.V. Nikonova

*Municipal Hospital № 83 of the Russian Federal Medico-Biological Agency, Moscow,*

*Russian State Medical University, Moscow*

**Turna Aliya Abdurakhmanovna**, Municipal Hospital № 83 of the Russian Federal Medico-Biological Agency, C.M.S., Associate Professor at the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Russian State Medical University, Moscow. Tel.: 395-63-87, mob. 8-916-120-30-80, e-mail: turna2605@yandex.ru.

**Toguzov Ruslan Timofeyevich**, D.M.S., Professor, the Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Russian State Medical University, Moscow. Tel.: (495) 434-61-45, e-mail: kld@rgmu.ru.

We examined 56 patients ( $54.5 \pm 8.5$  years old) with community-acquired bacterial pneumonia to study the activity of matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 in them. Metalloproteinase-3 activity did not exceed normal rates. Metalloproteinase-9 activity increased in patients whose sputum culture has given the growth of bacteria. There was the maximum increase of proteinase activity in these patients.

**INTRACARDIAC AND PULMONARY HAEMODYNAMICS AND ENDOTELIN-1 IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

L.B. Postnikova, M.V. Boldina, N.I. Kubysheva, R.Z. Mindubayev, A.V. Brunova, V.A. Kostrov

*Military Medical Institute of the Federal Security Service of  
the Russian Federation (FSB), Nizhny Novgorod,*

*Municipal Counseling Center for patients with chronic  
obstructive pulmonary diseases at the Municipal Hospital №  
28, Nizhny Novgorod*

**Postnikova Larisa Borisovna**, D.M.S., Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Military Medical Institute of the FSB of the Russian Federation, Nizhny Novgorod. Tel.: (831)433-25-34, mob. 8-910-390-64-37.

**Boldina Marina Viktorovna**, physician pulmonologist, Municipal Counseling Center for patients with chronic obstructive pulmonary diseases at the Municipal Hospital № 28, Nizhny Novgorod. Tel.: 8-910-390-64-37.

**Kostrov Vladimir Aleksandrovich**, C.M.S., Military Medical Institute of the Federal Security Service of the Russian Federation (FSB), Nizhny Novgorod. Tel.: (831) 433-25-34.

We studied peculiarities of cardiac morphometric and hemodynamic parameters using echocardiography with Doppler test and venous endotelin-1 dy-

namics in 32 elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II–IV. All patients had increased right ventricle size and average pressure in the pulmonary artery along with excessive accumulation of endothelin-1 in circulation. Significant bronchial obstruction also combined with expansion of the efferent part of the pulmonary artery, increase of the left atrial diameter, systolic left ventricular dysfunction and decrease in its ejection fraction. Our data indicated the formation of the secondary pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart and violation of the central hemodynamics, therefore we considered chronic obstructive pulmonary disease to be a disease with systemic manifestations: damage of arterial endothelium with endothelial dysfunction and atherosclerosis with the formation of ischemic heart disease.

#### MUCOCILIARY SYSTEM IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.Yu. Lushchayev, B.I. Kozlov

*Altai Regional Hospital for War Veterans, Barnaul,  
Altai State Medical University, Barnaul*

**Kozlov Boris Ivanovich**, Altai State Medical University, Barnaul.  
Tel.: (3852)66-75-07, +7909-507-87-81,  
e-mail: kbiagmu@mail.ru.

We examined mucociliary system in 246 elderly patients with chronic obstructive pulmonary diseases. According to our study the rate of bronchial clearance and imbalance in systems of lipid peroxidation and antioxidant protection of sputum varied considerably in elderly patients both during exacerbation and in remission of the disease. Violations in mucociliary transport were associated with the change in viscous and elastic properties of tracheobronchial secret that led to progression of bronchial obstruction.

#### INTRATHORACIC SARCOIDOSIS: AGE ASPECT

A.A. Vizel, Ye.A. Vizel, I.Yu. Vizel

*Kazan State Medical University, Kazan*

**Vizel Aleksandr Andreyevich**, D.M.S., Professor, the Head of the Phthisiopulmonology Department, Kazan State Medical University, Kazan. Tel.: (843) 272-30-26.

Assessment of the sarcoidosis influence on the spirogram parameters was based on the analysis of 3223 spiograms in 668 patients of different age with sarcoidosis. Age has the greatest impact on the end of the flow-volume curve, the smallest impact – on the peak exhalation rate. There was the greatest influence of age on lungs in patients with stage I sarcoidosis when violations of the ventilation capacity were minimal.

#### HEALTH AND SOCIAL MONITORING THE QUALITY OF LIFE OF VETERANS IN SENILE AGE WITH DYSFUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM

N.G. Astafyeva, I.V. Gamova

*Saratov State Medical University, Saratov*

**Astafyeva Natalya Grigoryevna**, D.M.S., Professor, the Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Geriatrics, Saratov State Medical University, Saratov.

E-mail: astang@mailk.ru.

**Gamova Inna Valeryevna**, C.M.S., Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Geriatrics, Saratov State Medical University, Saratov.  
Tel. (845-2)27-33-70.

Monitoring of the health and social activities for health and quality of life improvement in veterans with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease has showed that since 2003 to the end of 2008 real per capita income has grown per 0.1%, real disposable per capita income has decreased by 2.9%. Polymorbidity in veterans predetermined the necessity in additional costs for drug supply. The average cost of treatment (participation of respondents – veterans in co-payment) amounted to 30% of family budget at the expense of other vital needs. Optimization of the preferential drug provision remains a priority for health and social care. Application of appropriate pharmacotherapy in terms of additional drug provision is accompanied by the improvement in disease control and the quality of life (SF-36 questionnaire)

including physical (from 19.28 to 40.5 scores) and social (from 40.12 to 55 scores) activities of veterans.

#### LONG-TERM OXYGEN THERAPY IN CHRONIC RESPIRATORY FAILURE

I.A. Zarembo

*Saint Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Saint Petersburg*

**Zarembo Irina Aleksandrovna**, C.M.S., the Head of the Pulmonology Clinic, Saint Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, Saint Petersburg. Mob.: 945-84-05, (812) 234-04-67.

Long-term oxygen therapy is a highly effective method of treatment which provides improvement of the quality of life and its maximum extension in terms of strict compliance with the indications and contraindications, correct regimen of oxygen therapy and adequate safety, high rates of compliance with this therapy in patient and his family, a comprehensive treatment of major disease – chronic respiratory failure – and its complications.

#### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE VARIOUS METHODS OF CORONARY HEART DISEASE RISK ASSESSMENT IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS

Yu.I. Zhuravlev, G.I. Nazarenko, V.V. Ryazanov,  
Ye.B. Kleymenova

*Medical Center of Federal Bank of Russia, Moscow,*

*A.A. Dorodnicyn Computing Center RAS, Moscow*

**Kleymenova Yelena Borisovna**, A.A. Dorodnicyn Computing Center RAS, Moscow. Tel.: (495)676-8-31,  
e-mail: kleymenova@gmail.com.

We examined group of 131 patients with diagnosis «Coronary Heart Disease» (CHD), verified by the coronarography, and 159 patients in control group. After evaluation of traditional risk factors using a generally accepted method we calculated risk of a cardiovascular event using Framingham, PROCAM, SCORE scales. In the patients' background we included traditional risk factors, laboratory findings, instrumental methods of examination, genetic markers. The obtained data were analyzed via the «Recognition» system using different methods and algorithms of the Theory of precedents. Prognostic efficiency of conventional algorithms for assessment the risk of CHD was insufficient. Prediction based on the theory of precedents optimized the number of the studied factors (consequently the number of studies to assess the coronary risk) and helped to develop several rules for decision-making. Integrated application of different prediction methods improved the accuracy of the forecast of cardiovascular complications. The «Recognition» system provides unification of the results of comprehensive examination into a single predictive model for the CHD risk. The developed group of the laboratory and instrumental methods can be recommended to more precise assessment of the CHD risk in doubtful cases. Prediction based on the theory of precedents could be used for risk stratification and as a support for methods of the cardiovascular prevention.

#### IMPROVEMENT OF THE GERIATRIC HOSPITAL ACTIVITIES

A.M. Lukashev

*Municipal Hospital №60, Moscow*

**Lukashev Aleksandr Mikhaylovich**, C.M.S., the Chief Medical Officer, Municipal Hospital № 60, Moscow.  
Tel.: (495) 304-29-17.

Integrated solution for all problems is the only way to improve the activity of medical institutions, especially of geriatric hospitals. Such factors as organizational structure and legal form of medical institution as well as legal and regulatory framework and steady optimization of the hospital activities should become a basis for the improvement of health service. The list of requirements for successful development should include legal protection of medical institution; organizational planning, analysis of therapeutic and diagnostic activities and internal control in the hospital; studying the experience of other medical institutions; internal workflow to streamline the organizational structure; ethics and psychology of business communication; personnel management.

**ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS**

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ  
В.Е. Ноников . . . . . 3

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

ИНГИБИТОРЫ АПФ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ  
С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ  
ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

И.В. Погонченкова, К.А. Ларичева, А.М. Щикота,  
В.С. Задюнченко, З.О. Гринева . . . . . 10

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ  
И ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО  
ВОЗРАСТА

И.В. Талызина, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко,  
Н.И. Некрасова, И.В. Вышинская . . . . . 16

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ  
В ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИИ

А.А. Турна, Р.Т. Тогуззов, Т.А. Турусина,  
Е.В.Никонова . . . . . 22

ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ И ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА  
И ЭНДОТЕЛИН-1 У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ЛЕГКИХ

Л.Б. Постникова, М.В. Болдина, Н.И. Кубышева,  
Р.З. Миндубаев, А.В. Брунова, В.А. Костров . . . . . 26

МУКОЦИЛИАРНАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.Ю. Луцаев, Б.И. Козлов . . . . . 31

ВНУТРИГРУДНОЙ САРКОИДОЗ: ВОЗРАСТНОЙ  
АСПЕКТ

А.А. Визель, Е.А. Визель, И.Ю. Визель . . . . . 36

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА  
ЖИЗНИ ВЕТЕРАНОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С  
НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова . . . . . 40

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

ДЛИТЕЛЬНАЯ КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
И.А. Зарембо . . . . . 45

**СРОЧНО В НОМЕР**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ ОЦЕНКИ РИСКА ИБС У ЛИЦ СРЕДНЕГО И  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Ю.И. Журавлев, Г.И. Назаренко, В.В. Рязанов,  
Е.Б. Клейменова . . . . . 52

УЛУЧШЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
СТАЦИОНАРОВ

А.М. Лукашев . . . . . 61

**SUMMARY** . . . . . 67

**EDITORIAL**

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
V.E. Nonikov . . . . . 3

**ORIGINAL ARTICLES**

ACE-INHIBITORS IN ELDERLY PATIENTS  
WITH DECOMPENSATED  
PULMONARY HEART

I.V. Pogonchenkova, K.A. Laricheva, A.M. Shchikota,  
V.S. Zadionchenko, Z.O. Grineva . . . . . 10

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
AND RIGHT VENTRICULAR HEART  
FAILURE IN PATIENTS  
OF DIFFERENT AGE

I.V. Talyzina, D.V. Preobrazhenskiy, B.A. Sidorenko,  
N.I. Nekrasova, I.V. Vyshinskaya. . . . . 16

MATRIX METALLOPROTEINASE  
IN THE DIAGNOSIS OF PNEUMONIA

A.A. Turna, R.T. Toguzov, T.A. Turusina,  
Ye.V.Nikonova . . . . . 22

INTRACARDIAC AND PULMONARY  
HAEMODYNAMICS AND ENDOTELIN-1 IN ELDERLY  
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE

L.B. Postnikova, M.V. Boldina, N.I. Kubysheva,  
R.Z. Mindubayev, A.V. Brunova, V.A. Kostrov. . . . . 26

MUCOCILIARY SYSTEM IN ELDERLY PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASES

A.Yu. Lushchayev, B.I. Kozlov . . . . . 31

INTRATHORACIC SARCOIDOSIS: AGE  
ASPECT

A.A. Vizel, Ye.A. Vizel, I.Yu. Vizel . . . . . 36

HEALTH AND SOCIAL MONITORING THE QUALITY  
OF LIFE OF VETERANS IN SENILE AGE WITH  
DYSFUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM

N.G. Astafyeva, I.V. Gamova . . . . . 40

**PRACTITIONERS ASSISTANCE**

LONG-TERM OXYGEN THERAPY IN CHRONIC  
RESPIRATORY FAILURE  
I.A. Zarembo . . . . . 45

**URGENT ISSUE**

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE VARIOUS METHODS  
OF CORONARY HEART DISEASE RISK ASSESMENT  
IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS

Yu.I. Zhuravlev, G.I. Nazarenko, V.V. Ryazanov,  
Ye.B. Kleymenova . . . . . 52

IMPROVEMENT OF THE GERIATRIC HOSPITAL  
ACTIVITIES

A.M. Lukashev . . . . . 61

**SUMMARY** . . . . . 67